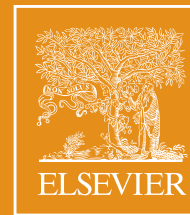


Iron Journal Club

Excerpta Medica, an Elsevier business
Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, Netherlands



Приглашенный редактор
Норберт Гаттерманн

Для распространения на территории
Российской Федерации.

Спонсор публикации
Novartis Oncology

G-ICL-10127

Том 2, № 1 2008

Iron Journal Club

КЛЮЧЕВЫЕ СТАТЬИ ИЗ ВЕДУЩИХ ЖУРНАЛОВ ПОД РЕДАКЦИЕЙ СПЕЦИАЛИСТОВ

Борьба с перегрузкой железом при МДС

**Рекомендации по диагностике и лечению
миелодиспластических синдромов у взрослых**

Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al.

**Согласительная резолюция по перегрузке железом
при миелодиспластических синдромах**

Altes A, Remacha AF, Sarda P, et al.

**Доказательные и согласованные практические рекомендации
по лечению первичных миелодиспластических синдромов.**

Заявление итальянского общества гематологов

Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al.

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™.
Myelodysplastic Syndromes, v.2.2008**

National Comprehensive Cancer Network

Приглашенный редактор



Проф. Норберт Гаттерманн
*Отделение гематологии,
 онкологии и клинической
 иммунологии
 Университет Генриха Гейне,
 Дюссельдорф, Германия*

© 2008 Elsevier BV

Все права защищены. Ни одна часть данной публикации не может воспроизводиться, храниться в поисковой системе либо передаваться в любой форме или любым способом (электронным, механическим, с помощью фотокопирования, переписывания и т. д.) без предварительного разрешения владельца авторских прав.

Издательство не несет ответственности за любой ущерб и/или повреждение, причиненное людям или имуществу по небрежности, либо другим способом, либо вследствие использования любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в публикуемых здесь материалах. Учитывая быстрое развитие медицинских наук, издательство рекомендует проверять правильность диагностики и дозировок препаратов.

Взгляды, выраженные в данной публикации, принадлежат авторам и необязательно отражают мнение издательства, спонсора или редакторов. Издательство «Elsevier» не несет никакой ответственности за любые опубликованные здесь данные.

Переводы любых материалов на язык, отличающийся от английского, предназначены исключительно для удобства читателей, не владеющих английским. Мы постарались точно перевести оригинальный английский материал, но вследствие трудностей перевода да могли возникнуть незначительные отличия. Единственной полноценной версией является оригинальная английская.

Оригинальное издание:
 Excerpta Medica, an Elsevier business.
www.excerptamedica.com

Русское издание:
 ООО «Рид Элсивер»
www.elsevier.ru

Перевод:
 ООО Издательство
 «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»
www.medprint.ru

Iron Journal Club

Борьба с перегрузкой железом при МДС

Содержание

Предисловие

Железо: какое количество считать избыточным у больных МДС?

2

Норберт Гаттерманн

Рефераты и статьи

Рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов у взрослых

3

Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al.

Согласительная резолюция по перегрузке железом при миелодиспластических синдромах

19

Gattermann N, Porter JB, Lopes LF, et al.

Доказательные и согласованные практические рекомендации по лечению первичных миелодиспластических синдромов. Заявление итальянского общества гематологов

29

Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes, v.2.2008

35

National Comprehensive Cancer Network

ПРЕДИСЛОВИЕ

Железо: какое количество считать избыточным у больных МДС?

Перегрузка железом у больных с миелодиспластическими синдромами (МДС) начинается задолго до начала гемотрансфузий. Причиной тому служит нарушение эритропоэза, которое приводит к усиленному всасыванию железа в двенадцатиперстной кишке. Тем не менее на момент постановки диагноза МДС уровень ферритина в сыворотке обычно колеблется в пределах 300–600 мкг/л и редко превышает 1000 мкг/л. Таким образом, основной причиной перегрузки железом при МДС служат многочисленные переливания эритроцитной массы, а не повышенное всасывание железа в кишечнике. Нередко больным требуется 4 дозы эритроцитной массы в месяц, что составляет 100 доз за 2 года. С таким количеством эритроцитов в организм попадает не менее 20 г железа, т. е. в 5 раз больше, чем содержится в организме здорового человека. В недавнем ретроспективном анализе, проведенном японскими учеными, показано, что летальность в группе больных МДС с резко выраженной перегрузкой железом и апластической анемией намного выше, причем основная причина смерти — нарушение функции печени и сердца (Takatoku et al.).¹ В то же время в серии других ретроспективных наблюдений, выполненных в клинике Мейо, не выявлено статистически значимой связи между посттрансфузионным гемосидерозом и выживаемостью больных МДС из группы низкого риска (рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами — РАКС).² Что касается роли хелаторов железа, то, согласно данным канадского ретроспективного исследования, они могут улучшить результаты лечения МДС низкого риска, сопровождающихся перегрузкой железом. Эти данные в настоящее время получили подтверждение в проспективном исследовании, проведенном во Франции с участием 170 больных МДС, результаты которого свидетельствуют о том, что хелаторы железа улучшают выживаемость больных МДС, подвергающихся частым гемотрансфузиям. В основном это касается больных, составляющих группы низкого и промежуточного-1 риска согласно IPSS.⁴

Главная цель хелаторной терапии при лечении МДС состоит в борьбе с накоплением железа в миокарде, поскольку именно поражение сердца является основным сопутствующим заболеванием у пожилых пациентов с МДС.⁵ Посмертное исследование, выполненное до внедрения в практику хелаторов железа,⁶ а также недавние данные с использованием МРТ^{7–9} указывают на то, что между первыми признаками накопления железа в печени и появлением железа в миокарде может пройти достаточно много времени. Однако следует принимать во внимание и другой аспект токсичности железа. Лабильное железо плазмы — железо, не связанное с трансферрином (ЖНТ), легко захватывается тканями, включая миокард, в которых это вещество катализирует образование активных форм кислорода. У больных МДС содержание ЖНТ повышено.¹⁰ Таким образом, хелаторная терапия может быть эффективной даже в том случае, когда нет значительных отложений железа в миокарде.

В ретроспективном исследовании показано, что регулярные гемотрансфузии, выполняемые на протяжении длительного времени, ухудшают выживаемость больных МДС.¹¹ Помимо перегрузки железом определенный вклад в развитие такой ситуации могут вносить и другие факторы. До сих пор заболеваемость и смертность вследствие перегрузки железом у больных МДС в проспективных исследованиях не изучались. Тем не менее врачам необходимо знать, насколько существенна проблема перегрузки железом у больных МДС и, следовательно, насколько важно назначать хелаторы железа. В США и Европе опубликовано множество рекомендаций по МДС, включая комментарии по лечению посттрансфузионного гемосидероза, которые основаны, главным образом, на мнении экспертов и большом опыте лечения гемосидерозов при талассемии. Основные рекомендации суммированы в этом номере журнала «Iron Journal Club».

Профессор Норберт Гаттерманн

Отделение гематологии, онкологии
и клинической иммунологии

Университет Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

Литература

1. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Eur J Haematol. 2007;78:487–94.
2. Chee CE, Steensma DP, Hanson CA, et al. Blood 2007 [abstract 4902].
3. Leitch HA, Goodman TA, Wong KK, et al. Blood. 2006;108:78a [abstract 249].
4. Rose C, Brechignac S, Vassilief D, et al. Blood 2007 [abstract 910].
5. Goldberg SL, Mody-Patel N, Warnock N. Leuk Res. 2007;31 Suppl 1:S103.
6. Buja LM, Roberts WC. Am J Med. 1971;51:209–21.
7. Glanville J, Eleftheriou P, Porter J. Blood. 2006;108 (ASH Annual Meeting Abstracts): 446a [abstract 1553].
8. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, et al. Br J Haematol. 2007;138:587–93.
9. Konen E, Ghoti H, Goitein O, et al. Am J Hematol. 2007;82:1013–6.
10. Cortelezzi A, Cattaneo C, Cristiani S, et al. Hematol J. 2000;1:153–8.
11. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, et al. J Clin Oncol. 2005;23:7594–603.

РЕФЕРАТ

Рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов у взрослых

Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al.

Br J Haematol. 2003;120:187–200.

Британские рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов (МДС) у взрослых опубликованы в 2003 г. В них также содержатся комментарии по переливанию эритроцитарной массы и лечению хелаторами железа. Данные рекомендации сформулированы на основе обзора работ, опубликованных с 1982 г. и до времени создания рекомендаций. Предварительный вариант отправлен на рассмотрение в контрольную комиссию Британского комитета по разработке стандартов в гематологии (комментарии которого были добавлены там, где это необходимо). Окончательная версия опубликована после дополнительного рассмотрения в редакции «Британского журнала гематологии» (*British Journal of Haematology*). Авторы признают, что рекомендации по применению хелаторов железа у больных МДС основаны на ограниченном количестве данных; несмотря на то что проведенные клинические исследования были выполнены качественно, рандомизированных исследований, которые могли бы быть положены в основу рекомендаций, среди них нет.

- Терапия хелаторами железа показана больным, получившим 5 г железа, что соответствует примерно 25 дозам эритроцитарной массы. Однако такое лечение целесообразно проводить только у тех больных, у которых планируются многочисленные гемотрансфузии в дальнейшем, например больные с сидеробластной анемией или синдромом 5q–.
- Дефероксамин рекомендуют применять в дозе 20–40 мг/кг/сут в виде 12-часовой подкожной инфузии в течение 5–7 дней в неделю до достижения целевого уровня ферритина (< 1000 мкг/л). Больным, которые не переносят инфузии препарата, вводят дефероксамин подкожно струйно 2 раза в сутки. Распространенная практика введения одной дозы дефероксамина при каждой гемотрансфузии не оправдана.
- Целевая концентрация ферритина составляет менее 1000 нг/мл; когда концентрация ферритина опускается ниже 2000 нг/мл, дозу дефероксамина уменьшают до 25 мг/кг и менее.
- Через 1 мес. после начала инфузий дефероксамином назначают витамин С в дозе 100–200 мг/сут.
- В настоящее время авторы рекомендаций не нашли достаточно убедительных данных об эффективности и безопасности деферипрона, чтобы рекомендовать применение этого препарата в повседневной практике.
- Согласно рекомендациям, перед началом лечения дефероксамином необходимо провести аудиометрию и офтальмологическое исследование. Указанные исследования повторяют не реже 2 раз в год до тех пор, пока продолжается хелаторная терапия дефероксамином.

РЕФЕРАТ

Что это значит для клинической практики?

- Британские рекомендации менее строгие, чем итальянские, в отношении количества переливаний эритроцитной массы в анамнезе (25 доз, в то время как, согласно Итальянским рекомендациям, лечение дефероксамином начинают после трансфузии 50 доз эритроцитной массы). В то же время в Британских рекомендациях несколько более высокие требования к прогнозу: в них указано, что лечение следует проводить у тех больных, *которым требуется долгосрочная гемотрансфузионная терапия*, что подразумевает намного более длительное время (хотя однозначно оно и не определено), чем минимальный период 6 мес., приведенный в итальянских рекомендациях.
- У нас нет серьезных разногласий о «правильном» количестве гемотрансфузий, которое должен получить больной перед началом лечения дефероксамином. Намного более важно выявить у больного сопутствующие заболевания, в частности болезни печени и сердца, которые повышают риск клинических проявлений перегрузки железом.
- В то же время очень важно правильно оценить прогноз у конкретного пациента по основному заболеванию костного мозга. Обычно продолжительность жизни больных МДС из группы высокого риска (больные с промежуточным-2 и высоким риском согласно международной системе оценки прогноза [IPSS] или с рефрактерной анемией с избытком бластов I–II стадии по классификацией ВОЗ) недостаточна для получения *длительной гемотрансфузионной терапии*. Хотя при стабилизации заболевания хелаторная терапия может быть оправданной даже у больных этой группы.
- В Британских рекомендациях впервые определен целевой уровень ферритина менее 1000 нг/мл, который позднее включен и в рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Рекомендация

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ВЗРОСЛЫХ

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой неоднородную группу нарушений кроветворения, наблюдающихся в основном у лиц пожилого возраста (медиана возраста 69 лет). Общая заболеваемость составляет около 4 случаев на 100 000 населения в год, однако среди лиц старше 70 лет она превышает 30 случаев на 100 000 населения в год. В основе нарушений гемопоэза при МДС лежат следующие патологические процессы:

- 1) усиление апоптоза, что приводит к снижению эффективности гемопоэза и количества клеток в крови;
- 2) трансформация в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Точные взаимоотношения между этими патологическими процессами пока не установлены, однако их понимание чрезвычайно важно для разработки новых лекарственных препаратов, воздействующих на один из этих механизмов или на оба сразу.

МЕТОДЫ

Рабочая группа авторов, разрабатывавшая рекомендации, состояла из британских медицинских специалистов по лечению МДС и представителей окружной больницы общего профиля. При разработке предварительной версии группа провела 6 собраний. Каждый член группы отвечал за разработку отдельного компонента первого предварительного варианта. Поиск информации осуществлялся по базе данных Medline/Pubmed с 1982 г., а также по базе данных Cochrane, однако в ней не содержалось информации о МДС. Резюме докладов на различных съездах не включались в поиск. Председатель соединял компоненты предварительной версии рекомендаций в единый документ, который обсуждался на 3–6-м собрании. В готовый документ включались только те рекомендации, которые не вызывали возражений у всех членов рабочей группы. Предварительную версию после обсуждения отправляли на рассмотрение в контрольную комиссию Британского комитета по разработке стандартов в гематологии, комментарии которого включали при необходимости. Здесь представлена окончательная версия рекомендаций, прошедших также дополнительное рассмотрение в редакции «British Journal of Haematology». Критерии, использованные для определения уровня доказательности и степени обоснованности рекомендаций, приведены в табл. I. Полный пересмотр рекомендаций запланирован на май 2005 г.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика и классификация МДС по-прежнему основаны на результатах морфологического исследования крови и костного мозга. Диагностические критерии в идеале должны позволить четко отделить МДС от реактивных состояний, приводящих к нарушению гемопоэза, и от других клональных миелоидных заболеваний. Минимальные клинические данные и лаборатор-

ные исследования, которые необходимы для постановки диагноза в случае, подозрительном на МДС, приведены в табл. II. Практические вопросы, касающиеся диагностики МДС, обычно следующие.

1. Каждому ли больному требуется стеральная пункция? Стеральная пункция обычно необходима для постановки точного диагноза и дает важную информацию о прогнозе заболевания. Однако у пожилых больных, у которых точный диагноз МДС не повлияет на лечение или плохое общее состояние будет препятствовать активному лечению, от пункции можно воздержаться.
2. Каждому ли больному показана трепанобиопсия подвздошной кости? Гистологическое заключение дополняет данные цитологического исследования, полученные в результате стеральной пункции, следовательно, трепанобиопсия необходима во всех случаях, когда есть подозрение на МДС и показано морфологическое исследование костного мозга. Точность диагноза будет выше при обнаружении дисплазии мегакариоцитов. Нарушение архитектуры костного мозга — расположение незрелых миелоидных клеток в центральных отделах синусов (необычная локализация незрелых предшественников) — указывает на плохой прогноз (Tricot et al, 1984). Оценка клеточности и степени фиброза определяет морфологические варианты заболевания, причем выявление низкой клеточности важно для выбора тактики лечения (см. ниже) (Mijovic & Mufti, 1998).
3. Каждому ли больному следует выполнять цитогенетическое исследование? Обнаружение хромосомных нарушений подтверждает клональную этиологию заболевания, помогает различить МДС и реактивную дисплазию и, кроме того, имеет большое прогностическое значение. Таким образом, цитогенетический анализ следует проводить всем больным, которым показано морфологическое исследование костного мозга.
4. Каковы минимальные морфологические критерии диагноза МДС? Минимальные морфологические критерии диагноза МДС четко не определены. Трудности возникают вследствие большого разнообразия реактивных нарушений с морфологическими признаками дисплазии; более того, небольшую дисплазию часто выявляют в костном мозге здоровых лиц с нормальным клеточным составом крови (Bain, 1996; Ramos et al, 1999).

Для повышения надежности диагностики МДС рекомендуется поступать следующим образом.

- a) По возможности следует исследовать не менее 200 клеток костного мозга и 20 мегакариоцитов.
- b) Признаки дисплазии должны присутствовать более чем у 10% клеток костного мозга (Kouides & Bennett, 1996).
- c) Особое внимание следует уделять присутствию нейтрофилов с псевдопельгеровской аномалией, кольцевых сидеробластов, микромегакариоцитов и повышенному количеству бластов, поскольку эти нарушения наиболее сильно коррелируют с наличием клональных маркеров МДС и менее всего подвержены субъективности (Kuriyama et al, 1986; Ramos et al, 1999).

Корреспонденцию направлять: Dr David Bowen, Molecular and Cellular Pathology, Ninewells Hospital, Dundee, DD1 9SY, UK. E-mail: d.t.bowen@dundee.ac.uk

© 2003 Blackwell Publishing Ltd

188 *Guideline*

Таблица I

(A) Уровень доказательности данных

Уровень	Тип доказательств
Ia	Данные получены в метаанализе большого количества контролируемых исследований
Ib	Данные получены по крайней мере в одном крупном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании
IIa	Данные получены по крайней мере в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
IIb	Данные получены по крайней мере в одном хорошо спланированном квазиэкспериментальном исследовании
III	Данные получены в хорошо спланированных неэкспериментальных описательных исследованиях, таких как сравнительное и корреляционное описание, а также исследования «случай-контроль»
IV	Данные получены на основе отчетов группы экспертов, их мнений или клинического опыта заслуживающих доверия специалистов

(B) Степень обоснованности рекомендаций

Степень	Уровень доказательности	Рекомендации
A	Ia, Ib	Имеются доказательства, полученные по крайней мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого не противоречат основной массе литературных данных высокого качества и согласованности, которые касаются данной конкретной рекомендации
B	IIa, IIb, III	Имеются доказательства, полученные в хорошо спланированных нерандомизированных клинических исследованиях по теме данной конкретной рекомендации
C	IV	Имеются доказательства, полученные на основе отчетов группы экспертов, их мнений или клинического опыта уважаемых специалистов
		Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, применимых к данной проблеме

Таблица II. Обследование при подозрении на МДС

Сбор анамнеза
Химио- или лучевая терапия в прошлом
Случаи МДС/ОМЛ в семье
Рецидивирующие инфекционные заболевания или кровотечения/синяки
Физикальное исследование
Бледность/инфекции/синяки
Спленомегалия
Общий анализ крови
Макроцитоз, цитопения, нейтрофилия, моноцитоз, тромбоцитоз
Мазок крови
Определение уровня ферритина сыворотки, витамина B ₁₂ и фолиевой кислоты
Стернальная пункция
Трепанобиопсия подвздошной кости
Цитогенетический анализ клеток костного мозга
Исключение реактивной дисплазии
Мегалобластная анемия
Инфицирование ВИЧ
Алкоголизм
Недавнее цитотоксическое лечение
Тяжелые сопутствующие заболевания

- d) Оценка зернистости нейтрофилов сильно зависит от качества окраски препарата, поэтому не рекомендуется ставить диагноз МДС только лишь на основании скудной зернистости нейтрофилов в отсутствие других признаков дисплазии.

Окончательный диагноз рефрактерной анемии на ранней стадии поставить трудно, например, у больных с изолированной цитопенией одного ростка или изолированным макроцитозом. Если морфологический диагноз неясен, рекомендуется регулярно

обследовать больного в гематологической клинике и с определенным интервалом проводить повторные анализы крови и морфологическое исследование костного мозга.

5. Синдромы перекреста. На сегодняшний день известно, по крайней мере, три синдрома перекреста: фиброзный вариант МДС (Mijovic & Mufti, 1998), МДС с тромбоцитозом (Harris et al, 1999) и гипопластический вариант МДС (Tuzuner et al, 1994, 1995). В настоящее время только последний из перечисленных требует особого лечебного подхода, и его важно отличать от апластической анемии.

