

В отличие от ОЛЛ роль поддерживающей терапии в лечении ОМЛ (за исключением ОПЛ) не определена. Вопросы поддерживающей терапии наиболее актуальны для пожилых пациентов с ОМЛ.

Для назначения терапии в постремиссионный период необходимо принимать во внимание факторы риска, выявляемые при постановке диагноза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Age and acute myeloid leukemia / F. R. Appelbaum [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, № 9. — P. 3481–3485.
- The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML, 10 trial. / D. Grimwade [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 92, № 7. — P. 2322–2333.
- Mro'zek, K. Cytogenetics in acute leukaemia / K. Mro'zek, N. A. Heerema, C. D. Bloomfield // *Blood Rev.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 115–136.
- Mro'zek, K. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances / K. Mro'zek, H. Do'hner, C. D. Bloomfield // *Curr Opin Hematol.* — 2007. — Vol. 14, № 2. — P. 106–114.
- Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16–60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a Study of the AML Study Group Ulm / S. Frohling [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100. — P. 4372–4380.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations / H. Do'hner [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3740–3746.
- Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis / C. Thiede [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 4326–4335.
- Favorable prognostic significance of CEBPAmutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA) / C. Preudhomme [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 100, № 8. — P. 2717–2723.
- Wenberg, L. B. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukaemia / L. B. Wenberg, J. D. Griffin, M. S. Tallman // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* — 2003. — P. 82–101.
- Aphase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study / W. R. Vogler [et al.] // *J. Clin Oncol.* — 1992. — Vol. 10, № 7. — P. 1103–1111.
- Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia / H. F. [et al.] // *Fernandez N Engl J Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 1249–1259.
- A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study / J. K. Weick [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88, № 8. — P. 2841–2851.
- Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10) / I. M. Hann [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89, № 7. — P. 2311–2318.
- The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations / F. R. Appelbaum [et al.] // *Br J Haematol.* — 2006. — Vol. 135. — P. 165–173.
- Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukaemia / P. A. Cassileth [et al.] // *Blood*. — 1992. — Vol. 79. — P. 1924–1930.
- Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia / R. J. Mayer [et al.] // *N Engl J Med.* — 1994. — Vol. 331, № 14. — P. 896–903.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.
- Comparison between four and eight cycles of intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukemia: a randomized trial of the Finnish Leukemia Group / E. Elonen [et al.] // *Leukemia.* — 1998. — Vol. 12. — P. 1041–1048.
- Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy — the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group / B. Lowenberg [et al.] // *J Clin Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 872–881.
- Risk adapted post-remission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German Multicenter AML HD93 treatment trial / R. F. Schlenk [et al.] // *Leukemia.* — 2003. — Vol. 17, № 8. — P. 1521–1528.
- Long-term disease-free survivors with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study / S. P. Whitman [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 12. — P. 5164–5167.
- Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation / M. M. Horowitz [et al.] // *Blood*. — 1990. — Vol. 75, № 3. — P. 555–562.
- Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? / J. J. Cornelissen [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109, № 9. — P. 3658–3666.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukaemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 1909–1918.
- Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461 / J. C. Byrd [et al.] // *J Clin Oncol.* — 2004. — Vol. 22, № 6. — P. 1087–1094.
- Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia / R. F. Schlenk [et al.] // *N Engl J Med.* — 2008. — Vol. 358, № 18. — P. 1909–1918.
- Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials / J. Koreth [et al.] // *JAMA.* — 2009. — Vol. 301, № 22. — P. 2349–2361.
- Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype / C. D. Bloomfield [et al.] // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58, № 18. — P. 4173–4179.

Поступила 21.02.2011

УДК 616.155.392-021.3]-037-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА И ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Н. Н. Климкович

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Статья посвящена миелодиспластическим синдромам (МДС) — группе клональных заболеваний костного мозга, в основе которых лежит патология гемопоэтических стволовых клеток, приводящая к нарушению пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников с изменением их морфологических и функциональных свойств. Описано развитие систематизации МДС по вариантам, в частности, новая классификация ВОЗ (2008). Проведена оценка использующихся прогностических параметров и систем.

Представлены современные взгляды на лечение МДС с учетом индивидуализации терапии на основании факторов прогноза. Дана характеристика новых лекарственных средств и анализ результатов применения стандартных терапевтических схем в различных режимах и комбинациях.

Ключевые слова: миелодиспластические синдромы, классификация, прогноз, терапия.