МДС с пониженной клеточностью костного мозга и апластическая анемия

Поставить диагноз МДС с пониженной клеточностью костного мозга чрезвычайно важно с клинической точки зрения, т. к., по предварительным данным, ответ на иммуносупрессивную терапию при таком варианте заболевания выше, чем при нормо- или гиперклеточном МДС. При исследовании трепанобиоптата у лиц до 60 лет гипоплазией считается клеточность менее 30%, а у лиц старше 60 лет — менее 20% (Tuzuner et al, 1994, 1995). Для постановки диагноза МДС требуется наличие признаков дисплазии в мегакариocyтах и/или миелоидных клетках либо избыточное количество бластов. Эритроидная дисплазия встречается и при апластической анемии, поэтому одного этого признака недостаточно для дифференциального диагноза между МДС и апластической анемией. Наличие нарушений кариотипа убедительно свидетельствует в пользу МДС, однако описаны также случаи апластической анемии с нарушениями кариотипа без морфологических признаков МДС и низким риском трансформации в МДС или ОМЛ.

КЛАССИФИКАЦИЯ МДС

ВОЗ недавно опубликовала план новой классификации МДС, которая призвана заменить франко-американо-британскую

(FAB) классификацию (Bennett *et al*, 1982). Новая классификация основана на сочетании морфологических и клинических признаков с изменениями кариотипа (Harris *et al*, 1999). Возможные проблемы, связанные с внедрением новой классификации, недавно были суммированы и опубликованы (Greenberg *et al*, 2000). В настоящее время окончательный вариант классификации опубликован (Jaffe *et al*, 2001) и сейчас проходит независимую валидацию (Germing *et al*, 2000a; Nosslinger *et al*, 2001). Учитывая небольшой опыт применения новой классификации, в настоящих рекомендациях использована более привычная терминология FAB.

БАЛЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА

Ожидаемая продолжительность жизни всех больных МДС меньше, чем у здоровых лиц того же возраста и пола, вне зависимости от подтипа МДС. Это различие особенно заметно у пациентов не старше 60 лет и у больных МДС высокого риска (Morel *et al*, 1996). Хотя классификация FAB/ВОЗ сама по себе обладает прогностической ценностью, другие системы, учитывающие объективные показатели, позволяют улучшить воспроизводимость принятия решений в повседневной практике и оказываются чрезвычайно полезными при проведении клинических и биологических исследований с участием больных МДС. С момента появления первой балльной системы Bournemouth (Mufti *et al*, 1985) создано множество систем для оценки прогноза. Одной из последних стала международная система оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS) (Greenberg *et al*, 1997), надежность которой оказалась лучше, чем у предшественниц, а именно систем Sanz (Sanz *et al*, 1989) и Lille (Morel *et al*, 1993). IPSS представляет собой результат многофакторного анализа характеристик больных, набранных из числа 816 лиц, страдающих МДС, которые были

включены в когорты при создании предыдущих систем прогнозирования (табл. III). Следует отметить, что когорта больных, которая проанализирована с помощью IPSS, в основном не получала лечения и, таким образом, могла включать в себя больных с худшим общим состоянием и прогнозом. Критерии IPSS исключают больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) и пациентов с числом лейкоцитов более $12 \times 10^9/\text{л}$, поскольку, по мнению исследователей, данная группа относится скорее к миелопролиферативным заболеваниям, нежели миелодиспластическим. IPSS учитывает три параметра (в порядке убывания прогностической значимости): процент бластов в препарате костного мозга, данные цитогенетического исследования костного мозга и количество угнетенных ростков кроветворения (цитопении). Несмотря на то что в этих рекомендациях советуется проводить цитогенетический анализ у всех больных, которым показано морфологическое исследование костного мозга, мы понимаем, что это не всегда технически осуществимо. Для таких редких ситуаций требуется другая система оценки прогноза, с которой врач лучше знаком, например Sanz (Sanz *et al*, 1989) или Bournemouth (Mufti *et al*, 1985). Методика определения показателя по системе Sanz более строгая, а сама шкала обладает большей прогностической значимостью по сравнению со шкалой Bournemouth, по крайней мере, для больных с количеством бластов в препарате костного мозга более 5%.

Хотя мы приветствуем использование прогностических систем, следует отдавать себе отчет в том, что даже внутри одной прогностической группы неизбежно наличие различных клинических вариантов с неодинаковым прогнозом. Примерами этого может служить сидеробластная анемия (Germing *et al*, 2000b) и, возможно, синдром 5q- — заболевания, отличающиеся хорошим прогнозом и очень низкой частотой трансформации в острый лейкоз.

Таблица III

(А) Международная система оценки прогноза (IPSS)

	Балл				
	0	0,5	1	1,5	2
Доля бластов в костном мозге, %	< 5	5–10		11–20	21–30
Кариотип	Благоприятный	Промежуточный	Плохой		
Цитопении	0/1	2/3			

Группы риска: низкий — 0; промежуточный-1 — 0,5–1,0; промежуточный-2 — 1,5–2,0; высокий — более 2,5. Кариотип: благоприятный — нормальный, -Y, del(5q), del(20q); плохой — сложный (≥ 3 нарушения) или аномалии хромосомы 7; промежуточный — другие нарушения. Под цитопениями подразумевают концентрацию гемоглобина менее 10 г/дл, число нейтрофилов менее $1,8 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

(В) Медиана выживаемости: показатель по IPSS

	Медиана выживаемости, годы			
	≤ 60 лет (n = 205)	> 60 лет (n = 611)	≤ 70 лет (n = 445)	> 70 лет (n = 371)
Низкий риск (n = 267)	11,8	4,8	9	3,9
Промежуточный-1 риск (n = 314)	5,2	2,7	4,4	2,4
Промежуточный-2 риск (n = 176)	1,8	1,1	1,3	1,2
Высокий риск (n = 59)	0,3	0,5	0,4	0,4

190 *Guideline*

ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Решение о лечении больного рекомендуется по возможности принимать на основании показателя IPSS. Важно помнить, что балл по IPSS определяют в период стабильного состояния больного, а не во время, например, первой госпитализации с яркой клинической картиной инфекции. Тактику ведения следует выбирать с учетом пожеланий предварительно проинформированного больного. Информация для пациентов в доступной форме изложена в буклетах, распространяемых Leukaemia Research Fund и Myelodysplastic Syndromes Foundation. Следует проанализировать отдельные лечебные подходы, направленные на решение клинических задач для каждого конкретного больного МДС, и соотнести их с рекомендациями по тактике лечения на основе показателя IPSS и общей клинической картины. Важно подчеркнуть, что большинство рекомендаций создано на основе весьма ограниченных данных об эффективности интервенционных и неинтервенционных методов лечения МДС. В большинстве работ, посвященных интервенционным методам лечения, исследуется относительно малая когорта больных, кроме того, имеется только одно небольшое плацебо-контролируемое исследование. Критерии ответа на лечение в различных наблюдениях также отличаются большим разнообразием. Недавно опубликованная работа, посвященная стандартизации критериев ответа на лечение в исследованиях с участием больных МДС (Cheson *et al*, 2000), может упростить понимание реальной клинической значимости новых способов лечения МДС.

Симптоматическое лечение: принципы

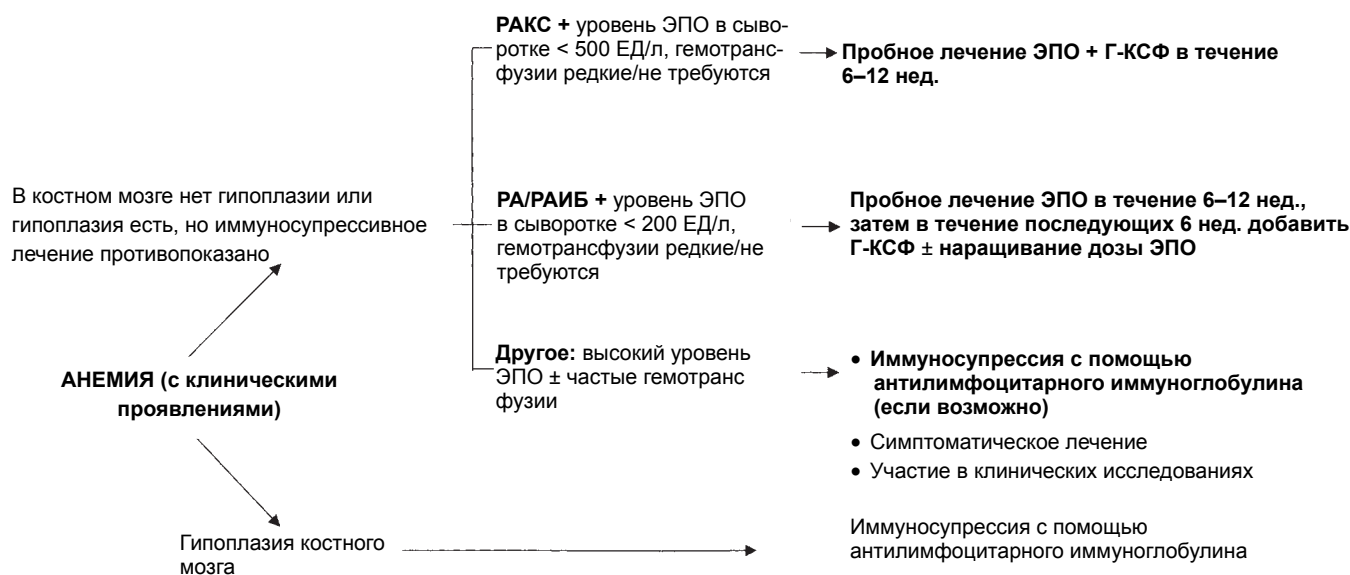
Симптоматическое лечение остается очень важным аспектом ведения больных МДС с хорошим прогнозом, а также тех пациентов с плохим прогнозом, возраст или общее состояние которых препятствуют более интенсивной терапии. Цель симптоматического лечения состоит в снижении частоты осложнений и летальности, а также обеспечении приемлемого качества жизни. Однако рекомендаций степени обоснованности А или В, касающихся эффективности симптоматического лечения МДС, не существует, и вряд ли они когда-либо появятся. У больных МДС с хорошим прогнозом зачастую достаточно наблюдения и нет никакой необходимости начинать специфическую терапию. Там, где это возможно, такая выжидательная тактика ведения применяется и у больных с более тяжелыми формами МДС, что позволяет оценить стабильность течения заболевания и определить необходимость в начале активного лечения.

Анемия

На момент появления симптомов заболевания у 80% больных МДС уровень гемоглобина не достигает 10 г/дл (Sanz *et al*, 1989). Анемия у больных МДС обычно развивается вследствие неэффективности эритропоэза, однако свой вклад могут вносить и другие факторы, например неполноценное питание, кровотечения, гемолиз и инфекционные осложнения, которые следует вовремя распознавать и лечить. Хроническая анемия редко угрожает жизни, однако может привести к тяжелым осложнениям и, тем самым, существенно ухудшить качество жизни. На рис. 1 изображен алгоритм ведения больных МДС с анемией.

Переливание эритроцитарной массы и хелаторная терапия. Переливания эритроцитарной массы показаны всем больным с симптомами анемии. Невозможно указать некий конкретный уровень гемоглобина, ниже которого требуется переливание эритроцитарной массы. Таким образом, каждый конкретный случай требует отдельного рассмотрения (Murphy *et al*, 2001). Исследования с участием онкологических больных выявили положительную корреляцию между повышением уровня гемоглобина (благодаря лечению рекомбинантными эритропоэтинами) и улучшением качества жизни (Glaspy *et al*, 1997; Demetri *et al*, 1998).

Рекомендации по применению хелаторов железа у больных МДС основаны на весьма ограниченных данных (степень обоснованности В, уровень доказательности III). Хелаторную терапию проводят больным, получившим 5 г железа (что соответствует примерно 25 дозам эритроцитарной массы). Однако такое лечение целесообразно только у тех больных, у которых планируются многочисленные гемотрансфузии в дальнейшем, например при сидеробластной анемии или синдроме 5q-. Дефероксамин применяют в дозе 20–40 мг/кг/сут в виде 12-часовой подкожной инфузии 5–7 дней в неделю. Перед началом лечения дефероксамином обязательно выполняют аудиометрию и офтальмологическое исследование. Целевая концентрация



ферритина составляет менее 1000 мкг/л, и когда концентрация ферритина снижается до менее 2000 мкг/мл, доза дефероксамина не должна превышать 25 мг/кг. Через 1 мес. после начала лечения дефероксамином назначают витамин С в дозе 100–200 мг/сут. Повторную аудиометрию и офтальмологическое исследование проводят не реже 1 раза в год. Больным, которые не переносят инфузии препарата, дефероксамин вводят подкожно струйно 2 раза в сутки (Franchini et al, 2000). Распространенная практика введения одной дозы дефероксамина при каждой гемотрансфузии не имеет под собой оснований и не должна применяться. В настоящее время деферипрон (L1) нельзя рекомендовать для рутинного применения у данной группы больных ввиду отсутствия опубликованных работ по его использованию у больных МДС и неразрешенных вопросов об эффективности и безопасности этого препарата (Pippard & Weatherall, 2000).

Эритропоэтин (ЭПО) ± гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Во многих исследованиях четко показано, что применение ЭПО ± Г-КСФ способствует повышению уровня гемоглобина и позволяет уменьшить число гемотрансфузий или вообще отказаться от этих процедур у некоторых больных МДС. Эти данные суммированы в табл. IV. Все эти исследования представляли собой малочисленные когортные исследования (не более 120 больных в каждом), и только одно из них являлось рандомизированным плацебо-контролируемым (изучение эффективности лечения ЭПО, проведено Italian Cooperative Study Group, 1998). Принимая во внимание малый размер выборки в данном плацебо-контролируемом исследовании по изучению эффективности монотерапии ЭПО (87 больных), рекомендации по применению ЭПО в виде монотерапии имеют степень обоснованности А/В (уровень доказательности Ib/IIa). Доказательства эффективности комбинации ЭПО + Г-КСФ имеют степень обоснованности В (уровень доказательности IIa/IIb).

Согласно указанным исследованиям, у больных, страдающих рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС), чаще удается добиться ответа на комбинированное лечение ЭПО + Г-КСФ (Hellstrom Lindberg et al, 1997, 1998). При рефрактерной анемии (РА) и РА с избытком бластов (РАИБ) хорошие результаты дает монотерапия ЭПО, хотя у определенной доли больных клиническую пользу может принести добавление Г-КСФ (Hellstrom Lindberg, 1995; Hellstrom-Lindberg et al, 1998; Italian Cooperative Study Group, 1998; Mantovani et al, 2000). В целом уже получены доказательства эффективности лечения ЭПО ± Г-КСФ у правильно подобранных пациентов. Больным РА и РАИБ (не подходящих для проведения химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [ТГСК]; см. далее) с симптомами анемии, которым не требуются или требуются редкие гемотрансфузии (< 2 доз в месяц), и исходным уровнем эритропоэтина менее 200 ЕД/л (у больных, которым проводят гемотрансфузии, уровень эритропоэтина измеряется при самой низкой концентрации гемоглобина) следует предложить участие в исследовании с применением монотерапии ЭПО в дозе 10 000 ЕД/сут в течение 6 нед. (Hellstrom Lindberg, 1995). При отсутствии эффекта следует либо добавить к лечению Г-КСФ (ежедневно), либо удвоить дозу ЭПО, либо сделать и то и другое и проводить терапию по новой схеме в течение 6 нед. Дозу Г-КСФ следует повышать с 75 до 150 и 300 мкг (из одного флакона, хранящегося при температуре 4 °С, можно набирать несколько доз препарата) так, чтобы поддерживать уровень лейкоцитов $6-10 \times 10^9/\text{л}$. После достижения максимального ответа на лечение дозу Г-КСФ можно снизить и вводить препарат 3 раза в неделю, а ЭПО — 5 дней, затем 4,

потом 3 дня в неделю с интервалом 4 нед. до достижения наименьшей дозы, позволяющей сохранить ответ на лечение.

При РАКС с клиническими проявлениями анемии, исходным уровнем ЭПО < 500 ЕД/л и потребностью в переливании не менее 2 доз эритроцитарной массы в месяц рекомендуется сразу начать комбинированное лечение ЭПО и Г-КСФ (Hellstrom Lindberg et al, 1997). Рекомендации по дозированию точно такие же, как и при РА/РАИБ, которые подразумевают наращивание дозы ЭПО у больных, не ответивших на лечение через 6 нед., в течение еще 6 нед.

Хотя не опубликовано работ, которые бы свидетельствовали о повышении качества жизни на фоне лечения гемопоэтическими факторами, опыт применения ЭПО у онкологических больных свидетельствует о том, что такое улучшение наблюдается и что поддержание гемоглобина на стабильном уровне предпочтительнее его периодическим колебаниям, возникающим при переливании эритроцитарной массы (Bowen & Hellstrom-Lindberg, 2001). Следует также заметить, что данные о выживаемости и фармакоэкономические данные, которые бы свидетельствовали в пользу гемопоэтических факторов, отсутствуют. В связи с этим мы приветствуем проведение рандомизированных контролируемых исследований с ЭПО ± Г-КСФ, направленных на определение влияния такого лечения на качество жизни, выживаемость и его фармакоэкономику.

Иммуносупрессивная терапия. Два коллектива авторов продемонстрировали, что лошадиный антилимфоцитарный иммуноглобулин повышает содержание клеток в крови у части больных МДС. Однако выборка в обоих исследованиях была небольшой: $n = 25$ (Molldrem et al, 1997) [по обновленным данным — $n = 60$ (Barrett et al 1998)] и $n = 12$ (Killick et al, 1999). Антилимфоцитарный глобулин, судя по всему, наиболее эффективен у пациентов с гипопластическим МДС и с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (Dunn et al, 1999), однако его использование дает статистически значимое улучшение и у больных с нормо- и гиперклеточным МДС низкого риска (промежуточный риск-1 или ниже по IPSS). По предварительным данным, достигнутые ответы на лечение оказываются стойкими и продолжительными (Barrett et al, 1998). Наиболее значимые с клинической точки зрения ответы наблюдаются в отношении эритроидного роста, однако эффект отмечен в отношении двух и даже трех ростков. Сходные результаты были получены и при использовании циклоспорина А (Jonasova et al, 1998), причем при гипопластическом МДС тоже наблюдалась более высокая частота ответов. Существуют единичные сообщения об эффекте при МДС кортикостероидов, однако данный вид лечения в настоящее время не рекомендуется. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу проведения исследований терапии антилимфоцитарным иммуноглобулином, по крайней мере, у больных с гипопластическим МДС (степень обоснованности В, уровень доказательности IIb).

Другие лекарственные средства. Препараты, применение которых при анемии, сопровождающей МДС, не рекомендуется, приведены в табл. V.

Тромбоцитопения

Кровотечения — частое и серьезное осложнение МДС. Причиной этому может быть как уменьшение количества тромбоцитов, так и нарушение их функции. Показания к переливанию тромбоцитов у больных МДС должны основываться на выводах согласительной конференции Королевского врачебного колледжа Эдинбурга (Ancliff & Machin, 1998). Антифибринолитические средства (степень обоснованности С, уровень доказательности IV) и даназол (степень обоснованности В, уровень

Таблица IV
(А) Исследования эффективности монотерапии эритропоэтином при МДС

	Число больных	Результат	Комментарий
Метаанализы			
Hellstrom Lindberg (1995)	205 в 17 исследованиях	Общая частота ответов на лечение 16%	Параметры ответа на лечение были стандартизованы для всех исследований, включенных в метаанализ. Частота ответов на лечение сравнивалась с помощью U-критерия Манна—Уитни (сыроторочная концентрация ЭПО между подгруппами) или точного критерия Фишера (категориальные переменные). Более высокая частота ответов наблюдалась при уровне ЭПО < 200 ЕД/л, не-РАКС-варианте по классификации FAB, отсутствии потребности в гемотрансфузиях. Более высокая частота ответов при РАИБ. Нет связи с уровнем ЭПО или необходимостью гемотрансфузий
Rodriguez <i>et al.</i> (1994) (только резюме; Испания)	115 в 10 исследованиях	Ответ на лечение 23,5%	
<i>Постметаанализы (исследования с участием более 10 больных)</i>			
Italian Cooperative Study Group (1998)	87	14/38 vs 4/37 ответивших а лечение ($p = 0,007$) в пользу ЭПО	Рандомизированное плацебо контролируемое исследование с использованием двойного слепого метода оценки эффективности ЭПО у больных МДС низкого риска. Ответ на лечение оценивали через 8 нед. Тип по FAB = РА, исходный уровень ЭПО < 200 ЕД/л, нет гемотрансфузий — все это предикторы ответа на лечение
Stasi <i>et al.</i> (1997a)	43	16,7% (ПО + ЧО)	6 больных ответили на лечение возрастающими дозами ЭПО от 150 до 300 мкг/кг 3 раза в неделю. Эритроидная гиперплазия и циркуляция эритроидных бурстобразующих единиц были наилучшими предикторами ответа на лечение
Stasi <i>et al.</i> (1997b)	25 (примечание: те же больные, что приведены выше?)	4 ПО, 5 ЧО	У больных, ответивших на лечение, уровень фактора некроза опухоли альфа в сыворотке ниже
Di Raimondo <i>et al.</i> (1996)	12 с РА (только), нормальным уровнем лейкоцитов и тромбоцитов и не-большой длительностью заболевания	7 (58,3%) ПО, 2 ЧО	Тщательно отобранные больные с РА мягкого течения
Rose <i>et al.</i> (1995)	116	28%	Все авторы работают в компании R. W. Johnson Pharmaceutical. Ответы на лечение получены у больных РА и РАКС. Предиктором ответа на лечение был уровень ЭПО < 100 ЕД/л (54% больных РА с низким уровнем ЭПО ответили на лечение)

(В) Исследования эффективности комбинации эритропоэтина и Г-КСФ при МДС

	Число больных	Результат	Комментарий
Mantovani <i>et al.</i> (2000)	33	У 61% больных повышение уровня гемоглобина через 12 нед. У 80% больных повышение уровня гемоглобина через 36 нед.	12/17 больных ответили на лечение через 12 нед., а у 14/20 через 20 нед. наблюдался «хороший эритроидный» ответ, а именно независимое от переливания эритроцитарной массы стойкое повышение уровня гемоглобина более 2 г/дл
Remacha <i>et al.</i> (1999)	32	Повышение уровня гемоглобина у 50% (у 12 больных — ПО и у 4 больных — ЧО)	У 13 больных, ответивших на лечение, ответ сохранялся на протяжении 2 лет

Hellstrom Lindberg <i>et al.</i> (1997)	Разработка прогностической модели Hellstrom-Lindberg <i>et al.</i> (1998) и Negrin <i>et al.</i> (1996)	Частота ответов на лечение 36%. Медиана длительности ответа 11–24 мес.	При многофакторном анализе выяснилось, что уровень ЭПО в сыворотке и исходная потребность в гемотрансфузии были значимыми предикторами ответа на лечение. Предсказательная значимость рассматривалась посредством логарифмической функции правдоподобия и логистической регрессии. В 1-й группе вероятность ответа составила 74%, во 2-й — 23%, в 3-й группе — 7%.
Hellstrom-Lindberg <i>et al.</i> (1998)	50 в рандомизированном исследовании	Общая частота ответа на лечение 38%. Частота ответа на лечение в обеих группах одинаковая. Медиана выживаемости 26 мес, трансформация в лейкоз 28%. Медиана продолжительности ответа у 20 больных с наиболее длительной стабилизацией состояния 24 мес.	Рандомизированное исследование Группа А: Г-КСФ в течение 4 нед., затем комбинированное лечение в течение 10 нед. Группа В: ЭПО в течение 8 нед., затем комбинированное лечение в течение 10 нед. Частота ответов при РА, РАКС, РАИБ составила 20, 46 и 37% соответственно
Negrin <i>et al.</i> (1996)	55	У 53 (96%) больных значимое повышение уровня нейтрофилов. У 44 больных оценивали ответ со стороны эритроидного роста, у 21 (48%) из них этот ответ отмечен. У 81% ответивших на лечение эффект сохранялся в течение 8-недельной поддерживающей фазы Нет ответа на лечение в отношении уровня гемоглобина или уровня тромбоцитов после 10 нед. терапии, но у 80% больных повышение уровня нейтрофилов У 8 (38%) больных значимое повышение уровня гемоглобина	Предикторами ответа на лечение были низкий уровень ЭПО в сыворотке, высокое абсолютное число ретикулоцитов и нормальные цитогенетические результаты на момент начала исследования
Imamura <i>et al.</i> (1994)	10	Нет ответа на лечение в отношении уровня гемоглобина или уровня тромбоцитов после 10 нед. терапии, но у 80% больных повышение уровня нейтрофилов	Наблюдался 1 отсроченный ответ со стороны красного кровяного роста после прекращения лечения. Существенно более высокие дозы Г-КСФ (н/н) чем в других исследованиях
Hellstrom Lindberg <i>et al.</i> (1993)	22	У 8 (38%) больных значимое повышение уровня гемоглобина	Предикторами ответа на лечение были менее выраженная панцитопения, более низкий уровень ЭПО и копыцевых сидеробластов в сыворотке
Negrin <i>et al.</i> (1993)	24	У 10 (42%) больных повышение уровня гемоглобина	Единственным предиктором ответа на лечение был низкий уровень ЭПО перед началом лечения

ПО — полные ответы на лечение; ЧО — частичные ответы на лечение.

194 *Guideline*

Таблица V. Средства, ограниченно применяемые при анемии у больных МДС

Препарат	Уровень доказательности	Степень обоснованности	Рекомендация	Комментарий
Монотерапия				
13-цис-ретиноевая кислота (13-ЦРА)	Ib	A	Не рекомендовано	Несмотря на то что в ранних работах показано увеличение выживаемости при использовании 13-ЦРА по сравнению с симптоматическим лечением (Clark <i>et al</i> , 1987), в последующем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 68 больных наблюдалось только 3 минимальных ответа (2 — в группе плацебо, 1 — в группе 13-ЦРА) (Koeffler <i>et al</i> , 1988). В нескольких нерандомизированных исследованиях также показана низкая (< 20%) частота краткосрочных ответов на лечение (Picozzi <i>et al</i> , 1986; Kerndrup <i>et al</i> , 1987; Bourantas <i>et al</i> , 1995)
Полностью транс-ретиноевая кислота 9-ЦРА	IIb	B	Не рекомендовано	В небольшом нерандомизированном исследовании получена низкая частота ответов на лечение, которые к тому же были преходящими (Visani <i>et al</i> , 1995)
	IIb	B	Не рекомендовано	В небольшом многоцентровом исследовании показано, что ответы на лечение наблюдаются в 17% случаев (5 из 30; 1 — полный и 4 — минимальных), причем переносимость применяемых доз оказалась очень плохой (Hofmann <i>et al</i> , 2000)
Витамин D ₃	IIb	B	Не рекомендовано	В небольших исследованиях (все менее 20 больных) при различных дозах наблюдались ответы на лечение. В единичных случаях больным удавалось достичь независимости от гемотрансфузий (< 20%) (Mellibovsky <i>et al</i> , 1998). Более высокие дозы препарата не применялись в связи с развитием гиперкальциемии (Koeffler <i>et al</i> , 1985)
Интерфероны	IIb	B	Не рекомендовано	В небольших исследованиях (подавляющее большинство — менее 20 больных) применялся либо интерферон-альфа (Elias <i>et al</i> , 1987; Galvani <i>et al</i> , 1988; Gisslinger <i>et al</i> , 1990; Aul <i>et al</i> , 1991; Nand <i>et al</i> , 1992; Petti <i>et al</i> , 1996), либо интерферон-гамма (Stone <i>et al</i> , 1993). При этом наблюдалась низкая частота ответов на лечение и в целом выраженная токсичность
Амифостин	IIb	B	КИ	Стимулирующая активность на гемопоэз показана в исследованиях с переменным дозированием препарата (List <i>et al</i> , 1997; Grossi <i>et al</i> , 2000), но не при постоянном его приеме (Bowen <i>et al</i> , 1998). Ответы были преходящими, часто наблюдались выраженные побочные эффекты, стоимость препарата высокая
Пиридоксин	III	C	Не рекомендовано	Нет данных о клинических исследованиях с этим препаратом. Наблюдалась единичные ответы у больных РАКС, но, скорее всего, это были лица с поздним проявлением врожденной сидеробластной анемии, а не больные МДС (Cotter <i>et al</i> , 1995)
Комбинированная терапия				
Ретиноиды + цитарабин в низких дозах	IIb	B	Не рекомендовано	Во многих небольших исследованиях наблюдалась различная частота ответов на лечение, но в рандомизированных исследованиях не ни одного ответа при сравнении этой комбинации с отдельными препаратами. Подробный обзор в работе Santini и Ferrini (1998)
Пентоксифиллин/ципрофлоксацин ± дексаметазон ± амифостин	IIb	B	КИ	В небольшом исследовании с участием больных МДС высокого риска не получено ни одного ответа на лечение комбинацией пентоксифиллина и ципрофлоксацина (Nemunaitis <i>et al</i> , 1995). В двух других небольших исследованиях (12 и 29 больных) изучалась комбинация пентоксифиллина, ципрофлоксацина и дексаметазона (ПЦД) (Novitzky <i>et al</i> , 2000) и ПЦД + амифостин (Raza <i>et al</i> , 2000) соответственно. Клинически значимое повышение уровня гемоглобина наблюдалось у 30% больных. Неясно, какой из препаратов оказал эффект

КИ — следует применять только в рамках отдельных протоколов клинических исследований.

доказательности IIb) иногда могут быть эффективными, но их применение в повседневной практике не рекомендовано.

Инфекции

Профилактика. Опубликованных данных, которые бы свидетельствовали в пользу рутинного проведения антибактериальной или противогрибковой профилактики у больных МДС

с нейтропенией, нет. У больных с тяжелой нейтропенией для поддержания уровня нейтрофилов более $1 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется профилактическое введение Г-КСФ (степень обоснованности B, уровень доказательности IIb) (Negrin *et al*, 1996).

Лечение. Сепсис на фоне нейтропении у больных МДС, как и у других больных с нейтропенией (например, после химиотерапии), лечат путем внутривенного введения антибиотиков.

Низкодозная химиотерапия

В настоящее время слишком мало данных, чтобы рекомендовать применение низкодозной химиотерапии в повседневной практике. Данный вопрос изучался во многих относительно небольших исследованиях, но в них не удалось убедительно продемонстрировать преимущества низкодозной химиотерапии в отношении выживаемости и качества жизни больных МДС (табл. VI). Среди использованных препаратов наибольший интерес, пожалуй, представляет 5-аза-2-дезоксцитидин (и его предшественник 5-азацитидин).

Хронический миеломоноцитарный лейкоз

ХММЛ нередко сопровождается миелопролиферативным компонентом, поэтому таким пациентам часто показана циторедуктивная химиотерапия. Стандартом лечения считается гидроксимочевина, а не пероральная форма этопозиды (степень обоснованности А, уровень доказательности Ib) (Wattel *et al*, 1996).

Высокодозная химиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

У небольшого числа тщательно отобранных больных трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в 32–54% случаев приводит к длительной бессобытийной выживаемости. Врачам рекомендуется консультировать всех больных, удовлетворяющих критериям для ТГСК, в местном отделении трансплантации. На благоприятный результат ТГСК указывают следующие факторы: молодой возраст, небольшая длительность заболевания, совместимость по HLA, первичный МДС, менее 10% бластов в костном мозге, низкий риск по данным цитогенетического исследования (Anderson *et al*, 1993, 1996; Sutton *et al*, 1996; Deeg *et al*, 2000). Балл по IPSS сам по себе является важным предсказательным фактором: 5-летняя бессобытийная выживаемость у больных с низким и промежуточным-1 риском по IPSS составляет 60%, с промежуточным-2 — 36%, с высоким — 28% (Appelbaum & Anderson, 1998). Летальность, связанная с трансплантацией, при миелоаблатив-

ной алло-ТГСК в большинстве исследований составляет около 40%. Возможно, развитие немиелоаблативной ТГСК позволит снизить этот показатель. По предварительным данным, ауто-ТГСК также может увеличить выживаемость у данной группы пациентов, хотя мобилизация стволовых клеток во многих случаях крайне проблематична (de Witte *et al*, 1997). Существует также небольшая группа больных, у которых положительные результаты можно получить от высокодозной химиотерапии как самостоятельного вида лечения.

Низкий риск по IPSS. Таким пациентам в настоящее время не рекомендуется проводить ни высокодозной химиотерапии, ни ТГСК. Медиана продолжительности жизни без лечения в этой группе составляет 4,8 года (при возрасте старше 60 лет) и 11,8 года (при возрасте до 60 лет) (Greenberg *et al*, 1997).

Промежуточный-1 риск по IPSS. Когда диагноз подтвержден, у всех больных моложе 65 лет необходимо как можно раньше оценить выполнимость алло-ТГСК, поскольку результат этой процедуры тем лучше, чем раньше она проводится (Anderson *et al*, 1996). При наличии родного брата или сестры в качестве донора больным до 50 лет следует предлагать миелоаблативную алло-ТГСК (степень обоснованности В, уровень доказательности IIb), а больным в возрасте от 50 до 65 лет — немиелоаблативную алло-ТГСК в рамках клинических исследований, если это возможно (степень обоснованности С, уровень доказательности IV). Больным, у которых нет брата или сестры, но имеется неродственный донор, также проводят миелоаблативную (больные до 40 лет, степень обоснованности В, уровень доказательности III) или немиелоаблативную (больные старше 40 лет, степень обоснованности С, уровень доказательности IV) алло-ТГСК в рамках клинических исследований, поскольку летальность при этих процедурах остается достаточно высокой. Высокодозная циторедуктивная химиотерапия перед ТГСК в этой группе не рекомендуется (степень обоснованности В, уровень доказательности IIb).

Больным старше или моложе 65 лет, но не удовлетворяющим критериям ТГСК, предлагают симптоматическое лечение и/или введение гемопоэтических факторов роста (например,

Таблица VI. Низкодозная химиотерапия

Препарат	Уровень доказательности	Степень обоснованности	Рекомендация	Комментарий
Цитарабин в низких дозах	Ib	A	Не рекомендовано	Два крупных исследования с участием больных МДС с преимущественно высоким риском. В рандомизированном исследовании по сравнению активного лечения с симптоматической терапией (141 больной) не показано различий в выживаемости между двумя группами, хотя токсичность в группе низких доз цитарабина была выше (Miller <i>et al</i> , 1992). В когортном исследовании ($n = 102$) (Hellstrom Lindberg <i>et al</i> , 1992) получено 29% статистически значимых и клинически выраженных ответов на лечение. В этих и в большинстве других, более мелких исследований полученные ответы обычно были непродолжительными
5-аза-2-дезоксцитидин	IIb	B	КИ	В одном исследовании с достаточным числом больных ($n = 66$), страдающих МДС, с промежуточным-1/2 или высоким риском по IPSS получено 49% ответов на лечение, медиана длительности которых составила 31 нед. (Wijermans <i>et al</i> , 2000)
Мелфалан	IIb	B	КИ	В двух небольших когортных исследованиях [$n = 21$ (Omoto <i>et al</i> , 1996) и $n = 14$ (Denzlinger <i>et al</i> , 2000)] сообщается о клинически значимых ответах у отдельных больных РАИБ-Т с низкой клеточностью и нормальным кариотипом

КИ — следует применять только в рамках отдельных протоколов клинических исследований.

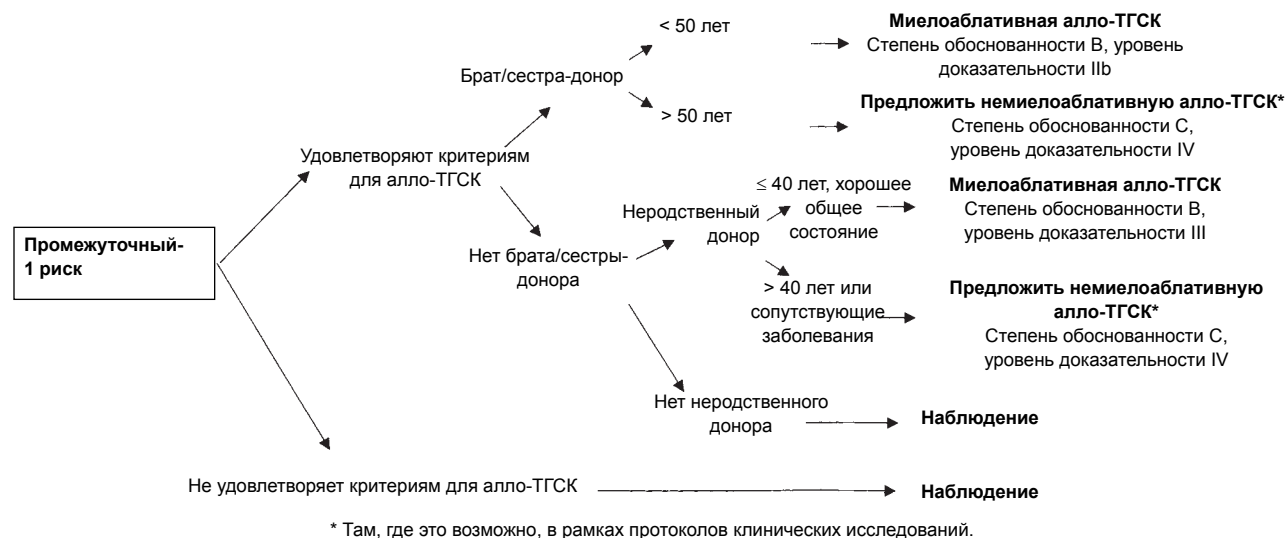
196 *Guideline*

Рис. 2. Рекомендации по ведению больных МДС моложе 65 лет с промежуточным-1 риском по IPSS

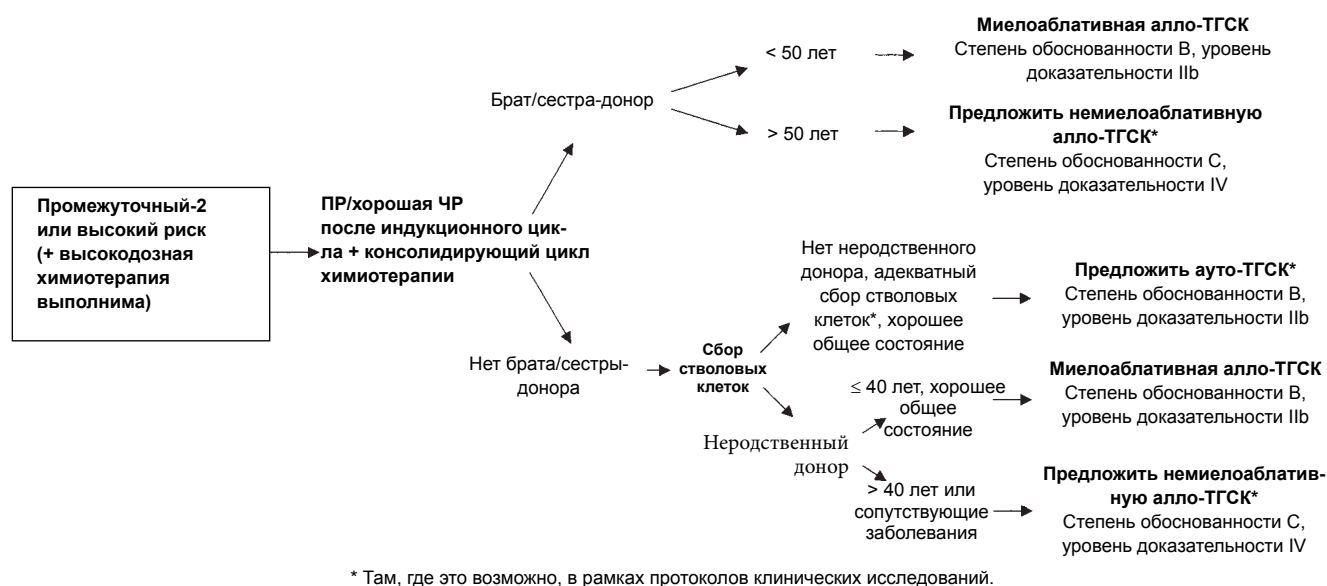


Рис. 3. Рекомендации по ТГСК у больных МДС моложе 65 лет с промежуточным-2 и высоким риском по IPSS

ЭПО). Рекомендации по ведению больных МДС в возрасте 65 лет и старше с промежуточным-1 риском по IPSS приведены на рис. 2.