MODERN PRINCIPLES OF CLASSIFICATION, PROGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

N. N. Klimkovich

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Article is devoted myelodysplastic syndromes (MDS). It is group malignant diseases of a bone marrow in which basis the pathology haemopoetic stem cells, leading to infringement proliferations and differentiations of haemopoetic cells — predecessors with their change morphological and functional properties. Development of ordering MDS by variants, in particular, new classification the WHO (2008) is described. The estimation prognostic parametrs and systems is spent. Modern sights at treatment MDS with the account are presented an individualization of therapy on the basis of prognostic factors. The characteristic of new medical products and the analysis of results of application of standard therapeutic schemes in various modes and combinations is given.

Key words: myelodysplastic syndromes, classification, prognosis, treatment.

Миелодиспластические синдромы (МДС) охватывают гетерогенную группу клональных заболеваний костного мозга, в основе которых лежит патология гемопоэтических стволовых клеток, приводящая к нарушению пролиферации и дифференцировки гемопоэтических предшественников с изменением их морфологических и функциональных свойств. МДС характеризуются неэффективным диспластическим гемопоэзом с периферической цитопенией и высоким риском трансформации в острый лейкоз. Клинико-лабораторная манифестация, течение и прогноз этого заболевания весьма разнородны, что обуславливает отсутствие возможности предугадать темп и направление развития МДС, а следовательно, определить с терапевтической тактикой.

Существование значительных различий в течении МДС привело к необходимости систематизации, целью которой явилось выделение вариантов МДС. Согласно первой классификации, разработанной Франко-американско-британской (FAB) рабочей группой в 1982 г., МДС был представлен пятью вариантами, основанными на клинических и морфологических особенностях заболевания: рефрактерная анемия (RA), RA с кольцевыми сидеробластами (RARS), RA с избытком бластов (RAEB), RA с избытком бластов и трансформацией в лейкоз (RAEBt) и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). Основными диагностическими критериями дифференцировки вариантов МДС по FAB-классификации служат количество бластных клеток в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК), наличие кольцевых сидеробластов и палочки Ауэра. Морфологические особенности, определяющие МДС в этой системе, включают дисгранулопоэз, дизэритропоэз, дисмегакариоцитопоэз с различным уровнем бластов в ПК и КМ и яв-

ляются универсальными прогностическими критериями [1]. Другие особенности, такие как кольцевые сидеробласты, палочки Ауэра и моноцитоз являются вспомогательными критериями для дифференцировки вариантов. Необходимые для диагностики цитогенетические и иммунофенотипические критерии в эту классификацию МДС включены не были. FAB-классификация МДС широко использовалась в течение 15 лет, так как в период введения в 1982 г. ее клиническая уместность была продемонстрирована многочисленными исследованиями. Некоторые авторы пользуются FAB-классификацией МДС до сегодняшнего дня. Однако с развитием патогенетических представлений о МДС и диагностических возможностей были отмечены ограничения этой систематизации. Например, пациентов с дисгемопоэтическим костным мозгом, мультипроисхождением цитопении и количеством бластов в КМ менее чем 5 % не в состоянии было отнести к какой-либо категории согласно FAB-классификации. Кроме того, FAB-систематизация МДС несет весьма приблизительную прогностическую функцию, которая, главным образом, находится в зависимости от уровня бластов и присутствия палочки Ауэра, но не цитогенетического анализа, хотя на сегодняшний день хромосомные аномалии при МДС рассматриваются как наиболее важный фактор, непосредственно связанный с онкогенезом и прогнозом [2, 3]. Наконец, детский МДС и вторичный МДС имеет определенные характеристики, которые четко не определены FAB-классификацией. Поэтому с течением времени возникла необходимость совершенствования системы классификации МДС. В 1998 г. группа изучения морфологии, иммунологии, цитогенетики (MIC) предложила рабочую классификацию для пер-

вичного и вторичного МДС и представила цитогенетический анализ диагностики данного заболевания. Дальнейшее развитие систематизации МДС нашло отражение в проекте классификации МДС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которая методологически отличается от FAB-классификации. В 2001 г. ВОЗ предложила новые схемы классификации опухолей гематопоетической и лимфоидной тканей, где отдельно выделена классификация МДС [4]. Эта систематизация МДС у взрослых пациентов сохраняет некоторые элементы FAB-классификации и расширяет категории вариантов МДС. В основу ВОЗ-классификации МДС 2001 г. положены данные, накопленные за прошлые два десятилетия. Во-первых, цитогенетический анализ идентифицирован как важная и независимая методика в диагностической и прогностической оценке МДС. Во-вторых, определенные варианты МДС повторно классифицировались, чтобы лучше отразить их характеристики: CMML и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML) классифицированы как часть миелодиспластических / миелопролиферативных синдромов, в то время как рефрактерная цитопения с множественной дисплазией (RCMD), неклассифицированный МДС (u-MDS) и 5q-синдром были представлены как отдельные варианты МДС. RAEBt согласно этой классификации рассматривается как лейкоз, а не как вариант МДС, потому что