Промежуточный-2 и высокий риск по IPSS

Химиотерапия и ТГСК. Когда диагноз подтвержден, у всех больных до 65 лет необходимо как можно раньше оценить выполнимость алло-ТГСК. В группе высокого риска ТГСК следует предлагать только тем пациентам, у кого удалось получить ответ на индукционную химиотерапию (полная или хорошая частичная ремиссия), поскольку при ее неудаче результаты ТГСК очень плохие (степень обоснованности В, уровень доказательности IIb) (Sutton *et al*, 1996; Anderson *et al*, 1997; Nevill *et al*, 1998). Для больных до 65 лет, удовлетворяющих критериям ТГСК и ответивших на химиотерапию, рекомендации по ТГСК приведены на рис. 3. Результаты миелоаблативной трансплан-

тации гемопоэтических стволовых клеток, полученных от брата/сестры и неродственного донора, изучены в крупных исследованиях, однако роль ауто-ТГСК и немиелоаблативной ТГСК еще предстоит определить. Тем не менее два последних способа трансплантации отличаются довольно низкой летальностью, и, по предварительным данным, они займут свое место в лечении больных данной группы (de Witte *et al*, 1997; Slavin *et al*, 1998). **Химиотерапия как самостоятельный вид лечения.** Высокодозную химиотерапию следует предлагать всем больным старше 65 лет и тем больным до 65 лет, которые не удовлетворяют критериям для ТГСК. К сожалению, нет проспективных рандомизированных контролируемых исследований, в которых бы у больных МДС эффективность высокодозной химиотерапии сравнивалась с таковой симптоматического лечения. Результаты когортных исследований показали, что среди всех больных МДС с высоким риском (промежуточный-2 и неблагоприят-

ный прогноз) наилучший ответ на высокодозную химиотерапию по схемам для ОМЛ наблюдается у страдающих РАИБ в стадии трансформации в острый лейкоз (РАИБ-Т, 20–30% blast в костном мозге) и у лиц без дополнительных независимых факторов риска: кариотип, возраст, общее состояние, длительность предшествовавшего гематологического заболевания (Estey *et al*, 1997) (степень обоснованности В, уровень доказательности IIb) (Wattel *et al*, 1997). Таким образом, высокодозная химиотерапия рекомендована для данной группы больных. Ни одна из химиотерапевтических схем не имеет явного преимущества перед другими. Наиболее часто используются схемы на основе цитарабина с антрациклином, этопозидом и/или флударабином. Медиана количества циклов химиотерапии в большинстве исследований равна 2 (один индукционный и один консолидирующий); пациенты редко переносят большее количество циклов. Всем остальным больным МДС из группы высокого риска (а именно тем, кому высокодозная химиотерапия в самостоятельном варианте не рекомендована) индукционную высокодозную химиотерапию (2 цикла) предлагают только в том случае, если вслед за ней планируется провести ТГСК (см. рис. 3).

Симптоматическое лечение/участие в клинических исследованиях. Если больные не попадают в категорию тех, кому показана химиотерапия ± ТГСК, рекомендуется предлагать им симптоматическое лечение или участие в клинических исследованиях.

ССЫЛКИ НА ВЕБ-САЙТЫ

<http://www.aamds.org>
<http://www.mds-foundation.org/>
<http://www.leukaemia-research.org.uk>

НОМЕР ТЕЛЕФОНА

Leukaemia Research Fund +44 (0)207 12421488.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Расходы по организации встречи были оплачены компанией Janssen-Cilag. Д-р Stephen Kelsey поступил на работу в компанию Pharmacia Upjohn во время разработки рекомендаций. Д-р Culligan и профессор Mufti являются членами наблюдательного комитета по лечению анемии, связанной со злокачественными новообразованиями, компании ROCHE.

ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Хотя мы старались, чтобы рекомендации и информация, содержащиеся в данном документе, были верными и точными на момент их подачи в печать, ни авторы, ни издатель не несут какой-либо юридической ответственности или иных обязательств за любые допущенные ошибки или опечатки.

ПРИМЕЧАНИЕ, ДОБАВЛЕННОЕ В ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

В рандомизированном исследовании, в котором азациитидин сравнивался с симптоматическим лечением, показано, что у больных МДС, получавших азациитидин, выживаемость, вероятно, выше, а частота трансформации в ОМЛ ниже, чем у получавших симптоматическое лечение (Silverman *et al*, Journal of Clinical Oncology, 2002, 20, 2429–2440).

¹ *Molecular and Cellular Pathology, Ninewells Hospital, Dundee,*
² *Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen,*
³ *Stepping Hill Hospital, Stockport,*
⁴ *Department of Oncology, St. Bartholomews and Royal London MDS, London,*
⁵ *Department of Haematological Medicine, King's College of Medicine and Dentistry, London,*
⁶ *Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, UK*
 * *Текущий адрес: Genetech, Inc., South San Francisco, CA, USA*

David Bowen¹
 Dominic Culligan²
 Simon Jowitt³
 Stephen Kelsey^{4*}
 Ghulam Mufti⁵
 David Oscier⁶
 Jane Parker⁵
 UK MDS Guidelines Group

ЛИТЕРАТУРА

- Ancliff, P.J. & Machin, S.J. (1998) Trigger factors for prophylactic platelet transfusion. *Blood Reviews*, 12, 234–238.
- Anderson, J.E., Appelbaum, F.R., Fisher, L.D., Schoch, G., Shulman, H., Anasetti, C., Bensinger, W.I., Bryant, E., Buckner, C.D., Doney, K., Martin, P.J., Sanders, J.E., Sullivan, K.M., Thomas, E.D., Witherspoon, R.P., Hansen, J.A. & Storb, R. (1993) Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 82, 677–681.
- Anderson, J.E., Appelbaum, F.R., Schoch, G., Gooley, T., Anasetti, C., Bensinger, W.I., Bryant, E., Buckner, C.D., Chauncey, T.R., Clift, R.A., Doney, K., Flowers, M., Hansen, J.A., Martin, P.J., Matthews, D.C., Sanders, J.E., Shulman, H., Sullivan, K.M., Witherspoon, R.P. & Storb, R. (1996) Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic factors. *Blood*, 87, 51–58.
- Anderson, J.E., Gooley, T.A., Schoch, G., Anasetti, C., Bensinger, W.I., Clift, R.A., Hansen, J.A., Sanders, J.E., Storb, R. & Appelbaum, F.R. (1997) Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood*, 89, 2578–2585.
- Appelbaum, F.R. & Anderson, J. (1998) Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. *Leukemia*, 12, s25–s29.
- Aul, C., Gattermann, N. & Schneider, W. (1991) Treatment of advanced myelodysplastic syndromes with recombinant interferon-alpha 2b. *European Journal of Haematology*, 46, 11–16.
- Bain, B.J. (1996) The bone marrow aspirate of healthy subjects. *British Journal of Haematology*, 94, 206–209.
- Barrett, A.J., Molldrem, J.J., Sauntharajah, Y., Caples, M. & Young, N.S. (1998) Prolonged transfusion independence and disease stability in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) responding to antithymocyte globulin (ATG). *Blood*, 92, 2932.
- Bennett, J.M., Catovsky, M.T., Daniel, G., Flandrin, D.A.G., Galton, H.R. & Sultan, C. (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 51, 189–199.
- Bourantas, K.L., Tsiara, S. & Christou, L. (1995) Treatment of 34 patients with myelodysplastic syndromes with 13-CIS retinoic acid. *European Journal of Haematology*, 55, 235–239.
- Bowen, D.T. & Hellstrom-Lindberg, E. (2001) Best supportive care for the anaemia of myelodysplasia: inclusion of recombinant erythropoietin therapy? *Leukemia Research*, 25, 19–21.
- Bowen, D.T., Denzlinger, C., Brugger, W., Culligan, D., Gelly, K., Adlakha, S., Groves, M., Hepburn, M. & Kanz, L. (1998) Poor response rate to a continuous schedule of Amifostine therapy for 'low/intermediate risk' myelodysplastic patients. *British Journal of Haematology*, 103, 785–787.

198 *Guideline*

- Cheson, B.D., Bennett, J.M., Kantarjian, H., Pinto, A., Schiffer, C.A., Nimer, S.D., Lowenberg, B., Beran, M., de Witte, T.M., Stone, R.M., Mittelman, M., Sanz, G.F., Wijermans, P.W., Gore, S. & Greenberg, P.L. (2000) Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 96, 3671–3674.
- Clark, R.E., Jacobs, A., Lush, C.J. & Smith, S.A. (1987) Effect of 13-cis-retinoic acid on survival of patients with myelodysplastic syndrome. *Lancet*, 1, 763–765.
- Cotter, P.D., May, A., Fitzsimons, E.J., Houston, T., Woodcock, B.E., Al Sabah, A.I., Wong, L. & Bishop, D.F. (1995) Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *Journal of Clinical Investigations*, 96, 2090–2096.
- Deeg, H.J., Shulman, H.M., Anderson, J.E., Bryant, E.M., Gooley, T.A., Slattery, J.T., Anasetti, C., Fefer, A., Storb, R. & Appelbaum, F.R. (2000) Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55–66 years of age. *Blood*, 95, 1188–1194.
- Demetri, G.D., Kris, M., Wade, J., Degos, L. & Cella, D. (1998) Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Journal of Clinical Oncology*, 16, 3412–3425.
- Denzlinger, C., Bowen, D., Benz, D., Gelly, K., Brugger, W. & Kanz, L. (2000) Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, 108, 93–95.
- Di Raimondo, F., Longo, G., Cacciola, Jr, E., Milone, G., Palumbo, G.A., Cacciola, R.R., Alessi, M. & Giustolisi, R. (1996) A good response rate to recombinant erythropoietin alone may be expected in selected myelodysplastic patients. A preliminary clinical study. *European Journal of Haematology*, 56, 7–11.
- Dunn, D.E., Tanawattanacharoen, P., Bocconi, P., Nagakura, S., Green, S.W., Kirby, M.R., Kumar, M.S., Rosenfeld, S. & Young, N.S. (1999) Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 131, 401–408.
- Elias, L., Hoffman, R., Boswell, S., Tensen, L. & Bonnem, E.M. (1987) A trial of recombinant alpha 2 interferon in the myelodysplastic syndromes. I. Clinical results. *Leukemia*, 1, 105–110.
- Estey, E., Thall, P., Beran, M., Kantarjian, H., Pierce, S. & Keating, M. (1997) Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood*, 90, 2969–2977.
- Franchini, M., Gandini, G., de Gironcoli, M., Vassanelli, A., Borgna-Pignatti, C. & Aprili, G. (2000) Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood*, 95, 2776–2779.
- Galvani, D.W., Nethersell, A.B. & Cawley, J.C. (1988) Alpha-interferon in myelodysplasia: clinical observations and effects on NK cells. *Leukemia Research*, 12, 257–262.
- Germing, U., Gattermann, N., Strupp, C., Aivado, M. & Aul, C. (2000a) Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leukemia Research*, 24, 983–992.
- Germing, U., Gattermann, N., Aivado, M., Hildebrandt, B. & Aul, C. (2000b) Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA): a time-tested distinction. *British Journal of Haematology*, 108, 724–728.
- Gisslinger, H., Chott, A., Linkesch, W., Fritz, E. & Ludwig, H. (1990) Long-term alpha-interferon therapy in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 4, 91–94.
- Glasp, J., Bukowski, R., Steinberg, D., Taylor, C., Tchekmedyan, S. & Vadhanraj, S. (1997) Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *Journal of Clinical Oncology*, 15, 1218–1234.
- Greenberg, P., Cox, C., Lebeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C., Mufti, G. & Bennett, J. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes (Erratum in *Blood* 1998, 91, 1100). *Blood*, 89, 2079–2088.
- Greenberg, P., Anderson, J.E., de Witte, T., Estey, E., Fenaux, P., Gupta, P., Hamblin, T., Hellstrom-Lindberg, E., List, A., Mufti, G., Neuwirtova, R., Ohyashiki, K., Sanz, G., Sanz, M., Oscier, D., Willman, C. & Members of the International MDS Study Group (2000) Problematic WHO reclassification of myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 3446–3452.
- Grossi, A., Fabbri, A., Santini, V., Leoni, F., Nozzoli, C., Longo, G., Pagliai, G., Ciolli, S. & Rossi, F.P. (2000) Amifostine in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 85, 367–371.
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H.K., Vardiman, J., Lister, T.A. & Bloomfield, C.D. (1999) World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 3835–3849.
- Hellstrom Lindberg, E. (1995) Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *British Journal of Haematology*, 89, 67–71.
- Hellstrom Lindberg, E., Robert, K.H., Gahrton, G., Lindberg, G., Forsblom, A.M., Kock, Y. & Ost, A. (1992) A predictive model for the clinical response to low-dose ara-C: a study of 102 patients with myelodysplastic syndromes or acute leukaemia. *British Journal of Haematology*, 81, 503–511.
- Hellstrom Lindberg, E., Birgegård, G., Carlsson, M., Carneskog, J., Dahl, I.M., Dybedal, I., Grimfors, G., Merk, K., Tangen, J.M., Winqvist, I. & Ost, A. (1993) A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia and Lymphoma*, 11, 221–228.
- Hellstrom Lindberg, E., Negrin, R., Stein, R., Krantz, S., Lindberg, G., Vardiman, J., Ost, A. & Greenberg, P. (1997) Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British Journal of Haematology*, 99, 344–351.
- Hellstrom Lindberg, E., Ahlgren, T., Beguin, Y., Carlsson, M., Carneskog, J., Dahl, I.M., Dybedal, I., Grimfors, G., Kanter-Lewensohn, L., Linder, O., Luthman, M., Lofvenberg, E., Nilsson-Ehle, H., Samuelsson, J., Tangen, J.M., Winqvist, I., Oberg, G., Osterborg, A. & Ost, A. (1998) Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*, 92, 68–75.
- Hofmann, W.K., Kell, W.J., Fenaux, P., Castaigne, S., Ganser, A., Chomienne, C., Burnett, R., Kowal, C., Hoelzer, D. & Burnett, A.K. (2000) Oral 9-cis retinoic acid (Atratinoin) in the treatment of myelodysplastic syndromes: results from a pilot study. *Leukemia*, 14, 1583–1588.
- Imamura, M., Kobayashi, M., Kobayashi, S., Yoshida, K., Mikuni, C., Ishikawa, Y., Matsumoto, S., Sakamaki, S., Niitsu, Y., Hinoda, Y., Yachi, A., Kudoh, T., Chiba, S., Kasai, M., Oka, T., Okuno, A., Maekawa, I., Sakurada, K. & Miyazaki, T. (1994) Failure of combination therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Annals of Hematology*, 68, 163–166.
- Italian Cooperative Study Group (1998) A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. *British Journal of Haematology*, 103, 1070–1074.
- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H. & Vardiman, J. (2001) Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation classification of tumours. IARC Press, Lyon.
- Jonasova, A., Neuwirtova, R., Cermak, J., Vozobulova, V., Mocikova, K., Siskova, M. & Hochova, I. (1998) Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *British Journal of Haematology*, 100, 304–309.

- Kerndrup, G., Bendix-Hansen, K., Pedersen, B., Ellegaard, J. & Hokland, P. (1987) 13-cis retinoic acid treatment of myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, 11, 7–16.
- Killick, S.B., Marsh, J.C., Cavenagh, J.D., Mijovic, A., Mufti, G., Gordonsmith, E.C. & Bowen, D.T. (1999) Antithymocyte globulin for the treatment of patients with 'low risk' myelodysplastic syndromes. *Blood*, 94, 1371a.
- Koeffler, H.P., Hirji, K. & Itri, L. (1985) 1,25-Dihydroxyvitamin D3: in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treatment Report*, 69, 1399–1407.
- Koeffler, H.P., Heitjan, D., Mertelsmann, R., Kolitz, J.E., Schulman, P., Itri, L., Gunter, P. & Besa, E. (1988) Randomized study of 13-cis retinoic acid v placebo in the myelodysplastic disorders. *Blood*, 71, 703–708.
- Kouides, P.A. & Bennett, J.M. (1996) Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants. *Seminars in Hematology*, 33, 95–110.
- Kuriyama, K., Tomonaga, M., Matsuo, T., Ginai, I. & Ichimaru, M. (1986) Diagnostic significance of detecting pseudo-Pelger-Huet anomalies and micro-megakaryocytes in myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 63, 665–669.
- List, A.F., Brasfield, F., Heaton, R., Glinsmann Gibson, B., Crook, L., Taetle, R. & Capizzi, R. (1997) Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 90, 3364–3369.
- Mantovani, L., Lentini, G., Hentschel, B., Wickramanayake, P.D., Loeffler, M., Diehl, V. & Tesch, H. (2000) Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *British Journal of Haematology*, 109, 367–375.
- Mellibovsky, L., Diez, A., Perez-Vila, E., Serrano, S., Nacher, M., Aubia, J., Supervia, A. & Recker, R.R. (1998) Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, 100, 516–520.
- Mijovic, A. & Mufti, G.J. (1998) The myelodysplastic syndromes: towards a functional classification. *Blood Review*, 12, 73–83.
- Miller, K.B., Kim, K., Morrison, F.S., Winter, J.N., Bennett, J.M., Neiman, R.S., Head, D.R., Cassileth, P.A., O'Connell, M.J. & Kyungmann, K. (1992) The evaluation of low-dose cytarabine in the treatment of myelodysplastic syndromes: a phase-III intergroup study [published erratum appears in *Annals of Hematology* 1993; 66, 164]. *Annals of Hematology*, 65, 162–168.
- Moldrem, J.J., Caples, M., Mavroudis, D., Plante, M., Young, N.S. & Barrett, A.J. (1997) Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology*, 99, 699–705.
- Morel, P., Hebbard, M., Lai, J.L., Duhamel, A., Preudhomme, C., Wattel, E., Bauters, F. & Fenaux, P. (1993) Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia*, 7, 1315–1323.
- Morel, P., Declercq, C., Hebbard, M., Bauters, F. & Fenaux, P. (1996) Prognostic factors in myelodysplastic syndromes: critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify a very-lowrisk group using standard mortality ratio techniques. *British Journal of Haematology*, 94, 116–119.
- Mufti, G.J., Stevens, J.R., Oscier, D.G., Hamblin, T.J. & Machin, D. (1985) Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *British Journal of Haematology*, 59, 425–433.
- Murphy, M.F., Wallington, T.B., Kelsey, P., Boulton, F., Bruce, M., Cohen, H., Duguid, J., Knowles, S.M., Poole, G. & Williamson, L.M. (2001) Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *British Journal of Haematology*, 113, 24–31.
- Nand, S., Ellis, T., Messmore, H., Fisher, S.G., Gaynor, E. & Fisher, R.I. (1992) Phase II trial of recombinant human interferon alpha in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 6, 220–223.
- Negrin, R.S., Stein, R., Vardiman, J., Doherty, K., Cornwell, J., Krantz, S. & Greenberg, P.L. (1993) Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood*, 82, 737–743.
- Negrin, R.S., Stein, R., Doherty, K., Cornwell, J., Vardiman, J., Krantz, S. & Greenberg, P.L. (1996) Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*, 87, 4076–4081.
- Nemunaitis, J., Rosenfeld, C., Getty, L., Boegel, F., Meyer, W., Jennings, L.W., Zeigler, Z. & Shadduck, R. (1995) Pentoxifylline and ciprofloxacin in patients with myelodysplastic syndrome. A phase II trial. *American Journal of Clinical Oncology*, 18, 189–193.
- Nevill, T.J., Fung, H.C., Shepherd, J.D., Horsman, D.E., Nantel, S.H., Klingemann, H.G., Forrest, D.L., Toze, C.L., Sutherland, H.J., Hogge, D.E., Naiman, S.C., Le, A., Brockington, D.A. & Barnett, M.J. (1998) Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 92, 1910–1917.
- Nosslinger, T., Reisner, R., Koller, E., Gruner, H., Tuchler, H., Nowotny, H., Pittermann, E. & Pfeilstocker, M. (2001) Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood*, 98, 2935–2941.
- Novitzky, N., Mohamed, R., Finlayson, J. & Du, T.C. (2000) Increased apoptosis of bone marrow cells and preserved proliferative capacity of selected progenitors predict for clinical response to anti-inflammatory therapy in myelodysplastic syndromes. *Experimental Hematology*, 28, 941–949.
- Omoto, E., Deguchi, S., Takaba, S., Kojima, K., Yano, T., Katayama, Y., Sunami, K., Takeuchi, M., Kimura, F., Harada, M. & Kimura, I. (1996) Low-dose melphalan for treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 10, 609–614.
- Petti, M.C., Latagliata, R., Avvisati, G., Spiriti, M.A., Montefusco, E., Spadea, A. & Mandelli, F. (1996) Treatment of high-risk myelodysplastic syndromes with lymphoblastoid alpha interferon. *British Journal of Haematology*, 95, 364–367.
- Picozzi, Jr, V.J., Swanson, G.F., Morgan, R., Hecht, F. & Greenberg, P.L. (1986) 13-cis retinoic acid treatment for myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 4, 589–595.
- Pippard, M.J. & Weatherall, D.J. (2000) Oral iron chelation therapy for thalassaemia: an uncertain scene. *British Journal of Haematology*, 111, 2–5.
- Ramos, F., Fernandez-Ferrero, S., Suarez, D., Barbon, M., Rodriguez, J.A., Gil, S., Megido, M., Ciudad, J., Lopez, N., del Canizo, C. & Orfao, A. (1999) Myelodysplastic syndrome: a search for minimal diagnostic criteria. *Leukemia Research*, 23, 283–290.
- Raza, A., Qawi, H., Lisak, L., Andric, T., Dar, S., Andrews, C., Venugopal, P., Gezer, S., Gregory, S., Loew, J., Robin, E., Rifkin, S., Hsu, W.T. & Huang, R.W. (2000) Patients with myelodysplastic syndromes benefit from palliative therapy with amifostine, pentoxifylline, and ciprofloxacin with or without dexamethasone. *Blood*, 95, 1580–1587.
- Remacha, A.F., Arrizabalaga, B., Villegas, A., Manteiga, R., Calvo, T., Julia, A., Fernandez, F.I., Gonzalez, F.A., Font, L., Junca, J., del Arco, A., Malcorra, J.J., Equiza, E.P., de Mendiguren, B.P. & Romero, M. (1999) Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. The Spanish Erythropathology Group. *Haematologica*, 84, 1058–1064.
- Rodriguez, J.N., Dieguez, J.C., Muniz, R., Martino, M.L., Fernandez-Jurado, A., Amian, A., Canavate, M. & Prados, D. (1994) Human recombinant erythropoietin in the treatment of myelodysplastic syndromes anemia. Meta-analytic study. *Sangre (Barcelona)*, 39, 435–439.
- Rose, E.H., Abels, R.I., Nelson, R.A., McCullough, D.M. & Lessin, L. (1995) The use of rHuEpo in the treatment of anemia related to myelodysplasia (MDS). *British Journal of Haematology*, 89, 831–837.
- Santini, V. & Ferrini, P.R. (1998) Differentiation therapy of myelodysplastic syndromes: fact or fiction? *British Journal of Haematology*, 102, 1124–1138.
- Sanz, G.F., Sanz, M.A., Vallespi, T., Canizo, M.C., Torrabadella, M., Garcia, S., Irrigui, D. & San Miguel, J.F. (1989) Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic

200 *Guideline*

- syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*, 74, 395–408.
- Slavin, S., Nagler, A., Naparstek, E., Kapelushnik, Y., Aker, M., Cividalli, G., Varadi, G., Kirschbaum, M., Ackerstein, A., Samuel, S., Amar, A., Brautbar, C., Ben Tal, O., Eldor, A. & Or, R. (1998) Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*, 91, 756–763.
- Stasi, R., Brunetti, M., Bussa, S., Conforti, M., Digiulio, C., Crescenzi, A., Terzoli, E., Vecchione, A. & Pagano, A. (1997a) Response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Clinical Cancer Research*, 3, 733–739.
- Stasi, R., Brunetti, M., Bussa, S., Conforti, M., Martin, L.S., La Presa, M., Bianchi, M., Parma, A. & Pagano, A. (1997b) Serum levels of tumour necrosis factor- α predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. *Clinical Laboratory Haematology*, 19, 197–201.
- Stone, R.M., Spriggs, D.R., Arthur, K.A., Mayer, R.J., Griffin, J. & Kufe, D.W. (1993) Recombinant human gamma interferon administered by continuous intravenous infusion in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *American Journal of Clinical Oncology*, 16, 159–163.
- Sutton, L., Chastang, C., Ribaud, P., Jouet, J.P., Kuentz, M., Attal, M., Reiffers, J., Tigaud, J.M., Rio, B., Dauriac, C., Legros, M., Dreyfus, F., Lioure, B., Troussard, X., Milpied, N., Witz, F., Oriol, P., Cahn, J.Y., Michallet, M., Gluckman, E., Ifrah, N., Pico, J.L., Vilmer, E. & Leblond, V. (1996) Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Blood*, 88, 358–365.
- Tricot, G., Wolf-Peters, C., Vlietinck, R. & Verwilghen, R.L. (1984) Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes. II. Prognostic value of abnormal localization of immature precursors in MDS. *British Journal of Haematology*, 58, 217–225.
- Tuzuner, N., Cox, C., Rowe, J.M. & Bennett, J.M. (1994) Bone marrow cellularity in myeloid stem-cell disorders: impact of age correction. *Leukemia Research*, 18, 559–564.
- Tuzuner, N., Cox, C., Rowe, J.M., Watrous, D. & Bennett, J.M. (1995) Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): new proposals. *British Journal of Haematology*, 91, 612–617.
- Visani, G., Tosi, P., Manfroi, S., Ottaviani, E., Finelli, C., Cenacchi, A., Bendandi, M. & Tura, S. (1995) All-trans retinoic acid in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Leukemia and Lymphoma*, 19, 277–280.
- Wattel, E., Guerci, A., Hecquet, B., Economopoulos, T., Copplestone, A., Mahe, B., Couteaux, M.E., Resegotti, L., Voglova, V., Foussard, C., Pegourie, B., Michaux, J.J., Deconinck, E., Stoppa, A.M., Mufti, G., Oscier, D. & Fenaux, P. (1996) A randomized trial of hydroxyurea versus vp16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*, 88, 2480–2487.
- Wattel, E., Debotton, S., Lai, J.L., Preudhomme, C., Lepelley, P., Bauters, F. & Fenaux, P. (1997) Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: incidence of long-term survivors and outcome of partial responders. *British Journal of Haematology*, 98, 983–991.
- Wijermans, P., Lubbert, M., Verhoef, G., Bosly, A., Ravoet, C., Andre, M. & Ferrant, A. (2000) Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 956–962.
- de Witte, T., van Biezen, A., Hermans, J., Labopin, M., Runde, V., Or, R., Meloni, G., Mauri, S.B., Carella, A., Apperley, J., Gratwohl, A. & Laporte, J.P. (1997) Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. Chronic and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 90, 3853–3857.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, рекомендации, ведение, диагностика.

РЕФЕРАТ

Согласительная резолюция по перегрузке железом при миелодиспластических синдромах

Gattermann N, Porter JB, Lopes LF, et al.

Hematol Oncol Clin North Am. 2005;19 Suppl 1:18–25.

В 2005 г. в Нагасаки, Япония, в рамках 8-го Международного симпозиума по проблемам миелодиспластических синдромов (МДС) проведено согласительное совещание, посвященное синдрому перегрузки железом при МДС. Согласительной группой отмечено, что осложнения перегрузки железом у больных МДС в целом сходны с наблюдающимися при талассемии и гемохроматозе, однако больные МДС обычно старше и у них чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, а этиологическая роль перегрузки железом в ухудшении этих расстройств может недооцениваться. Руководство, подготовленное по итогам симпозиума в Нагасаки, рекомендует лечение перегрузки железом при МДС с помощью хелаторов у больных из групп как низкого, так и высокого риска с подтвержденным стабильным течением заболевания, а также кандидатам на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Необходимо рассматривать больных МДС со стабильным течением заболевания в качестве кандидатов на проведение терапии хелаторами железа вне зависимости от типа болезни по классификации ВОЗ или FAB. Согласительная резолюция сформулирована в виде ряда вопросов, ответы на которые приведены в данной статье.

- Перегрузка железом у больных МДС в отсутствие лечения или при неадекватной терапии может вести к развитию сердечно-сосудистых и эндокринных нарушений и расстройств функции печени.
- Цель терапии хелаторами железа у больных МДС с перегрузкой железом — профилактика и лечение осложнений перегрузки железом и увеличение выживаемости.
- Терапия хелаторами железа представляется необходимой для некоторых больных МДС.
- Запасы железа в организме должны исследоваться при постановке диагноза и регулярно в последующем, в зависимости от потребности больного в

переливаниях эритроцитной массы. Обследование больных, получающих гемотрансфузии, для выявления перегрузки железом должно проводиться не реже 1 раза в 3 мес.

- Для выявления перегрузки железом и дальнейшего наблюдения за больным могут использоваться исследования сывороточной концентрации ферритина, насыщения трансферрина и МРТ печени. Исследование сывороточного уровня ферритина удобно и легкодоступно для регулярного обследования и наблюдения за больными, однако для постановки диагноза перегрузки железом требуются дополнительные методы исследования.
- В зависимости от частоты гемотрансфузий терапия хелаторами железа должна начинаться при повышении сывороточной концентрации ферритина до 1000–2000 нг/мл. Терапия хелаторами железа должна продолжаться столько же, сколько продолжаются гемотрансфузии и пока перегрузка железом остается клинически значимой.
- Лечение перегрузки железом в первую очередь показано:
 - больным МДС, нуждающимся в постоянных переливаниях эритроцитной массы;
 - больным с сывороточным уровнем ферритина более 1000–2000 нг/мл или с другими признаками значительной перегрузки тканей железом;
 - больным МДС из группы низкого риска (низкий или промежуточный-1 риск согласно международной системе оценки прогноза [International Prognostic Scoring System, IPSS]), больным рефрактерной анемией — РА (по классификации ВОЗ),
 - больным рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС) и больным с синдромом 5q-;
 - больным с подтвержденным стабильным течением заболевания и больным без сопутствующих заболеваний, существенно ухудшающих прогноз;
 - кандидатам на алло-ТГСК.

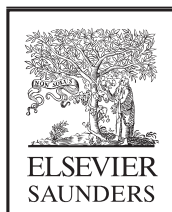
РЕФЕРАТ

Что это значит для клинической практики?

- Эксперты, участвовавшие в согласительном совещании в Нагасаки, признали, что не существует какого-то единого порогового значения концентрации ферритина, при котором следовало бы начинать терапию хелаторами железа. Начало лечения хелаторами железа определяется не только сывороточной концентрацией ферритина, но и потребностью больного в гемотрансфузиях. Больным, которым часто проводятся переливания эритроцитарной массы, целесообразно начинать лечение хелаторами железа при повышении сывороточного уровня ферритина до 1000 нг/мл, при условии, что при данном варианте МДС требуется длительная гемотрансфузионная терапия. Рекомендуется продолжать терапию хелаторами железа все время, пока больной получает переливания эритроцитарной массы и пока у него сохраняются признаки перегрузки железа по данным лабораторных и лучевых исследований.
- Поскольку на сывороточный уровень ферритина также влияет воспаление, желательно дополнять определение уровня ферритина другими исследованиями. В последние годы достигнут значительный прогресс в МРТ. Так, стало возможным достоверно определить запасы железа в печени и выявить перегрузку железом миокарда.

Использование МРТ помогает принять решение о назначении хелаторов железа.

- Оценка прогноза болезни костного мозга полезна для решения вопроса о целесообразности лечения хелаторами железа. Однако следует учитывать, что балльные системы оценки прогноза далеко не совершенны, в связи с чем больных со стабильным течением МДС, нуждающихся в регулярных переливаниях эритроцитарной массы, следует рассматривать как кандидатов на проведение терапии хелаторами железа вне зависимости от прогноза.
- Накапливается все больше сведений о том, что перегрузка железом повышает вероятность осложнений алло-ТГСК. Соответственно в рекомендациях, выработанных на симпозиуме в Нагасаки, претенденты на алло-ТГСК рассматриваются в качестве кандидатов на проведение терапии хелаторами железа.
- В рекомендациях, выработанных на симпозиуме в Нагасаки, не уточняется, какой именно хелатор железа следует использовать. Рекомендации полностью посвящены проблемам и потребностям больных МДС, получающих регулярные гемотрансфузии, и предполагают существование эффективного хелатора железа, который хорошо переносится.



Согласительная резолюция по перегрузке железом при миелодиспластических синдромах

В мае 2005 г. в Нагасаки, Япония, проведен симпозиум, посвященный обсуждению и выработке общего мнения относительно различных аспектов диагностики, наблюдения и лечения перегрузки железом при МДС. Участники встречи включали более 30 ведущих гематологов, занимающихся МДС, из трех регионов: Азия (и страны Тихоокеанского региона), Европа и Латинская Америка (табл. 1).

Современный подход к перегрузке железом при МДС

До начала встречи проведен опрос участников, посвященный современному подходу к перегрузке железом при МДС.

Число новых случаев МДС

Расчетное число новых случаев МДС, выявленных за последние 12 мес., оказалось выше всего в Европе и составило в среднем 59 больных (от 15 до 100) на клинический центр (табл. 2). Гематологи Азии и Тихоокеанского региона сообщили о меньшем количестве случаев (в среднем 35, от 10 до 100), меньше всего случаев наблюдали специалисты из Латинской Америки (от 12 до 20).

Классификация

Существует несколько систем классификации МДС. Наиболее часто используется классификация ВОЗ [1], хотя по-прежнему широко распространена классификация FAB [2], в особенности в Европе и Латинской Америке. Кроме того, для оценки прогноза заболевания широко применяется международная система оценки прогноза (International Prognostic Scoring System, IPSS) [3], в особенности в Европе, Азии и странах Тихоокеанского региона. В Латинской Америке систему IPSS используют примерно 50% гематологов.

Таблица 1

Участники гематологического симпозиума

Регион	Страна	Число участников
Азия и страны Тихоокеанского региона	Австралия	1
	Гонконг	1
	Япония	6
	Корея	2
	Малайзия	1
	Тайвань	2
Европа	Бельгия	2
	Франция	2
	Германия	3
	Италия	1
	Нидерланды	1
	Испания	1
	Швеция	1
	Великобритания	2
	Бразилия	2
Латинская Америка	Колумбия	1
	Коста-Рика	1
	Мексика	3
	Панама	1

Уровень гемоглобина

В разных странах имеются существенные различия в пороговых значениях концентрации гемоглобина, при которых рекомендуется начинать гемотрансфузии. Есть также значительные расхождения в целевой концентрации гемоглобина, к которой должны приводить переливания эритроцитной массы. В некоторых клиниках Азии и стран Тихоокеанского региона переливания эритроцитной массы начинают при уровне гемоглобина 60 г/л, а самой высокой концентрацией гемоглобина, при которой принято начинать гемотрансфузии в некоторых центрах, оказалась 90 г/л. С другой стороны, в европейских клиниках переливания эритроцитной массы начинают при уровне гемоглобина 80–100 г/л, а в Латинской Америке — при 70–100 г/л (табл. 2). Соответственно средняя целевая концентрация гемоглобина составила в Азии и странах Тихоокеанского региона 70–100 г/л, в Европе — 80–100 г/л и в Латинской Америке — 90–100 г/л.

Скрининг на перегрузку железом

Большинство (67%) гематологов из Латинской Америки, участвовавших в симпозиуме, начинали регулярное обследование пациентов на признаки перегрузки железом после получения больным 10–20 переливаний эритроцитной массы; приблизительно у 10% больных скрининг начинали после 21–50 переливаний. В странах Азии и Тихоокеанского региона 46% гематологов начинали скрининг после 10–20 гемотрансфузий и примерно столько же — после 21–50. Скрининг после 10 гемотрансфузий начинали менее 10% гематологов в странах Европы, Азии и Тихоокеанского региона и не начинали вообще в странах Латинской Америки. С другой стороны, о начале скрининга после 51–100 гемотрансфузий сообщили 15% европейских гематологов и ни один гематолог из стран Латинской Америки, Азии и Тихоокеанского региона. Наиболее важными для гематологов факторами, определяющими начало скрининга, оказались абсолютное количество проведенных переливаний (в странах Латинской Америки, Азии и Тихоокеанского региона) и частота переливаний (в Европе). Практически все опрошенные участники наблюдали больных с признаками нарушений функции печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, причиной которых считалась перегрузка железом.

Начало терапии хелаторами

В странах Азии и Тихоокеанского региона в качестве показания к началу терапии хелаторами железа используется сывороточная концентрация ферритина 1000–3000 нг/мл. В противоположность этому европейские гематологи показанием к терапии хелаторами железа считают повышение сывороточной концентрации ферритина до 500–2000 нг/мл. Гематологи Латинской Америки в целом начинают терапию хелаторами железа по достижении сывороточной концентрации ферритина 1000–2000 нг/мл.

Таблица 2

Заболеваемость МДС и особенности их лечения в зависимости от региона

	Азия и страны Тихоокеанского региона	Европа	Латинская Америка
Среднее количество (диапазон) новых случаев МДС на клинику	35 (10–100)	59 (15–100)	15 (12–20)
Уровень гемоглобина, служащий показанием к началу гемотрансфузий, г/л	60–90	80–100	70–100
Целевой уровень гемоглобина, г/л	70–100	80–100	90–100
Сывороточная концентрация ферритина, служащая показанием к началу терапии хелаторами, нг/мл	1000–3000	500–2000	1000–2000

Терапия хелаторами

Во всех регионах в качестве терапии первой линии используется дефероксамин. Деферипрон в комбинации с дефероксамином применяется в качестве терапии второй линии в Европе, но редко используется в Латинской Америке, Азии и Тихоокеанском регионе, т. к. в этих странах он или недоступен, или затраты на его применение не возмещаются. Другими факторами, влияющими на лечение, служат доступность и стоимость инфузионных насосов для подкожного введения дефероксамина, а также степень следования больных предписанному режиму. Многие специалисты признали, что некоторые проблемы, связанные с терапией хелаторами железа, могут быть устранены разработкой хелатирующего препарата, активного при пероральном приеме.

Согласительная резолюция

Участники встречи обсудили ряд фундаментальных вопросов, касающихся терапии хелаторами железа при МДС. Цель обсуждения — донесение до участников последних данных по этой проблеме и выработка общего мнения. Решено основывать общее мнение только на доступных в настоящее время сведениях, без учета различных предположений об эффектах будущих разработок. Ниже сформулированы основные вопросы, в результате обсуждения которых были выработаны отдельные положения согласительной резолюции.

Каковы клинические последствия перегрузки железом в отсутствие надлежащего лечения?