его лечение и прогноз подобны таковым при остром миелобластном лейкозе. По клиническим и эпидемиологическим особенностям синдром моносомии 7 и JMML разделены, однако на этот счет существуют противоречивые мнения. Ряд исследователей не выделяет синдром моносомии 7 как независимый синдром, а предполагает его включение в JMML или любой вариант МДС согласно критериям классификации.

Поскольку с течением времени появлялись все новые данные в области морфологии, цитологии, иммунологии, цитогенетики, происходило и дальнейшее совершенствование классификации МДС, учитывая определенный прогресс в изучении патофизиологии, в диагностике и лечении этого заболевания. Согласно последней из предложенных систем классификаций МДС (ВОЗ, 2008), выделение вариантов основано на накопленных в мире данных о течении заболевания и улучшении понимания патогенетических процессов, лежащих в основе МДС. Современная классификация МДС (ВОЗ, 2008) позволяет более четко выделить гомогенные подгруппы больных и имеет большую прогностическую значимость [5]. Она основывается на определении процентного содержания бластов в КМ и ПК, типа и степени диспластических изменений в клетках эритробластического, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ряда, данных кариотипирования и молекулярно-генетического анализа (таблица 1).

Таблица 1 — Классификация миелодиспластических синдромов (ВОЗ, 2008)

Вариант МДС	ПК	КМ
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD) Рефрактерная анемия (RA) Рефрактерная нейтропения (RN) Рефрактерная тромбоцитопения (RT)	Однолинейная цитопения или бицитопения Бластные клетки до 1 %	Однолинейная дисплазия: ≥ 10 % клеток одной из миелоидных линий < 5 % бластов < 15 % эритроидных предшественников являются кольцевыми сидеробластами
Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (RARS)	Анемия Бласты отсутствуют	≥ 15 % эритроидных клеток являются кольцевыми сидеробластами Дисплазия только клеток эритроидного ряда < 5 % бластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (RCMD)	Моно-, би- или панцитопения Бластные клетки до 1 % Палочки Ауэра отсутствуют < 1×10 ⁹ /л моноцитов	Дисплазия в ≥ 10 % клеток двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и (или) эритроидные предшественники и (или) мегакарициты) < 5 % бластов Отсутствие палочек Ауэра ± 15 % кольцевых сидеробластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (RAEB-1)	Моно-, би- или панцитопения < 5 % бластов Палочки Ауэра отсутствуют < 1×10 ⁹ /л моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 5–9 % бластов Отсутствие палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (RAEB-2)	Моно-, би- или панцитопения 5–19 % бластов Палочки Ауэра ± < 1×10 ⁹ /л моноцитов	Однолинейная или мультилинейная дисплазия 10–19 % бластов Палочки Ауэра ±

Окончание таблицы 1

Вариант МДС	ПК	КМ
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (MDS-U)	Цитопении Бластные клетки до 1%	Дисплазия в < 10 % клеток одной или более линий миелопоэза при наличии цитогенетической аномалии, считающейся предполагаемым доказательством для установления диагноза МДС* < 5% бластов
МДС, ассоциированный с изолированной del (5q)	Анемия Количество тромбоцитов обычно в норме или повышено Бластные клетки до 1%	Нормальное или увеличенное количество мегакариоцитов с гиподольчатыми ядрами < 5 % бластов Отсутствие палочек Ауэра Изолированная цитогенетическая аномалия del(5q)
МДС детского возраста (рефрактерная цитопения детского возраста)	Персистирующая моно-, би- или панцитопения < 2 % бластов	Дисплазия двух или более линий миелопоэза (нейтрофилы и(или) эритроидные предшественники и(или) мегакариоциты) < 5% бластов Цитогенетические аномалии*

Примечание. * Хромосомные аномалии, которые рассматривают как предполагаемое свидетельство наличия МДС при стойкой цитопении неопределенного происхождения и при отсутствии абсолютных морфологических критериев МДС:

1) несбалансированные аномалии: 7 или del (7q); 5 или del (5q); I (17q) или t (17p); 13 или del (13q); del (11q); del (12p) или t (12p); del (9q); idic (X) (q13);

2) сбалансированные аномалии: t (11;16) (q23; p13.3); t (3;21) (q26.2; q22.1); t (1;3) (p36.3; q21.1); t (2; 11) (p21; q23); inv (3) (q21; q26.2); t (6; 9) (p23; q34);

3) сложный кариотип (3 или более хромосомных аномалий) с вовлечением вышеупомянутых нарушений.