При неадекватной терапии или ее отсутствии перегрузка железом у больных талассемией и гемохроматозом ведет к повышению риска расстройств функции печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Наиболее выражены изменения сердца, и поражение сердца служит наиболее частой причиной смерти больных талассемией. В связи с укорочением длительности клинических исследований и периода сбора данных о последствиях перегрузки железом у больных МДС необходимо экстраполировать сведения о ее проявлениях у больных талассемией и гемохроматозом на больных МДС. Логично предположить, что данные явления могут быть возможными последствиями перегрузки железом вне зависимости от конкретного заболевания, на фоне которого перегрузка развилась. Тем не менее эффекты могут различаться между больными талассемией, у которых были изучены проявления перегрузки железом, и больными МДС с риском перегрузки железом. Например, больные МДС обычно старше больных талассемией, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у них выше вне зависимости от МДС, в результате чего этиологическая роль перегрузки железом в развитии и усилении этих расстройств может недооцениваться.

Согласительное мнение

Неправильное и недостаточно активное лечение перегрузки железом ведет к осложнениям со стороны печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Какова цель терапии хелаторами железа при МДС с перегрузкой железом?

В общих чертах задачей терапии хелаторами железа у больных МДС служит удаление из организма излишков железа и предотвращение его накопления в тканях. Такое накопление может вести к тяжелым осложнениям с нарушением функции органов и оказывать существенное влияние на сопутствующие заболевания и смертность. Кроме того, поскольку у многих больных к началу терапии уже накопился избыток железа, следующей задачей лечения служит уменьшение запасов железа в организме для снижения вызванных отложением железа расстройств. Таким образом, применение хелаторов имеет двойную задачу: профилактика и лечение осложнений, связанных с перегрузкой организма железом. При МДС, как и при других показаниях к лечению хелаторами железа, общей целью лечения является продление жизни больного.

Согласительное мнение

Задачами лечения хелаторами железа при МДС служат профилактика и лечение перегрузки железом и увеличение выживаемости.

Какова роль терапии хелаторами железа при МДС?

В настоящее время о роли терапии хелаторами железа при МДС можно говорить лишь теоретически, т. к. достаточных доказательств ее целесообразности еще не собрано. Результаты перегрузки железом и важность терапии хелаторами железа у больных, регулярно получающих гемотрансфузии, установлены при таких заболеваниях, как большая талассемия, и подтверждаются результатами клинических и эпидемиологических исследований. В случае МДС терапия хелаторами железа обычно основана на опыте и интуиции конкретного лечащего врача. Тем не менее доказательная база для применения терапии хелаторами железа при МДС, основывающаяся на результатах клинических исследований, постепенно накапливается. В частности, в 1981 г. проведено исследование, включившее 15 взрослых с приобретенными РА; эти больные постоянно нуждались в переливаниях эритроцитарной массы. Исследование выявило широкое распространение у них бессимптомных нарушений функции органов, вызванных перегрузкой железом [4]. В последнее время также опубликованы сообщения об эффектах терапии хелаторами железа у больных МДС [5–7]. Все имеющиеся на сегодняшний день сведения (и интуитивные, и полученные при анализе отдельных случаев, и приобретенные в клинических исследованиях) показывают, что терапия хелаторами железа может играть важную роль в

лечении больных МДС, подвергающихся риску осложнений в связи с перегрузкой железом. К ним также относится подгруппа больных, которым потребуются значительное число гемотрансфузий, что повлечет за собой накопление опасного количества железа.

Согласительное мнение

Высоковероятно, что терапия хелаторами железа будет иметь большую клиническую значимость для подгруппы больных МДС.

Когда следует оценивать запасы железа в организме больных МДС?

У некоторых больных признаки перегрузки железом имеются уже при постановке диагноза МДС. В таком случае повышенное содержание железа в организме, по всей видимости, связано с повышенной абсорбцией железа из пищи в ответ на физиологический сигнал о неэффективности эритропоэза и развитии анемии. Кроме того, некоторые пациенты получают переливания эритроцитной массы до выявления МДС. В связи с этим рекомендуется проводить исследование запасов железа в организме больных МДС уже при постановке диагноза.

Больные, у которых на момент постановки диагноза МДС перегрузки железом не выявлено, могут получить избыточное количество железа в будущем. В связи с этим запасы железа необходимо оценивать через регулярные интервалы, даже если на момент выявления МДС признаков перегрузки железом не было. Интервал между обследованиями определяется в первую очередь скоростью поступления железа с перелитой эритроцитной массой. Например, если больному не требуются постоянные переливания эритроцитной массы, допустимо повторять анализы 1 раз в год, однако если в этом году возникла потребность в регулярных переливаниях, запасы железа должны оцениваться чаще.

Согласительное мнение

Запасы железа в организме должны исследоваться на момент выявления МДС и затем с регулярными интервалами, длительность которых зависит от частоты гемотрансфузий.

Какие исследования должны проводиться для выявления перегрузки железом и дальнейшего наблюдения за больными?

Исследование сывороточной концентрации ферритина — удобный и легкодоступный показатель запасов железа в организме. Для сывороточной концентрации ферритина характерны кратковременные колебания, причиной которых служат, например, инфекции и воспалительные заболевания; тем не менее долгосрочная тенденция отражает изменения в запасах железа и является ценным подспорьем в наблюдении за больными с перегрузкой железом.

Однако для диагностики перегрузки железом только выявления повышенной сывороточной концентрации ферритина недостаточно. Ценную информацию при постановке диагноза дает насыщение трансферрина, хотя в наблюдении за изменениями в запасах железа этот метод уступает по информативности уровню ферритина. МРТ печени и другие неинвазивные исследования, основанные на магнитных свойствах железа, например измерение магнитной восприимчивости печени, представляют собой превосходный способ диагностики и наблюдения за больными с перегрузкой

железом. К сожалению, для большинства больных эти методы труднодоступны. Биопсия печени не рекомендуется для регулярного наблюдения за содержанием железа в организме больных МДС в связи с риском осложнений, например кровотечений.

Согласительное мнение

Для диагностики и наблюдения за перегрузкой железом следует использовать сывороточную концентрацию ферритина, насыщение трансферрина и МРТ печени.

Как часто следует оценивать запасы железа в организме?

Частота оценки запасов железа в организме в целом зависит от инвазивности процедуры и ее доступности. Например, отложения железа в печени можно оценивать ежегодно с помощью таких неинвазивных методов, как МРТ или определение магнитной восприимчивости органа. Исследование сывороточной концентрации ферритина характеризуется минимальной инвазивностью и представляется наиболее широко распространенной методикой оценки запасов железа в организме. В некоторых лечебных учреждениях сывороточную концентрацию ферритина определяют ежемесячно, чтобы не пропустить тенденции, которые могут быть незаметны при более редких исследованиях, однако представляется, что у больных, регулярно получающих переливания эритроцитной массы, достаточно измерять концентрацию ферритина 1 раз в 3 мес.

Согласительное мнение

Перегрузка железом у больных, регулярно получающих переливания эритроцитной массы, должна оцениваться не реже 1 раза в 3 мес.

Когда следует начинать терапию хелаторами железа у больных МДС?

Решение о начале терапии хелаторами железа обычно принимается с учетом количества полученных переливаний эритроцитной массы и оценки запасов железа в организме. Однако число полученных переливаний не всегда возможно точно определить, если больной подвергался этой процедуре до выявления МДС. Кроме того, частота переливаний может быть даже более важной для начала терапии, чем их абсолютное число. Следовательно, для обеспечения адекватных сроков начала лечения с учетом полученных больным переливаний, рекомендуется учитывать сывороточную концентрацию ферритина. Широкий диапазон значений пороговой концентрации позволяет избежать влияния кратковременных колебаний концентрации ферритина. Например, можно начать терапию хелаторами железа больному, у которого потребность в регулярных переливаниях эритроцитной массы возникла только что и с высокой частотой проводятся переливания эритроцитной массы, в то время как сывороточная концентрация ферритина составляет 1000 нг/мл. В то же время можно отложить начало терапии хелаторами железа больному, которому в обозримом будущем гемотрансфузии не понадобятся, даже если сывороточная концентрация ферритина у него достигает 2000 нг/мл.

Согласительное мнение

Терапию хелаторами железа у больных МДС следует начинать при повышении сывороточной концентрации ферритина до 1000–2000 нг/мл в зависимости от частоты переливаний эритроцитной массы.

Как долго должна продолжаться терапия хелаторами железа?

В соответствии с задачей профилактики и лечения осложнений перегрузки железом рекомендуется продолжать терапию хелаторами железа до тех пор, пока больной получает переливания эритроцитарной массы. Тем не менее индивидуальные особенности больных обуславливают исключения из этого общего правила. Например, если МДС трансформируется в острый миелоидный лейкоз, терапия хелаторами железа утрачивает целесообразность.

Согласительное мнение

Терапия хелаторами железа должна продолжаться, пока больной получает переливания эритроцитарной массы и перегрузка железом остается клинически значимой.

Кому из больных МДС терапия хелаторами железа показана в первую очередь?

При определении потребности больного в терапии хелаторами железа в первую очередь необходимо учитывать степень его зависимости от регулярных гемотрансфузий. Больным, нуждающимся в частых переливаниях, также требуется терапия хелаторами железа (и наоборот). С точки зрения содержания железа в организме повышение сывороточной концентрации ферритина или другие признаки перегрузки железом служат вероятными показателями потребности больного в терапии хелаторами железа.

К другим факторам, определяющим потребность больного в терапии хелаторами железа, относятся прогноз и ожидаемая продолжительность жизни. У больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни проведение терапии хелаторами железа, как правило, не обосновано, поскольку осложнения, связанные с перегрузкой железом, не успеют развиваться. С другой стороны, терапия хелаторами железа во многих случаях вызывает регрессию расстройств, связанных с перегрузкой железом. Иными словами, применение терапии хелаторами железа обосновано в случае расстройств, сопутствующих перегрузке железом, таких как нарушения функции сердца. В целом терапия хелаторами железа наиболее целесообразна при низком и промежуточном-1 риске по IPSS, RA или PAKC (по классификации ВОЗ) и при синдроме 5q-. Тем не менее у больных с более высоким риском по IPSS иногда наблюдается стабилизация заболевания длительностью 12–18 мес. — в этот период могут развиваться осложнения перегрузки железом (при частых переливаниях эритроцитарной массы). Известно также, что успешная ТГСК радикально меняет прогноз заболевания, а нормальная функция органов крайне важна для уменьшения летальности в результате трансплантации. В связи с этим терапия хелаторами железа показана кандидатам на алло-ТГСК вне зависимости от прогноза согласно IPSS. Терапия хелаторами железа позволяет избежать нарушений функции органов, вызванных перегрузкой железом, а следовательно, снижает риск осложнений ТГСК и летального исхода.

Согласительное мнение

Лечение перегрузки железом, сопровождающей МДС, в первую очередь показано:

- больным, нуждающимся в постоянных переливаниях эритроцитарной массы;
- больным с сывороточной концентрацией ферритина более 1000–2000 нг/мл или признаками значительного накопления железа в тканях;
- больным с низким риском:
 - низкий или промежуточный-1 риск по IPSS,
 - RA, PAKC или синдром 5q- по классификации ВОЗ;

- больным со стабильным течением МДС;
- больным, не имеющим сопутствующих заболеваний, которые существенно ухудшали бы прогноз;
- кандидатам на алло-ТГСК.

Вопросы, оставшиеся без ответов

В процессе обсуждения стало очевидным, что имеющиеся на сегодняшний день сведения о перегрузке железом при МДС недостаточны. Требуются дальнейшие клинические исследования и создание баз данных по больным МДС. Результаты этих исследований необходимы для разрешения ряда важных вопросов. Согласительная резолюция выработана исключительно на основании научных сведений, имевшихся на момент проведения встречи, однако все участники встречи признали, что данная область знаний быстро развивается и технологический прогресс существенно изменит подходы к лечению перегрузки железом в скором будущем. Без ответов осталось несколько вопросов, относящихся к возможным эффектам таких развивающихся технологий.

Диагностика перегрузки железом при МДС

Методы для оценки содержания железа в других органах помимо печени в настоящее время находятся в зачаточном состоянии. Эти методы разрабатываются применительно к больным талассемией и гемохроматозом, но в будущем могут быть использованы и для диагностики и лечения перегрузки железом у больных МДС. Так, предстоит определить возможности развивающихся технологий, например T2*-взвешенной МРТ сердца, для диагностики и лечения перегрузки железом при МДС.

Эффекты перегрузки железом при МДС

Наиболее важные вопросы, остающиеся без ответа, касаются заболеваемости и смертности вследствие перегрузки железом при МДС. Имеются свидетельства, что значительная часть осложнений и смертельных исходов при большой талассемии и гемохроматозе связана с перегрузкой железом [8,9]. Необходимо проведение аналогичных исследований и при МДС для определения последствий перегрузки железом. Кроме того, требуется уточнить характер и темп отложения железа в тканях больных МДС. Например, характер отложений железа в результате переливания эритроцитарной массы при талассемии отличается от картины, наблюдаемой при гемохроматозе, когда железо поступает из продуктов питания. Следует определить, какой эффект вызывают различия в возрасте и основном заболевании на характер и скорость отложения железа в тканях больных МДС.

Лечение перегрузки железом при МДС

Эффективность, безопасность и переносимость хелаторов для выведения избытка железа хорошо изучены у больных талассемией. Дефероксамин, признанный эталоном хелатора, обладает доказанной способностью выводить из организма избытки железа и предотвращать сахарный диабет, нарушения сердечной деятельности и преждевременную гибель у больных большой талассемией [10]. Исследование эффектов терапии хелаторами железа при МДС еще только начинается [5–7], и требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности хелаторов в отношении этого заболевания. Ключевыми вопросами также служат совместимость хелаторов с другими лекарственными средствами, применяющимися при МДС, и риск индукции функционального дефицита железа при одновременном использовании хелаторов и эритропоэтина. Также остается неясным влияние хелаторов на эффективность гемопоза.

ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

Согласительная резолюция

- К возможным последствиям перегрузки железом при недостаточном лечении или его отсутствии относятся нарушения функции печени, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.
- Целями терапии хелаторами железа у больных МДС с перегрузкой железом служат профилактика и лечение возможных осложнений и повышение выживаемости.
- Терапия хелаторами железа представляется необходимой для определенной подгруппы больных МДС.

КОНТРОЛИРОВАНИЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

Когда необходимо проводить оценку запасов железа в организме больного МДС?

- При выявлении МДС, затем периодически, в зависимости от частоты переливаний эритроцитной массы.

Какие методы должны использоваться для диагностики перегрузки железом и наблюдения за больными?

- Исследование сывороточной концентрации ферритина.
- Определение насыщения трансферрина.
- МРТ печени.

Как часто должно проводиться обследование больных с перегрузкой железом?

- Если больной получает переливания эритроцитной массы, не реже, чем каждые 3 мес.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ

Когда следует начинать лечение хелаторами железа у больных МДС с перегрузкой железом?

- При повышении сывороточного уровня ферритина до 1000–2000 нг/мл в зависимости от частоты переливаний эритроцитной массы.

Как долго должна продолжаться терапия хелаторами железа у больных МДС с перегрузкой железом?

- На протяжении всего периода, пока больной получает переливания эритроцитной массы, и до тех пор, пока сохраняются расстройства, связанные с перегрузкой железом.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Кому из больных МДС в первую очередь показана терапия хелаторами железа?

- Больные, нуждающиеся в переливаниях эритроцитной массы.
- Больные с сывороточным уровнем ферритина более 1000–2000 нг/мл и другими признаками значительной перегрузки тканей железом.
- Больные МДС с низким риском:
 - уровень риска низкий или промежуточный-1 по IPSS;
 - РА, РАКС и синдром 5q–.
- Больные МДС с подтвержденным стабильным течением заболевания.
- Больные МДС без сопутствующих заболеваний, существенно ограничивающих продолжительность предстоящей жизни.
- Кандидаты на алло-ТГСК.

Региональные особенности

Подходы к диагностике и лечению МДС и перегрузки железом в странах Европы, Латинской Америки, Азии и Тихоокеанского региона отличаются по ряду ключевых положений. Есть и некоторые различия между странами в пределах одного региона, в особенности в Азии и Тихоокеанском регионе.

Азия и Тихоокеанский регион

Уровень гемоглобина и показания к началу гемотрансфузий

Пороговые значения уровня гемоглобина для начала гемотрансфузий при МДС оказались ниже всего в Азии и Тихоокеанском регионе (по сравнению со странами Европы и Латинской Америки), что может отражать высокую толерантность больных в этих странах к сниженному уровню гемоглобина. Предполагается, что такая повышенная толерантность может быть связана с относительно низкой средней массой тела у этих больных. Самое низкое пороговое значение гемоглобина принято в Японии (60–80 г/л). У многих японских больных не наблюдается каких-либо расстройств и при более низкой концентрации гемоглобина; часть пациентов может отказываться от гемотрансфузий из страха перед инфицированием различными вирусами с парентеральным механизмом передачи. В Тайване уровень гемоглобина в целом поддерживается на уровне 70–80 г/л. Трансфузионная терапия у больных без клинических расстройств и с низким уровнем гемоглобина в этой стране часто не проводится в связи с относительной нехваткой и высокой стоимостью препаратов крови. Выбор пациента также служит ключевым фактором в странах Азии и Тихоокеанского региона; больные должны быть полностью подготовлены для принятия обдуманного решения с учетом выгоды от облегчения расстройств и возможных неудобств, которые доставляет трансфузионная терапия.

Кандидаты на проведение терапии хелаторами железа

В странах Азии и Тихоокеанского региона терапия хелаторами железа обычно назначается больным МДС со стабильным течением заболевания и благоприятным прогнозом (3–5 лет); оценка прогноза, как правило, проводится в соответствии с критериями IPSS и на основании определенной длительности наблюдения за больным. В странах одного региона возраст больных, которым обычно рекомендуют терапию хелаторами железа, может отличаться. В Австралии пациентам в возрасте 75–80 лет и старше хелаторы железа обычно не назначают в связи с обременительностью такой терапии для больного и высокими затратами для системы здравоохранения. По тем же причинам хелаторы железа обычно не применяют у больных старше 70 лет в Малайзии и Корее. В Японии же возраст не относится к главным факторам, определяющим назначение хелаторов железа. Японские специалисты расценивают возраст 70 лет как «молодой» для больных МДС, и если считать этот возраст как максимальный, в котором возможно начало терапии хелаторами железа, то лечение окажется невозможным у 30–50% больных. Японские гематологи проводят терапию хелаторами железа независимо от возраста больного, если он имеет расстройства, связанные с перегрузкой железом; тем не менее профилактически хелаторы пожилым больным обычно не назначают.

Схемы терапии хелаторами железа

Дефероксамин — препарат выбора при лечении перегрузки железом при МДС как в Азии и Тихоокеанском регионе, так и в странах Европы и Латинской Америки. В некоторых странах Азии и Тихоокеанского региона (Малайзия, Гонконг и Тайвань) доступен деферипрон, однако при МДС он применяется

редко. В Японии использование для введения дефероксамина инфузионного насоса не одобрено, и поэтому его применение не оплачивается страховыми компаниями. Многие больные в странах Азии и Тихоокеанского региона отказываются от применения дефероксамина, особенно профилактического, в связи с парентеральным путем его введения. Отчасти именно поэтому тяжелые последствия перегрузки железом в отсутствие лечения и эффективность терапии хелаторами железа до сих пор остаются малоизвестными для специалистов в области здравоохранения и больных МДС.

В некоторых клиниках Австралии больные получают гемотрансфузию в понедельник, а затем в течение 5 дней — непрерывную инфузию дефероксамина через тот же сосудистый катетер, через который осуществлялось переливание эритроцитарной массы. Эта схема неприемлема в других странах Азии и Тихоокеанского региона либо практикуется в отдельных лечебных учреждениях. В других странах (Тайвань, Корея и Япония) дефероксамин вводится струйно несколькими дозами или одновременно с гемотрансфузией в качестве профилактической меры. Тем не менее очевидно, что наибольшая эффективность достигается при непрерывном введении дефероксамина. При многократном введении дефероксамина следует по возможности уменьшать интервал между введениями препарата, а если уровень железа продолжает повышаться, больных следует госпитализировать для непрерывной инфузии дефероксамина.