Прогноз при всех вариантах МДС до настоящего времени остается весьма неблагоприятным. У пациентов с РАЕВ трансформация в острый лейкоз наблюдается в среднем в течение 12–15 месяцев. Варианты RA и RARS протекают более стабильно. В прогнозе заболевания кроме количества бластов важен и ряд других клинико-лабораторных параметров. К ним относятся возраст, выраженность цитопении и количество заинтересованных ростков гемопоэза, степень выраженности дисплазии КМ, гистологическое доказательство атипичной локализации незрелых клеток-предшественников гемопоэза, хромосомные аномалии, нарушение клоналитета и др. Однако ма-

нипулирование только морфологическими и количественными показателями ПК и КМ значительно снижает прогностический потенциал как FAB-, так и ВОЗ-классификации [6]. За последние 15 лет было предложено много новых диагностических и прогностических числовых систем для МДС, поскольку достигнут определенный прогресс в методологии и понимании этого заболевания. Среди предложенных систем на сегодняшний день приоритет отдан Международной Числовой Системе Прогноза (IPSS — International Prognosis Scoring System), которая была создана в 1997 г. на основе глобального анализа 816 пациентов с МДС (таблицы 2, 3) [7].

Таблица 2 — Международная числовая система прогноза (IPSS) МДС

Факторы риска	Количество баллов			
	0	0,5–1,0	1,5–2,0	≥ 2,5
Количество бластов КМ, %	< 5	5–10	11–20	21–30
Кариотип	Нормальный	Нормальный кариотип или изолированные нарушения Y-, 5q-, 20q-	Комплексное нарушение кариотипа (> 3 аномалий) или аномалии хромосомы 7	Все другие аномалии
Количество ростков гемопоэза в цитопении*	0	1	2	3

Примечание. * Характеристика цитопении ростков гемопоэза: концентрация гемоглобина менее 100 г/л; абсолютное число нейтрофилов < $1,5 \times 10^9$ /л; количество тромбоцитов ПК < 100×10^9 /л.

Таблица 3 — Характеристика категорий риска согласно IPSS МДС

Категория риска	Количество баллов	Медиана выживаемости, годы	Трансформация в ОМЛ, годы
Низкая	0	5,7	9,4
Промежуточная – 1	0,5–1,0	3,5	3,3
Промежуточная – 2	1, 5–2,0	1,2	1,1
Высокая	≥ 2,5	0,4	0,2

Наиболее важными прогностическими факторами, согласно IPSS, являются количество бластов в КМ, цитогенетические аномалии и количество гемопоэза в цитопении линий. Хотя IPSS за время существования доказала свою прогностическую ценность, были выявлены и ограничения этой системы. Действительно, некоторые исследователи нашли, что IPSS имеет невысокую достоверность предсказания прогноза, например, для пациентов с вариантом RA. Кроме того, в IPSS не описан прогноз заболевания для детей. Использование изменений кариотипа в прогностической шкале IPSS ограничено тем, что повреждения хромосом обнаруживаются не более чем у половины больных МДС и прогностическая ценность большинства цитогенетических аберраций остается неизвестной [8, 9]. В настоящее время перспективными маркерами риска являются молекулярные факторы, инициирующие процесс трансформации клеток при МДС в лейкозные клетки [2, 10]. Кроме того, использование молекулярных маркеров в качестве прогностических и диагностических факторов позволит разделить пациентов на группы, требующие терапии различной интенсивности, поскольку современное интен-

сивное лечение гемобластозов нередко проводится на грани возможностей организма больного перенести его.

Терапевтические подходы при МДС определяются формой заболевания, а также общеизвестными принципами симптоматического, сопроводительного и этиопатогенетического лечения. При этом следует подчеркнуть, что лечение больных с МДС должно быть индивидуальным и обоснованным как медицински, так и этически. Агрессивность лечения должна быть пропорциональна агрессивности заболевания с учетом прогностических факторов и сопутствующих заболеваний. Потенциальные терапевтические возможности для МДС оцениваются в результате клинических испытаний, но на сегодняшний день большинство из них показали умеренную эффективность. Согласно разработкам Международной рабочей группы по изучению МДС, современные критерии терапевтического ответа при МДС должны быть ориентированы на четыре аспекта: изменение течения болезни (торможение прогрессирования), цитогенетический ответ, гематологический ответ, качество жизни (таблица 4) [3].