Разработка более удобного хелатора расширит возможности борьбы с перегрузкой железом и сделает лечение более доступным и простым для больных.

Латинская Америка

Оценка запасов железа в организме больных

Исследование сывороточной концентрации ферритина — наиболее широко распространенный в странах Латинской Америки (как и в Европе и странах Азии и Тихоокеанского региона) метод оценки запасов железа в организме. Исследование сывороточной концентрации ферритина часто дополняется определением насыщения трансферрина. Например, показанием к началу терапии хелаторами железа чаще всего считается сывороточный уровень ферритина 2000 нг/мл и насыщение трансферрина 60%.

Оценка прогноза МДС

В странах Латинской Америки наиболее важные решения, касающиеся лечения больных МДС, принимаются с учетом прогноза заболевания. Применение кариотипирования ограничивается относительной нехваткой цитогенетических лабораторий. Как следствие, оценка прогноза больных МДС по критериям IPSS, включающим результаты кариотипирования, в ряде клинических центров недоступна.

Особенности системы здравоохранения

В настоящее время в странах Латинской Америки не имеется специальных рекомендаций по лечению МДС и перегрузки железом. Хотя рекомендации, разработанные в других странах, и могут быть полезны, они не всегда полностью выполнимы в связи с различиями в доступных ресурсах системы здравоохранения. Кроме того, отмечается нехватка государственных образовательных программ для больных МДС, в частности касающихся последствий перегрузки железом и возможных преимуществ терапии хелаторами железа.

Разработка региональных регистров по больным МДС признана перспективным направлением. Такие регистры предоставляют для системы здравоохранения и государственных структур ценную доказательную базу, необходимую для изуче-

ния болезни и разработки методов борьбы с ней. Бразильская педиатрическая группа по изучению МДС, образованная 10 лет назад, создала базу данных по больным МДС и в настоящее время начинает получать признание и поддержку со стороны правительства страны.

Оценка потребности в терапии хелаторами железа

Доля больных МД, получающих терапию хелаторами железа (дефероксамин в качестве терапии первой линии), значительно различается между странами Латинской Америки — от менее 5% в Панаме до 40–50% в Бразилии. Терапия дефероксамином в Латинской Америке ограничивается тем, что многим пациентам схема его применения представляется слишком неудобной, а также высокой стоимостью инфузионных насосов для введения препарата. В Бразилии, например, стоимость дефероксамина возмещается государством, однако инфузионный насос больные вынуждены оплачивать сами. Деферипрон доступен в некоторых странах Латинской Америки, но его стоимость не возмещается, а следовательно, этот препарат применяется редко.

Европа

Уровень гемоглобина и показания к началу гемотрансфузий

В Европе переливания эритроцитной массы больным МДС обычно начинают при снижении уровня гемоглобина до 80–100 г/л. Тем не менее рекомендуется индивидуальная оценка потребности в переливании эритроцитной массы в зависимости от пола больного, привычки к курению и наличия у него сердечно-сосудистых заболеваний. Целевой уровень гемоглобина после переливания эритроцитной массы в европейских странах обычно не считается важным для больных МДС показателем и, как правило, специально не исследуется.

Оценка запасов железа в организме

Для оценки запасов железа в организме широко используется сывороточная концентрация ферритина, однако в европейских странах все чаще применяется количественная МРТ. В странах Латинской Америки, Азии и Тихоокеанского региона МРТ выполняется редко.

Метод St-Pierre для исследования запасов железа в печени с помощью МРТ высокочувствителен и дает точные результаты для широкого диапазона концентраций. Методика легко внедряется в клинику с современным оборудованием для МРТ и может быть стандартизована на международном уровне, однако проведение одного исследования занимает до 20 мин. МРТ в T2*-режиме требует меньше времени, но ее труднее внедрить; кроме того, данный метод в большей степени подходит для оценки содержания железа в сердце, а не печени. МРТ широко распространена в Европе и может стать стандартным методом оценки содержания железа в печени.

Схемы лечения хелаторами железа

Дефероксамин — хелатор, использующийся в первой линии терапии при перегрузке железом, связанной с МДС. Во многих европейских странах его стоимость возмещается страховыми компаниями или государством. Несмотря на широкое применение, специалисты отмечают, что подкожные инфузии дефероксамина причиняют множество неудобств больным. Ряд гематологов Италии и Германии применяют дефероксамин в виде двух струйных введений в течение 2 дней, хотя такой метод сложен и неудобен для больных. Неприятные ощущения облегчаются при дополнительном разведении препарата, однако сообщалось, что гипотонические растворы дефероксамина могут усиливать

фиброз тканей у больных талассемией. Следует отметить, что в некоторых клиниках в Швеции применяется такой же режим введения дефероксамина, как и в Австралии, и он расценивается как более удобный для пациентов. В Германии страховые компании владеют некоторым количеством инфузионных насосов и предоставляют их больным по мере необходимости. Благодаря этому компании избавлены от необходимости покупать новый инфузионный насос для каждого отдельного пациента. Больные в некоторых странах Европы используют одноразовые инфузионные насосы, 24-часовые или 5-дневные. Такие насосы облегчают жизнь, но стоимость их чрезвычайно высока, вдобавок в каждом случае требуется получить разрешение на их использование от органов управления здравоохранением.

Деферипрон используется для лечения перегрузки железом, развившейся вследствие трансфузионной терапии, однако применение его у больных МДС не одобрено European Medicines Agency. Если в Европе будет доступен хелатор, активный при пероральном приеме, это принесет большую пользу пациентам и улучшит выполнение назначений врача, однако для одобрения этого препарата могут потребоваться данные о его испытании у больных МДС.

Особенности системы здравоохранения

В странах Европы суммы для возмещения стоимости препаратов все чаще рассчитываются органами здравоохранения на основе рекомендаций и данных, полученных практическим путем. В этой связи из-за нехватки данных о терапии хелаторами железа у больных МДС с перегрузкой железом становится особенно важной разработка рекомендаций по лечению таких пациентов. Подобные рекомендации уже имеются в ряде стран, в частности во Франции, Германии и некоторых странах Скандинавии. Специальные рекомендации по лечению МДС, в т. ч. по борьбе с перегрузкой железа, разрабатываются в Италии; они могут оказаться применимыми и в других странах Европы.

Заключение

Наиболее выраженные меж- и внутрирегиональные различия в лечении МДС и перегрузки железом характерны для Азии и Тихоокеанского региона. Главной особенностью и основным отличием от стран Европы и Латинской Америки служит характер введения дефероксамина, а именно многократный, а не непрерывный. В Латинской Америке главной проблемой является нехватка диагностических и терапевтических ресурсов для МДС, в особенности по сравнению со странами Европы. В наибольшей степени это касается доступности МРТ, относительно широко распространенной в Европе. Создание Latin American MDS Cooperative Group поможет продемонстрировать национальным правительствам необходимость увеличения средств, выделяемых на борьбу с этим заболеванием.

Литература

- [1] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835–49.
- [2] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189–99.
- [3] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–88.

- [4] Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R, Cooper B, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319–24.
- [5] Gattermann N, Cazzola M, Greenberg P, Maertens J, Soulieres D, Rose C, et al. The efficacy and tolerability of ICL670, a once-daily oral iron chelator, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and iron overload. *Leuk Res* 2005;29(Suppl 1):S67.
- [6] Gonzalez FA, Arrizabalaga B, Villegas A, Alonso D, Castro M, Remacha A, et al. [Study of deferoxamine in subcutaneous profusion treatment of iron overload in myelodysplastic syndromes.] *Med Clin (Barc)* 2005;124:645–7.
- [7] Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol* 1996;94:288–99.
- [8] Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:227–31.
- [9] Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998;129:946–53.
- [10] Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567–73.

РЕФЕРАТ

Доказательные и согласованные практические рекомендации по лечению первичных миелодиспластических синдромов. Заявление итальянского общества гематологов

Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al.

Haematologica. 2002;87:1286–306

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes, V.2.2008

National Comprehensive Cancer Network

Доступно по адресу: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf. Последнее обращение — ноябрь 2007 г.

Рекомендации Итальянского общества гематологов, опубликованные в 2002 г., основаны на ряде клинических вопросов, связанных с лечением больных миелодиспластическими синдромами (МДС). После систематического обзора литературы для каждого из этих вопросов были представлены доказательства, которые были затем согласованы в виде доказательных положений. В итальянских руководствах признан факт отсутствия на настоящий момент исследований МДС, изучающих взаимосвязь содержания железа в организме с клиническими проявлениями перегрузки железом и вызванным ей повреждением органов и тканей. Даже последнее (2008) практическое руководство National Comprehensive Cancer Network (NCCN) дает общие рекомендации на основе только небольшого числа доказательств, включая клинический опыт, что указывает на недостаток тщательно выполненных исследований, посвященных перегрузке железом и ее лечению при МДС. Несмотря на это, и итальянские рекомендации, и руководство NCCN определили тех пациентов, которые могут получить максимальный эффект от хелаторов железа и которым они показаны.

- В итальянских руководствах применение хелаторов железа рекомендовано взрослым больным МДС, которые ранее получили более 50 доз эритроцитарной массы и ожидаемая продолжительность жизни которых составляет более 6 мес. (степень обоснованности В, согласно Harbour et al.¹).
- В итальянских руководствах представлена рекомендуемая схема введения хелатора железа: дефероксамин 2 г/сут в виде 12-часовой подкожной инфузии или 1 г/сут подкожно струйно 5 дней в

неделю (степень обоснованности С, согласно Harbour et al.). В то же время только для дефероксамина известно достаточно данных об эффектах при перегрузке железом у больных МДС.

- В руководстве NCCN подчеркивается, что терапия хелаторами особенно показана больным МДС с низким риском, течение болезни которых указывает на длительную потребность в регулярных переливаниях эритроцитарной массы, и пациентам с сопутствующей сердечной или печеночной патологией. Таким образом, в руководстве NCCN показано, что у больных МДС могут быть дополнительные факторы, вследствие которых они становятся более восприимчивыми к токсическим эффектам перегрузки железом.
- Несмотря на то что подкожное введение дефероксамина (1–2 г в течение ночи 5–7 ночей в неделю) для терапии хелаторами все еще широко используется, члены комиссии NCCN по MDS решили, что длительные подкожные инфузии могут быть затруднительными по техническим причинам и/или неподходящими для пожилых пациентов. Члены комиссии NCCN по MDS настоятельно рекомендуют подкожное введение дефероксамина или прием деферазирокса (ICL670) внутрь для уменьшения содержания железа у больных с низким или средним риском, которые получили или должны получить 20 переливаний эритроцитарной массы или более.

Литература

1. Harbour R, Miller J. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323:334–6.

РЕФЕРАТ

Что это значит для клинической практики?

- В итальянских рекомендациях допускается включение больных с ожидаемой продолжительностью жизни минимум 6 мес., хотя обычно для развития клинических проявлений перегрузки железом требуется значительно больше, чем 6 мес. У таких больных переливание более 50 доз эритроцитной массы должно означать необходимость начала терапии хелаторами железа.
- В рекомендациях указывается, что у больных, которым в течение длительного времени переливают эритроцитную массу, развивается перегрузка железом, а это, в свою очередь, приводит к повреждению органов и тканей различной степени.
- В рекомендациях также упоминается, что, согласно наблюдениям, терапия хелаторами железа снижает потребность в переливаниях эритроцитной массы у больных МДС с низким риском. Следовательно, вполне вероятно, что перегрузка железом в дополнение к собственно нарушенной функции клон МДС может повреждать эритроидный росток.
- Рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) по перегрузке железом при МДС сходны с консенсусными рекомендациями по лечению, достигнутыми в Нагасаки.
- В этих рекомендациях, однако, предложения использования терапии хелаторами у больных, ранее получивших 20–30 доз эритроцитной массы, несколько не согласуются с рекомендациями лечить больных с уровнем ферритина более 2500 нг/мл, т. к. в среднем сывороточная концентрация ферритина после переливания 21 дозы эритроцитной массы достигает 1000 нг/мл.¹
- Совершенно понятно, что настоящие практические рекомендации в первую очередь касаются нового хелатора железа для приема внутрь — деферазирокса, который не был зарегистрирован на момент выхода предыдущих рекомендаций.

Литература

1. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, 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;23:7594–603.

Итальянские рекомендации и рекомендации NCCN достаточно полные, поэтому решено повторно не публиковать полные рекомендации. Ниже в данном номере «Iron Journal Club» можно найти разделы рекомендаций, имеющие отношение к рассматриваемой проблеме.

Соответствующие разделы из итальянских рекомендаций по миелодиспластическим синдромам

Доказательные и согласованные практические рекомендации по лечению первичных миелодиспластических синдромов. Заявление итальянского общества гематологов

Emilio Paolo Alessandrino,¹ Sergio Amadori,⁴ Giovanni Barosi,² Mario Cazzola,¹ Alberto Grossi,⁵ Lucio N. Liberato,⁶ Franco Locatelli,³ Monia Marchetti,² Enrica Morra,⁷ Paolo Rebulla,⁸ Giuseppe Visani,⁹ Sante Tura.¹⁰

¹ Divisione di Ematologia, ² Laboratorio di Informatica Medica, ³ Dipartimento di Pediatria, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ⁴ Cattedra di Ematologia, Università Tor Vergata, Ospedale Sant'Eugenio, Rome; ⁵ U.O. di Ematologia, Azienda Ospedaliera Careggi, Florence; ⁶ Divisione di Medicina, Ospedale Civile, Voghera (PV); ⁷ Divisione di Ematologia, Ospedale Niguarda Ca Granda, Milan; ⁸ Centro Trasfusionale e di Immunologia dei Trapianti, IRCCS Ospedale Maggiore; ⁹ U.O. Ematologia, Azienda Ospedaliera San Salvatore, Pesaro; ¹⁰ Istituto Seragnoli, Policlinico Sant'Orsola, Bologna, Italy

ДИЗАЙН И МЕТОДЫ

Разработка рекомендаций — многоэтапный процесс. В июне 2001 г. создан консультативный совет, в который входило 4 члена: гематолог, имеющий клинический опыт лечения МДС, статистик и два клинических эпидемиолога. Задачи консультативного совета:

1) определить цели проекта и очертить их рамки (фаза оценки целей); 2) выполнить систематический обзор литературы по лечению МДС (фаза систематического обзора); 3) достичь согласия в ответах на поставленные вопросы, что позволит выработать рекомендации по лечению МДС (фаза согласования). Консультативный совет выбрал экспертную группу. Состав экспертной группы определялся в соответствии с элементами концептуальной структуры программы *NIH Consensus Development Program*. Экспертная группа состояла из 10 врачей, имеющих опыт в химиотерапии и/или трансплантологии, взрослой или детской гематологии и занимающихся как лечением, так и научными исследованиями. В состав входили эксперты, как имеющие академическое звание, так и без него. Предвзятость членов экспертной группы сведена до минимума, т. к. из обсуждения были исключены ярые сторонники или противники какого-либо одного направления. Каждый член группы подписывал согласие, что он материально не заинтересован в результатах работы и будет сохранять объективность до окончательного принятия решения по вопросам.

Каждый член группы соглашался ответить на вопросы в соответствии с их специфической квалификацией.

Фаза определения целей

После трех последовательных заседаний и большего числа обсуждений консультативный совет под руководством главного организатора договорился о следующей цели проекта: «выработать клинические практические рекомендации для помощи в выборе наиболее подходящего терапевтического вмешательства у больных первичными МДС как взрослого, так и детского возраста». Кроме того, консультативный совет постановил, что задача этих рекомендаций — создание положений по проблемным вопросам терапии, которые касаются непосредственного лечения больных МДС, а не общих вопросов терапии гематологических заболеваний, например нейтропений, связанных с инфекцией или химиотерапией. Решено ограничить рекомендации списком ключевых вопросов. Для завершенности обзора вопросы были подразделены на три категории: вопросы, связанные с больным; вопросы, связанные с лечением, и вопросы, связанные с социумом. Консультативный совет представил экспертной группе список вопросов, разделенных на вышеуказанные группы. Вопросы, связанные с лечением, указывали на возможную и рекомендуемую тактику в каждой терапевтической области, возможные и оптимальные препараты для определенной схемы и возможные риски каждой схемы.

Список вопросов отправлен каждому члену экспертной группы, который должен был оценить вопросы по их значимости в соответствии с собственным мнением. После возвращения опросника вопросы упорядочивали по числу голосов.

Фаза систематического обзора

Консультативный совет и эксперт по литературе систематически извлекали данные литературы по 4 категориям: индексированные оригинальные статьи, индексированные обзоры и обучающие статьи, рефераты материалов конференций и текущих испытаний. Поиск индексированных статей и обзоров проводился в доступных базах данных: PubMed (июль 2001), *Кокрановский реестр систематических обзоров* (Cochrane Register of Systematic Reviews), EMBASE, *Current Contents* (июль 2001). Поиск с использованием булевых операторов для *Myelodysplastic syndromes/*therapy* [MeSH] OR Myelodysplastic Syndromes [MeSH] AND Treatment Outcome [MeSH]* выполнен 31 июля 2001 г.; использовались только англоязычные публикации, вышедшие после 1980 г. Первоначально исключались статьи в виде письма, однако в PubMed использована функция «related articles» («похожие статьи») для обнаружения большего числа ссылок. Полученные таким образом статьи сначала оценивались по соответствию (исключались статьи, описывающие больных острыми лейкозами), затем копировались в текстовые файлы. Создана специальная библиографическая база данных при внесении результатов поиска в PubMed в архив программы Reference Manager 8.0 (база данных МДС). Полнота базы данных оценена при ручной проверке списка литературы каждого реферата и каждой статьи, выпущенной в период с 1999 г. по июль 2001 г. Материалы конференций извлекались вручную, создавались бумажные копии соответствующих рефератов, даже если они не внесены в базу данных МДС. Изучались материалы следующих конференций: American Society of Hematology 2000 и 2001; European Society of Haematology 2001; International Conference on Myelodysplastic Syndromes 2001; American Society of Clinical Oncology 1999, 2000 и 2001. Из текущих или завершенных, но еще не опубликованных испытаний, зарегистрированных на сайте NCI, были отобраны данные больных МДС и описание протокола. Все записи базы данных МДС разделены по изучаемому вопросу. Собраны бумажные копии рефератов статей и соответствующие оригинальные статьи. Два рецензента, один представитель консультативного совета и один член экспертной группы заполняли обзорную форму для каждой актуальной статьи. Форма включала: полное описание выборки больных, дизайн исследования, исходы и показатели исхода. Статья исключалась из анализа, если в ней представлены данные менее 3 больных МДС (согласно классификации ВОЗ). Данные переведенных статей рассмотрены не полностью, но при необходимости членами комиссии проводилась экстраполяция. Окончательная оценка качества доказательств согласовывалась между обоими рецензентами в соответствии с положением Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).²

Рандомизированным исследованиям, систематическим обзорам и метаанализам присваивали уровень доказательности I, проспективным исследованиям — II и исследованиям серии случаев — уровень доказательности III. Наконец, каждый клинический вопрос снабжали таблицей доказательств, суммирующей данные релевантной литературы.

Фаза согласования

Выработка рекомендаций. Для каждого вопроса члены экспертной группы вырабатывали собственные, основанные на доказательствах положения. Окончательные рекомендации для соответствующих терапевтических областей также сформулированы и классифицированы в соответствии с уровнем доказательности. Согласно классификации SIGN, рекомендации степени обоснованности A подтверждались исследованиями I уровня доказательности, степени B — II уровня, степени C — исследованиями III уровня доказательности, степени обоснованности D — мнением экспертов.² Затем каждый член группы оценивал свое согласие с положениями других членов экспертной комиссии (баллы 1–9) и предлагал возможные варианты исправлений.