Таблица 4 — Критерии клинико-гематологического ответа при лечении первичных МДС

Категории	Критерии
Полная ремиссия	В КМ $\leq 5\%$ бластов, нормальное созревание всех клеточных линий, возможно наличие морфологических признаков дисплазии В ПК: Hb ≥ 110 г/л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, нет бластных клеток
Частичная ремиссия	Критерии полной ремиссии, при этом количество бластных клеток в КМ $> 5\%$, но уменьшено на $\geq 50\%$ относительно первоначального значения Клеточность и морфология значения не имеют
Стабилизация	Отсутствие клинических и лабораторных признаков прогрессирования в течение ≥ 8 недель
Прогрессирование заболевания	Увеличение количества бластных клеток в КМ на $\geq 50\%$ и любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50\%$ от максимально достигнутого во время лечения количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb на ≥ 20 г/л или наличие трансфузионной зависимости
Отсутствие ответа на лечение	Летальный исход во время лечения или прогрессирование заболевания, характеризующееся углублением цитопении, увеличением процента бластных клеток в КМ, трансформацией в более неблагоприятный вариант МДС или острый лейкоз
Рецидив после полной или частичной ремиссии	Любой признак из следующих: повышение количества бластных клеток в КМ на $\geq 50\%$ от минимального во время ремиссии, уменьшение абсолютного числа гранулоцитов, тромбоцитов, снижение концентрации Hb на ≥ 15 г/л или появление трансфузионной зависимости
Цитогенетический ответ	Полный: отсутствие обнаруживаемых ранее и новых хромосомных аномалий Частичный: сокращение количества клеток, имеющих хромосомные аномалии на $\geq 50\%$
Гематологический ответ (длительность должна быть не менее 8 недель)	Эритроциты (начальная концентрация Hb < 110 г/л): повышение Hb на ≥ 15 г/л и сокращение числа трансфузий эритроцитов до 4 за 8 недель по сравнению с дотерапевтическим периодом или только сокращение гемотрансфузионной зависимости при начальных значениях Hb ≤ 90 г/л. Тромбоциты (начальное количество $< 100 \times 10^9$ /л): абсолютный прирост числа тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л при начальном значении $> 20 \times 10^9$ /л, а также увеличение количества тромбоцитов на 100 % или $\geq 20 \times 10^9$ /л при начальном значении $< 20 \times 10^9$ /л. Гранулоциты (начальное количество $< 1,0 \times 10^9$ /л): прирост на 100 % и абсолютное количество $\geq 0,5 \times 10^9$ /л
Гематологическое прогрессирование или рецидив	Любой из следующих критериев: снижение на $\geq 50\%$ от максимального уровня, достигнутого в результате терапии, количества гранулоцитов или тромбоцитов, а также Hb ≥ 15 г/л или усугубление трансфузионной зависимости

В настоящее время имеется большое количество терапевтических подходов, предложенных для лечения больных МДС. Часть из них (сопроводительная терапия, химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых кровяных клеток, иммуносупрессивная терапия, индукторы дифференцировки) являются условно стандартными. Однако редкость и гетерогенная природа МДС, включающая в себя синдромы, имеющие особенности клинической презентации и течения, обуславливают сложности диагностики и выбора рациональной тактики терапии, до настоящего времени диагноз МДС у большинства больных ассоциирован с невозможностью достижения успеха при применении стандартных методов противоопухолевой химиотерапии. Независимо от состава и интенсивности используемых режимов вероятность полного излечения МДС с помощью стандартной химиотерапии минимальна. Единственным реально эффективным методом лечения МДС в настоящее время является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Однако и в отношении этого вида терапии существует много открытых вопросов, включая определение оптимальных сроков проведения и выбор эффективных режимов кондиционирования. Поэтому основным видом лечения больных МДС является терапия низкой интенсивности, что обусловлено, в частности, преимущественным поражением лиц пожилого возраста [11]. Принцип действия терапии низкой интенсивности основан на коррекции биологических процессов, которые принимают участие в формировании патологического кроветворения. В то же время назначение иммуносупрессивных, антицитокиновых препаратов, ростовых факторов и ингибиторов ангиогенеза должно быть обоснованным. Это связано с отсроченным развитием ответа, частыми токсическими осложнениями и высокой стоимостью лечения [12].

В схемах химиотерапии низкой интенсивности наиболее часто используются курсы малых доз цитозара, что связано с возможностью его проведения в амбулаторных условиях, относительно неплохой субъективной переносимостью и возможностью быстрого достижения гематологического ответа без глубокой миелодепрессии. При прогрессировании МДС у взрослых пациентов применяется метод интенсивной полихимиотерапии, показаниями к которому являются тяжелая панцитопения с увеличенным количеством бластов в КМ, трансформация в острый лейкоз и невозможность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В большинстве протоколов интенсивной химиотерапии МДС используются комбинации различных доз цитозара с антрациклинами, флударабином, этопозидом, топотеканом и

гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) [11]. Данные программы позволяют достигать полных ремиссий у 50–60 % взрослых больных, однако вследствие высокой частоты рецидивов отдаленные результаты интенсивной полихимиотерапии при МДС остаются неудовлетворительными [13].

Иммуносупрессивная терапия используется преимущественно при гипопластических вариантах МДС или при вариантах без повышения количества бластных клеток в КМ и рассматривается как входящая в число наиболее перспективных методов лечения МДС низкого и промежуточного риска с трансфузионной зависимостью [14].

Из гемопоэтических цитокинов к настоящему времени наиболее полные данные получены по безопасности и эффективности использования рекомбинантных G-CSF и эритропоэтина (ЕРО). Предварительные результаты лечения больных МДС другими цитокинами (IL-11, IL-3, IL-2, INF- γ , INF- α) были получены преимущественно в пилотных исследованиях. По данным литературных источников, общий ответ на монотерапию стандартными дозами ЕРО у больных МДС составляет от 16 до 36 % в зависимости от базового уровня ЕРО, а монотерапия G-CSF не имеет достоверного влияния на выживаемость и частоту инфекционных эпизодов [11, 15, 16]. При этом применение высоких доз ЕРО (60000–80000 МЕ еженедельно) обеспечивает терапевтический ответ у 64,5 % пациентов с МДС, а сочетание ЕРО с G-CSF в 28,8 % эффективно повышает число нейтрофилов [17].

Разработка терапии индукторами дифференцировки при МДС базируется на данных *in vitro* о возможности индукции дифференцировки и созревания клоногенных предшественников в зрелые клетки крови под действием различных агентов. Эффективность производных витамина D3 при МДС сомнительна, отмечаются лишь транзиторные повышения уровня нейтрофилов и тромбоцитов. Определенные перспективы связаны с синтезом новых аналогов витамина D3, с более высокой противоопухолевой активностью и низкой способностью индуцировать гиперкальциемию, в частности, Gemini-19-пог D3, который подавляет пролиферацию различных миелоидных опухолевых линий, активно индуцирует дифференцировку и апоптоз, вызывает экспрессию антионкогенов p27kip1 и PTEN [18].

В результате совершенствования представлений о природе, вариантах и генезе прогрессирования МДС на сегодняшний день предложен широкий спектр альтернативных методов лечения МДС (антицитокины, цитопротекторы, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы фарне-

зилтрансферазы, триоксид мышьяка, ингибиторы топоизомеразы I, моноклональные антитела), а также их различные комбинации. Некоторые из этих методов показали свою эффективность только в пилотных исследованиях, другие уже изучены в рандомизированных исследованиях. Так как одним из патогенетических механизмов прогрессии МДС является феномен метилирования цитозиновых остатков ДНК, приводящий к нарушению транскрипции ряда генов, в том числе ингибитора циклинзависимых киназ p15INK4B, исследуется возможность применения в терапии 5-азацитина и децитабина. Эти препараты относятся к нуклеозидным ингибиторам ДНК-метилтрансферазы и способны тормозить гиперметилирование ДНК, что, в свою очередь, индуцирует транскрипцию прежде супрессированных генов, в результате чего происходит реактивация генов онкопрессиоров и восстанавливаются нормальные механизмы клеточной функции [19, 20]. Имеющиеся результаты многих клинических исследований показывают достаточно высокую эффективность децитабина при различных вариантах МДС [20, 21, 22]. При использовании азацитина в терапии МДС гематологический ответ может быть достигнут у 44–56 %, снижение трансфузионной зависимости — у 50–64 % пациентов с МДС [23].