Анализ сценариев. Анализ сценариев использовался для достижения согласия в важнейших вопросах опросника, выходящих за границы доказательности. Поскольку тремя наиболее высоко оцененными вопросами были: *какие больные не нуждаются в лечении и могут наблюдаться? каким больным рекомендована аллогенная трансплантация стволовых клеток? каким больным рекомендована химиотерапия как при остром лейкозе?* — используя разработанные компанией RAND Corporation³ методики, членов группы просили оценить соответствие данных терапевтических тактик среди различных групп больных. Эксперты выделили параметры, соответствующие выбору лечения, и перемешали для определения 40–52 сценария. Количество клинических сценариев всегда меньше, чем все возможные сочетания: из-за низкой вероятности развития некоторые сценарии не оценивались вообще, а другие были объединены из-за избыточности. Члены экспертной группы должны были оценить соответствие терапевтической стратегии в каждом клиническом сценарии на основе своего клинического опыта и научных знаний. Соответствие оценивалось по шкале от 1 до 9 баллов, где 1 показывало, что данная стратегия абсолютно несоответствующая, а 9 — полностью соответствующая. *Соответствующая* означает, что ожидаемые побочные эффекты проведения данной стратегии меньше, чем побочные эффекты непроведения данной стратегии или отсутствия вмешательства. *Несоответствующая* означает обратное. Члены группы должны были не учитывать стоимость и участие в клинических испытаниях как факторы оценки соответствия или несоответствия сценариев. Средний показатель соответствия и среднее абсолютное отклонение от медианы рассчитывались для каждого условия (отдельное вмешательство в отдельном сценарии). Затем определяли индекс соответствия.⁴ Для каждого вмешательства двумя способами изучалась взаимосвязь индекса соответствия и переставленных

клинических переменных, определяющих сценарий: ANOVA и рекурсивный раздельный анализ, непараметрический метод анализа исследуемых данных и резюмирования. ANOVA применялся для определения доли дисперсии индекса соответствия каждой клинической переменной. Рекурсивный раздельный анализ использовался для разработки алгоритма терапии. Если средний индекс соответствия был ниже 3,5, то исследуемое вмешательство рассматривалось как несоответствующее в данной группе сценариев, и наоборот, если индекс выше 6,5, то вмешательство считалось соответствующим. Если индекс составлял 3,5–6,5, то считалось, что показания для вмешательства не определены. Полученная схема уменьшена методом 10-кратной перекрестной проверки на достоверность во избежание избыточной подгонки данных. Поскольку лучшим методом расчленения выбрана регрессия схемы, для коррекции показателя p при множественных сравнениях мы использовали поправку Бонферрони. *Техника номинальной группы*. В эту фазу собрана экспертная комиссия и проведено 4 заседания в Милане (Италия) с сентября 2001 г. по январь 2002 г. На совещании присутствовало 10 членов комиссии при поддержке консультативного совета. Итоговая цель собраний — достижение четкого согласия в ключевых вопросах и оценка соответствия отдельных схем: те положения и схемы, которые будут обсуждены, отобраны из-за разногласий в во время первой фазы. Техника номинальной группы⁵ применялась для разрешения любых оставшихся разногласий по выделенным пунктам. Вначале каждому участнику предлагается по очереди высказать свое мнение, а затем проводится голосование. Если по интересующему вопросу (схема или положение) не достигается 80%-е согласие, обсуждаются мнения и проводится второе голосование. Если вновь 80% участников не сошлись во мнении, то данный вопрос считается неразрешимым и в дальнейшем не обсуждается.

Распространение и реализация

Консультативный совет и экспертная группа достигли согласия о плане распространения рекомендаций. Полный отчет будет представлен National Clearinghouse, в которой находится крупнейший архив рекомендаций. Будут извещены научные общества, а также *European Agency for the Evaluation of Medical Products* (EMEA) и SIGN с представлением подробного отчета. Рекомендации будут целиком доступны по интерактивному запросу на официальном сайте Haematologica (<http://www.haematologica.org>).

ОПТИМАЛЬНАЯ СХЕМА ПЕРЕЛИВАНИЯ ЭРИТРОЦИТНОЙ МАССЫ И ТЕРАПИИ ХЕЛАТОРАМИ ЖЕЛЕЗА

Переливание эритроцитной массы

При решении вопроса о переливании эритроцитной массы больным МДС необходимо оценить благоприятный эффект от повышения оксигенации и риск неблагоприятных последствий, как кратко-, так и долгосрочных. Выделяют три типа нежелательных последствий: инфицирование, различные иммунные реакции и перегрузка железом. В современных

условиях в практике банков крови бактериальное загрязнение встречается редко, а вирусы гепатита и ВИЧ, после последних изменений критериев приема донорской крови и появления специальных лабораторных тестов, представляют незначительную опасность. Цитомегаловирусная инфекция встречается со средней частотой среди реципиентов без предшествующего инфицирования. При этом большая часть таких инфекций проявляется только у иммунокомпроментированных больных. Ограничены доступные доказательства для критериев назначения переливания тромбоцитной массы при МДС, по этой причине возможно использования общих критериев переливания при хронических заболеваниях с анемией, например талассемии. Преимущественно пожилой возраст больных МДС показывает, что для решения вопроса о переливании следует уделять больше внимания признакам анемии, а не уровню гемоглобина. После общего обсуждения экспертная комиссия провозгласила следующие положения.

- Ни один метод сам по себе не заменит клинический опыт при решении вопроса о переливании эритроцитной массы.
- Всем больным с тяжелой анемией ($Hb < 80$ г/л) показано переливание эритроцитной массы, в то время как больным анемией умеренной тяжести ($Hb > 100$ г/л) переливание следует проводить только по особым показаниям (степень обоснованности D).
- Необходимо использовать стандартную эритроцитную массу (степень обоснованности D).
- При развитии у больных, которым потребуются регулярные переливания, повторных негемолитических, фебрильных трансфузионных реакций показаны препараты крови с низкой концентрацией лейкоцитов (степень обоснованности D).
- После трансплантации стволовых клеток возможно использование препаратов крови с меньшей концентрацией лейкоцитов вместо крови доноров, не инфицированных цитомегаловирусом (степень обоснованности D).

Переливание тромбоцитной массы

Увеличение частоты переливаний тромбоцитной массы за последние 15 лет помогло предотвратить многие летальные исходы вследствие геморрагических осложнений при гематологических заболеваниях. Более того, такая терапия позволила помочь больным, которые принимают препараты, подавляющие продукцию тромбоцитов. Однако, несмотря на эти положительные эффекты, при переливании тромбоцитной массы возможно развитие иммунных реакций у реципиентов, при этом дальнейшие трансфузии будут неэффективны. Спорным моментом является профилактическое переливание тромбоцитной массы, т. к. точно неизвестен тот уровень тромбоцитов, при котором развиваются кровотечения, и неясна эффективность методов профилактики кровотечений, иных, нежели переливание тромбоцитной массы. Недостаточное количество контролируемых испытаний, неопределенность методов оценки клинических показателей, неточность методов

измерения эффекта не позволяют вынести клиническое решение о переливании тромбоцитной массы. Все еще точно не определены уровень тромбоцитов, при котором у больных МДС имеется предрасположенность к развитию кровотечений, и эффективность других, нежели переливание тромбоцитной массы, методов лечения. Ограничены доступные доказательства для критериев назначения переливания тромбоцитной массы при МДС, по этой причине возможно использование общих критериев переливания при острых лейкозах и лимфомах. После общего обсуждения экспертная комиссия провозгласила следующие положения.

- При тяжелой тромбоцитопении профилактическое переливание тромбоцитной массы может оказать благоприятное действие. Решение о профилактическом переливании тромбоцитной массы следует принимать при количестве тромбоцитов 10 000/мкл (степень обоснованности D).
- У больных с лихорадкой, инфекциями или быстрым снижением уровня тромбоцитов этот показатель следует увеличить до 20 000/мкл (степень обоснованности D).
- У большинства больных с хронической тромбоцитопенией можно ограничиться наблюдением, не прибегая к профилактическому переливанию. Переливание тромбоцитной массы оправдано только при развитии кровотечений или во время активного лечения (степень обоснованности D).

Терапия хелаторами железа

Основной клинической проблемой при МДС может стать необходимость постоянных переливаний эритроцитной массы. У таких больных частые трансфузии приводят к перегрузке железом, следствием чего становятся повреждения органов и тканей и нарушение их функции различной степени. Доказательства эффективности терапии хелаторами железа при перегрузке железом у больных МДС представлены только в 7 неконтролируемых исследованиях, включивших в общей сложности 29 больных (уровень доказательности II–III): 23 больных получали дефероксамин и 6 — хелатор деферипрон внутрь (L1). У 14 больных эффективность оценивалась по изменениям концентрации ферритина

в сыворотке:⁴⁹ при назначении дефероксамина в дозе 2 г/сут на протяжении 5 дней или 30 мг/кг в течение 3 дней в неделю концентрация ферритина в сыворотке снизилась у 10 (71,4%) из 14 больных, повысилась — у 2 и не изменилась — у 1 больного. У 11 пациентов эффективность оценивалась по содержанию железа в печени, определенному с помощью МРТ: концентрация железа в печени снизилась у всех больных после назначения дефероксамина в дозе 2 г/сут, но при этом у 5 больных снижение было незначительным. В проспективном исследовании 5 пациентам (средний возраст 63 года) назначали дефероксамин 2 г в 10 мл дистиллированной воды в виде 2 подкожных струйных инъекций или непрерывной инфузии продолжительностью 12 ч с помощью инфузионного насоса. Скорость экскреции железа при обоих способах введения не имела статистически значимых различий. Только у 2 больных МДС оценены долгосрочные эффекты терапии хелатором железа L1. Экскреция железа с мочой превышала 25 мг/сут — это достаточно, чтобы выведение железа было выше, чем поступление. Однако за 15 мес. сывороточная концентрация ферритина в целом не изменилась.⁵⁰ Эффективность терапии хелаторами железа в виде снижения потребности в переливаниях эритроцитной массы зафиксирована у 7 (64%) из 11 больных; эти данные опубликованы в двух статьях.⁵¹ Через 18–26 мес. после лечения 36% больных уже не требовались переливания эритроцитной массы; срок наблюдения за ними колебался от 3 мес. до 3 лет. Не найдено исследований МДС, которые оценивали бы взаимосвязь между концентрацией железа в организме и клиническими проявлениями перегрузки железом и связанным с ней повреждением органов и тканей. Экспертная группа признала, что терапию хелаторами железа можно применять при МДС, и рекомендовала следующее.

- Взрослым больным МДС, которые получили более 50 доз эритроцитной массы и ожидаемая продолжительность жизни которых составляет более 6 мес., рекомендованы хелаторы железа (степень обоснованности B).
- Рекомендован дефероксамин в дозе 2 г/сут посредством 12-часовой подкожной инфузии или в дозе 1 г/сут подкожно струйно 5 дней в неделю (степень обоснованности C).

Литература

2. Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review group. Br Med J 2001; 323: 334–6.
3. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koscoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. Int J Technol Assess Health Care 1986; 2:53–64.
4. Gale PR, Park RE, Dubois RW, Herzig GP, Hocking WG, Horowitz MM, et al. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. Leuk Res 1998; 22:973–81.

49. Borgna-Pignatti C, Franchini M, Gandini G, Vassanelli A, De Gironzoli M, Aprili G. Subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients affected by onco-hematologic diseases and iron overload. Haematologica 1998; 83:788–90.
50. Kontoghiorghes GJ, Bartlett AN, Hoffbrand AV, Goddard JG, Sheppard L, Barr J, et al. Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1). I. Iron chelation and metabolic studies. Br J Haematol 1990; 76:295–300.
51. Hemsén Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. Br J Haematol 1996; 94:188–99.

**Соответствующие разделы из рекомендаций NCCN
по миелодиспластическим синдромам****NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™.
Myelodysplastic Syndromes, v.2.2008**

National Comprehensive Cancer Network

*Доступно по адресу: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf. Последнее обращение — ноябрь 2007 г.***Лечение перегрузки железом**

Терапия хелаторами железа показана больным с миелодиспластическими синдромами (МДС) с относительно низким риском и перегрузкой железом, вызванной многократными переливаниями эритроцитной массы.²⁸ Хотя получаемая больными специфическая терапия может уменьшить потребность в переливании эритроцитной массы, значительная часть больных МДС не отвечает на такое лечение, при этом последствием переливаний могут стать перегрузка железом и ее осложнения.²⁹ По этой причине эффективное лечение подобного трансфузионного гемосидероза у больных МДС, несомненно, оправдано. Исследования с участием больных, которым требовалось относительно большое количество переливаний эритроцитной массы (например, при талассемии или МДС), позволили пролить свет на патофизиологию и отрицательное влияние хронической перегрузки железом на функцию печени, сердца и эндокринных желез. Если количество железа превышает связывающую способность трансферрина, увеличивается уровень железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ). Взаимодействие ЖНСТ с кислородом приводит к образованию активных форм кислорода и гидроксильных радикалов. Последние, в свою очередь, вызывают перекисное окисление липидов, повреждение клеточных мембран, белков, ДНК и органов.^{30,31} Показано, что наиболее эффективная терапия хелаторами железа приводит к регрессии указанных побочных эффектов перегрузки железом при МДС и других состояниях (например, при талассемии).^{26,30} К ним относится отсутствие необходимости в переливаниях крови у небольшой группы тщательно изученных больных МДС, которые получали дефероксамин в течение 1–4 лет.³² Кроме того, после терапии хелаторами у этих пациентов уменьшилось содержание железа в сердце.³³ Данные указывают на снижение выживаемости больных с низким риском, которые нуждались в переливаниях эритроцитной массы, по сравнению с больными, которым такие переливания не требовались.³⁴ Эти данные позволяют существенно повлиять на осложнения МДС, особенно у больных, у которых исходно имела патология сердца или печени. Таким образом, применение дефероксамина настоятельно

рекомендовано. Его следует назначать больным, которые получили 20–30 доз эритроцитной массы, либо у которых ожидается проведение трансфузий, либо при сывороточной концентрации ферритина более 2500 мкг/л. Данное лечение используется преимущественно у больных МДС с относительно низким риском (этой группе пациентов необходимы переливания на протяжении длительного времени) и у больных с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы или печени. Полезную информацию дает наблюдение за сывороточным уровнем ферритина (целевое значение этого показателя — менее 1000 мкг/л). Тем не менее считается, что хотя данный показатель и применим, но все же менее точен, чем использование сверхпроводящих квантовых интерференционных датчиков (SQUID) или недавно разработанная методика определения концентрации железа в печени с помощью МРТ.^{35,36}

Дефероксамин обычно вводят в дозе 1–2 г путем подкожной инфузии, длящейся всю ночь; выполняют 5–7 таких инфузий еженедельно. Допустимо и подкожное струйное введение 1–2 г дефероксамина. Вследствие короткого времени полувыведения дефероксамина внутривенное струйное введение менее пригодно при хронической перегрузке железом. У больных, получающих дефероксамин, требуется тщательный контроль за функцией органов зрения, слуха и почек. Однако понятно, что вследствие технических трудностей длительных подкожных инфузий дефероксамина у пожилых больных МДС, которые также страдают различными сопутствующими заболеваниями, подобное лечение часто начинается с запозданием и встречает прохладное отношение как больного, так и врача. У пациентов с необходимостью постоянных переливаний эритроцитной массы необходимо контролировать сывороточную концентрацию ферритина и следить за нарушениями функции органов (сердца, печени и поджелудочной железы).

В настоящий момент доступно два хелатора для приема внутрь: деферипрон (L1)³⁷ и деферазирокс (ICL670),^{38,39} которые могут быть более удобными для лечения перегрузки железом при таких состояниях. Деферазирокс одобрен FDA для лечения перегрузки

Воспроизведено с разрешения из NCCN 1.2008 Myelodysplastic Syndromes Guidelines. Самую последнюю и полную версию см. на сайте: www.nccn.org.

железом. В настоящий момент проводятся испытания хелаторов железа при МДС. Члены комиссии NCCN по лечению МДС настоятельно рекомендуют назначать дефероксамин подкожно или деферазирокс внутрь для уменьшения избытка железа у больных МДС с низким или промежуточным-1 риском, которые получали или должны получить 20 переливаний эритроцитарной массы или более (MDS-A). При стойкой цитопении с клиническими проявлениями показаны гемопоэтические цитокины.⁴⁰ Например, при нейтропении у больных МДС с рекуррентными или резистентными бактериальными инфекциями следует применять рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии с клиническими проявлениями обсуждалось в MDS-6 и разделе «Оценка и лечение сопутствующей анемии».

Терапия низкой интенсивности

Терапия низкой интенсивности включает применение низкодозной химиотерапии или иммуномодуляторов. Несмотря на то что данное лечение обычно проводится амбулаторно, в некоторых случаях может потребоваться сопроводительная терапия или, изредка, госпитализация (например, для лечения инфекционных осложнений).

Ингибиторы метилтрансферазы ДНК

В рандомизированных исследованиях III фазы показано, что один из вариантов химиотерапии относительно низкой интенсивности — применение ингибиторов метилтрансферазы ДНК 5-азациитидина (Aza-C) и децитабина (5-аза-2'-деоксицитидина) — снижает риск трансформации в лейкоз и у части больных

улучшает выживаемость.^{41,42} Гематологический ответ наблюдался у 60% больных, получавших 5-азациитидин (7% — полная ремиссия, 16% — частичная ремиссия, 37% — улучшение), и только у 5% получавших симптоматическое лечение. Кроме того, у пациентов, которым ранее вводили 5-азациитидин, время до трансформации в острый миелоидный лейкоз или летального исхода увеличилось — это свидетельствует о том, что данный препарат увеличивает длительность стабильного течения заболевания. В последующем Silverman et al. представили анализ 3 исследований 5-азациитидина с участием 306 больных МДС с высоким риском.⁴³ В проанализированных исследованиях препарат вводили либо подкожно, либо внутривенно. Полная ремиссия зарегистрирована у 10–17% больных, получающих 5-азациитидин; частичная ремиссия наблюдалась редко; у 23–36% больных улучшились гематологические показатели. Авторы пришли к заключению, что 5-азациитидин вызывает клинически значимый эффект у больных МДС высокого риска. Показано применение 5-азациитидина для лечения МДС с прогрессированием или относительно высоким риском. Препарат обычно вводится в дозе 75 мг/м²/сут подкожно 7 дней в месяц; проводят 4–6 курсов. Затем либо выполняют еще несколько курсов, либо переходят к более интенсивной терапии (например, при необходимости снизить число бластных клеток до проведения ТГСК). 5-азациитидин одобрен FDA для лечения МДС.

Версия 2.2008, 09/06/07 © 2007 National Comprehensive Cancer Network, Inc. Право переиздания принадлежит исключительно издательству или автору. Полное или частичное воспроизведение рекомендации или иллюстраций без письменного разрешения NCCN запрещено.

Литература

26. Greenberg PL, Baer M, Bennett J et al. NCCN Practice Guidelines for Myelodysplastic Syndromes, Version 1, 2001. In «The Complete Library of NCCN Guidelines [CD-ROM]», Rockledge, PA.
28. Olivieri N, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739.
29. Greenberg PL. Myelodysplastic Syndromes: Iron Overload Consequences and Current Chelating Therapies. *J Natl Compr Cancer Netw* 2006;4:91–96.
30. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci* 1996;850:191.
31. Farquhar MJ, Bowen DT. Oxidative stress and the myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2003;77:342–350.
32. 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.
33. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferrioxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003;101:4632.
34. 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.
35. Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15–19.
36. St Pierre T, Clark P, Chua-anusorn W et al. Non-invasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855–861.
37. Cohen AR, Galanello R, Piga A et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583–1587.
38. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003;361:1597–1602.
39. Piga A, Galanello R, Cappellini MD et al. Phase II study of oral chelator ICL670 in thalassaemia patients with transfusional iron overload: efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics after 6 months of therapy. *Blood [ASH meeting abstracts]*. 2002;100:5a.
40. Greenberg PL. The role of hemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Int J Ped Hem-Onc* 1997;4:231–238.
41. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the CALGB. *J Clin Oncol* 2002;20:2429–2440.
42. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794–803.
43. 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;24:3895–903.