Перспективность терапии ингибиторами ангиогенеза обосновывают данные о роли ангиогенных факторов, в частности, сосудистого эндотелиального ростового фактора в поддержании опухолевого клона и супрессии нормального кроветворения при прогрессии МДС. Известно большое количество потенциальных ингибиторов ангиогенеза (ингибиторы матриксных металлопротеаз, ингибиторы активации эндотелиальных клеток, ингибиторы ангиогенных факторов и их рецепторов и др.). Один из них — талидомид ингибирует продукцию TNF α моноцитами и изменяет продукцию цитокинов с профиля типа Th1 на Th2. Талидомид подавляет ангиогенез, индуцированных сосудистым эндотелиальным ростовым фактором и основным фактором роста фибробластов, повышает активность натуральных киллерных клеток. Гематологический эффект применения талидомида заключается в достижении трансфузионной независимости, цитогенетических и полных гематологических ответов не наблюдалось. Кроме того, лимитирующей является высокая неврологическая токсичность талидомида [24]. В связи с этим представляют интерес аналоги талидомида, обладающие выраженной иммуномодулирующей активностью и меньшей нейротоксичностью (CC-5013), и другие ингибиторы ангиогенеза: гуманизированные анти-VEGF монокло-

нальные антитела (Bevacizumab), ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (SU5416) и матриксных металлопротеаз (AG3340) и др.

Одним из характерных молекулярно-генетических дефектов при МДС является аномальная активность онкогенов *fas*. Протеины *gas* играют центральную роль в передаче от рецепторов к внутриклеточным мишеням сигналов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток и ангиогенез. Фермент фарнезилтрансфераза обеспечивает первый этап посттрансляционной модификации протеинов *gas* и связывание их с цитоплазматической мембраной. Синтезировано значительное количество ингибиторов фарнезилтрансферазы с противоопухолевой активностью. При исследовании эффективности перорального непептидного ингибитора фарнезилтрансферазы RH5777 оптимальной была определена доза 600 мг 2 раза в день при продолжительности лечения 8 недель. Эффективность монотерапии топотеканом представляет собой длительную (14–23 месяца) клинико-гематологическую и цитогенетическую ремиссию в 23–40 % случаев. Однако высокая гастроинтестинальная и миелотоксичность существенно снижают преимущества ингибиторов топоизомеразы перед другими низкодозовыми режимами химиотерапии [25].

Для создания терапевтических моноклональных антител при МДС основной мишенью является ранний миелоидный дифференцировочный антиген CD33. Данная молекула представлена на лейкозных бластных клетках в 80–90 % случаев острого миелобластного лейкоза [26]. Повышенная экспрессия CD33 на клетках костного мозга определяется у 18–54 % больных МДС, особенно часто при РАЕВ. В мультицентровом исследовании была доказана эффективность конъюгата гуманизированных МКА анти-CD33 с токсином калихеамином (*gemtuzumab ozogamicin*) при первом рецидиве острых миелобластных лейкозов (30 % полных ремиссий), но в лечении МДС роль данного препарата к настоящему времени не ясна [26]. Другими потенциальными мишенями для создания терапевтических моноклональных антител для терапии МДС являются антигены CD45 и CD66. В частности, 131I-анти-CD45 и 188Re-анти-CD66 тестируются в режимах кондиционирования для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при МДС [27, 28].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Bennet, J. M.* Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes / J. M. Bennet, D. Catovsky, M. T. Daniel // *British journal of hematology*. — 1982. — Vol. 51. — P. 189–199.
2. TET2 mutation is an independent favorable prognostic factor in myelodysplastic syndromes / O. Kosmider [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114, № 15. — P. 3285–3291.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group / L. Kjeldsen [et al.] // *Blood*. — 2010. — № 5. — 43 p.

4. Myelodysplastic Syndromes / A. F. List [et al.] // *Hematology*. — 2004. — P. 297–317.
5. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview / R. D. Brunning [et al.] // In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / Ed by S. H. Swerdlow [et al.] // Lyon: IARC. — 2008. — Vol. 2. — P. 88–93.
6. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system / O. K. Weinberg [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 113. — P. 1906–1908.
7. Greenberg, P. International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes / P. Greenberg [et al.] // *Blood*. — 1997. — Vol. 89. — P. 2079–2088.
8. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes / P. Bermanconi [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2007. — Vol. 137. — P. 193–205.
9. Сравнительный анализ кариотипа пожилых больных миелодиспластическим синдромом и острым миелоидным лейкозом / С. В. Грицаев [и др.] // *Клиническая онкогематология*. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 114–118.
10. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group / W. R. Sperr [et al.] // *Annals of Oncology*. — 2010. — Vol. 21 (1). — P. 114–119.
11. Greenberg, P. L. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes / P. L. Greenberg // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 150, № 2. — P. 131–143.
12. Steensma, D. P. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies / D. P. Steensma, A. Tefferi // *Leukemia Research*. — 2003. — Vol. 27, № 2. — P. 95–120.
13. Савченко, В. Г. Программное лечение лейкозов / В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова, В. Г. Исаев. — М., 2002. — С. 166–179.
14. Циклоспорин А в терапии больных рефрактерными анемиями и острыми малопроцентными лейкозами / А. В. Кохно [и др.] // *Проблемы гематологии и переливания крови*. — 2002. — № 1. — С. 44–45.
15. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment / T. M. Westers [et al.] // *Blood*. — 2010. — Vol. 115(9). — P. 1779–1784.
16. Treatment of myelodysplastic syndromes patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase III trial by the eastern cooperative oncology group (E1996) / P. L. Greenberg [et al.] // *Blood*. — 2009. — Vol. 114. — P. 2393–2400.
17. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach / S. Mundle [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115(4). — P. 706–715.
18. Novel vitamin D3 analog, 21-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-19-nor D3, that modulates cell growth, differentiation, apoptosis, cell cycle, and induction of PTEN in leukemic cells / J. Hisatake [et al.] // *Blood*. — 2001. — Vol. 97. — P. 2427–2433.
19. Loaiza-Bonilla, A. Novel approaches for myelodysplastic syndromes: beyond hypomethylating agents / A. Loaiza-Bonilla, S. D. Gore, H. E. Carraway // *Current Opinion on Hematology*. — 2010. — Vol. 17(2). — P. 104–109.
20. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes / L. Shen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2010. — Vol. 28(4). — P. 605–613.
21. Клиническая эффективность дакогена при миелодиспластическом синдроме / А. К. Голенков [и др.] // *Клиническая онкогематология*. — 2008. — № 4. — С. 36–40.
22. Steensma, D. P. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes / D. P. Steensma, R. M. Stone // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. — 2010. — Vol. 24(2). — P. 389–406.
23. Hematologic response to three alternative dosing schedules of Azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes / R. M. Lyons [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2009. — Vol. 27 (11). — P. 1850–1856.
24. Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes / A. Giagounidis [et al.] // *Annals of Hematology*. — 2008. — Vol. 87. — P. 345–352.
25. Treatment of myelodysplastic syndrome with 2 schedules and doses of oral topotecan: a Randomized Phase 2 Trial by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 19803) / D. L. Grinblatt [et al.] // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115(1). — P. 84–93.
26. Circulating CD33 and its clinical value in acute leukemia / A. Abdoola [et al.] // *Experimental hematology*. — 2010. — Vol. 38, № 6. — P. 462–471.
27. Pagel, J. Radioimmunotherapeutic approaches for leukemia: the past, present and future / J. Pagel // *Cytotherapy*. — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 13–20.
28. 188Re anti-CD66 radioimmunotherapy combined with reduced-intensity conditioning and in-vivo T cell depletion in elderly patients undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation / A. Lauter [et al.] // *British Journal of Haematology*. — 2010. — Vol. 148 (6). — P. 910–917.

Поступила 14.02.2011

УДК 373:378.661

ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ АБИТУРИЕНТОВ НА УСПЕШНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова, Л. В. Чернышева,
М. В. Одинцова, Л. В. Прищепова

Гомельский государственный медицинский университет

Перед высшими учебными заведениями Республики Беларусь поставлена задача по улучшению подготовки специалистов. Поэтому все медицинские вузы республики проводят программную, учебно-методическую перестройку своей деятельности, работают над созданием оптимальной учебно-профессиональной системы обучения и воспитания студентов. Но помимо объективных факторов, влияющих на подготовку специалистов высокого уровня, необходимо учитывать и внутренние, субъективные факторы. Одним из них является исходный уровень подготовки абитуриентов, ставших первокурсниками.

Ключевые слова: знания, абитуриент, обучение в медицинском вузе.

THE EFFECT OF INITIAL LEVEL KNOWLEDGE OF APPLICANTS FOR THE SUCCESSFUL TRAINING IN MEDICAL UNIVERSITIES

A. V. Lisenkova, B. A. Filippova, L. V. Chernishova,
M. V. Odintsova, L. V. Prischepova

Gomel State Medical University

The most important problem the educational institutions of Belarus Republic ought to solve is the problem of improving the training of students in medical universities. Therefore, all the medical schools of the republic do their best to reform their work and to create the optimal educational and professional environment for the successful es-