

Миелодиспластический синдром у детей

Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Контактные данные: Борис Владимирович Афанасьев bmt-director@Ispbgmu.ru

Миелодиспластический синдром (МДС) у детей – гетерогенная группа клональных состояний, возникающих, как правило, вследствие наследственных синдромов костномозговой недостаточности, приобретенной апластической анемии или генов предрасположенности. Среди них врожденные состояния, обусловленные мутациями *RUNX1*, *ANKRD*, *GATA2*, *ETV6*, *SRP72*, *DDX41*, являющиеся фактором развития фамильного МДС или острого миелоидного лейкоза. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) также связан с наличием наследованных или соматических мутаций *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*. Патогенез этих состояний обеспечивается несколькими факторами – гиперметилированием, возникновением клонального гемопоэза/цитопении неопределенного значения, изменениями микроокружения костного мозга, длины теломер, иммунными механизмами. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является основным методом лечения МДС у детей и ЮММЛ, но необходимо учитывать особые показания при рефрактерной цитопении (частые инфекции, зависимость от переливаний крови) и ЮММЛ с мутацией *CBL*.

Ключевые слова: дети, гематология, миелодиспластический синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-23-35

Pediatric myelodysplastic syndrome

B.V. Afanasyev, L.S. Zubarovskaya

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Pediatric myelodysplastic syndrome (MDS) are a heterogeneous group of clonal disorders often occur in the context of inherited bone marrow failure syndromes, acquired aplastic anemia or gene predisposition. Germ line syndromes predisposing individuals to develop familial MDS or acute myeloid leukemia have recently been identified – mutations in *RUNX1*, *ANKRD*, *GATA2*, *ETV6*, *SRP72*, *DDX41*. Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) occurs in context of inherited and somatic mutations *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*. In pathogenesis of these disorders there are a several factors – hypermethylation, clonal hematopoiesis/cytopenia of undetermined significance, disturbances of bone marrow microenvironment, telomeres, immune mechanisms. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the main method of MDS and JMML treatment but it is necessary to take into account special indications for refractory cytopenia (infections, dependence on blood transfusions) and be careful for JMML with *CBL* mutation.

Key words: children, hematology, myelodysplastic syndrome, juvenile myelomonocytic leukemia, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа клональных заболеваний, в основе которой находится поражение гемопоэтической стволовой клетки, как следствие наследственной предрасположенности (особенно у детей и молодых взрослых), а также соматических мутаций различных генов и/или эпигенетической регуляции, в том числе индуцированных нарушением микроокружения, и нарушениями в иммунной системе противоопухолевого надзора.

Клинические проявления данного состояния сопровождаются длительным периодом неэффективного гемопоэза – моно-, би- и панцитопенией с при-

знаками дизгемопоэза в костном мозге (КМ) без или с относительно небольшим содержанием бластов.

Наличие особого состояния, не укладывающегося в представление об остром дебюте лейкоза, было замечено рядом исследователей на основе изучения морфологических особенностей КМ у взрослых и за редким исключением у детей [1, 2]. Однако впервые патологическое состояние с выделением определенных черт, характеризующееся как «миелодиспластический синдром», было предложено кооперативной группой соавторов [3], участвовавших в разработке критериев дифференцированных групп острых лейкозов, в последующем ставших основой FAB-класси-

фикации. Подчеркивалось, что, несмотря на то, что изменения в КМ при МДС имели признаки острого лейкоза, тем не менее не требовали немедленного назначения цитостатической терапии, поскольку могли персистировать в течение длительного периода времени. Первоначально считалось, что МДС, как правило, болезнь старшей возрастной группы (после 50 лет).

Первая публикация, стратифицирующая изменения в КМ у детей, подобные МДС у взрослых, была представлена Е. Kleihauer в 1980 г. на основе обобщения предшествующей информации из данных литературы [4]. Первое исследование в СССР было выполнено и опубликовано С.А. Тирановой и коллегами в 1982 г., где на основе выявления лейкоэмического типа роста грануломоноцитарных клеток-предшественников (КОЕ-ГМ) с помощью различных культуральных методов (пролиферации и созревания клеток в полутвердой агаровой среде) и наблюдения за 11 маленькими пациентами с неясными цитопениями была доказана возможность возникновения МДС у детей (рис. 1) [5].

В настоящее время не вызывает сомнений, что клинические проявления МДС у взрослых чрезвы-

чайно гетерогенны, их прогностическое значение не может быть оценено только на основе морфологического исследования КМ. По мере накопления данных и расширения спектра лабораторных исследований реальный статус пациента с МДС в современном представлении должен складываться на основании результатов цитогенетического, молекулярно-генетического исследований, а теперь уже и получения данных о мутациях методом секвенирования нового поколения.

Несмотря на то, что клинические проявления МДС у детей, также как и у взрослых, гетерогенны, тем не менее спектр их проявлений не укладывается в состояния, представленные в общепринятой классификации МДС (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2016 г.) [6]. В дополнение к этому прогностические шкалы МДС для взрослых (IPSS, IPSS-R, WPSS, WPSS-R) при МДС у детей также не имеют прогностического значения [7] ввиду особенностей патофизиологии, связанной с различиями в частоте мутации генов, участвующих в патогенезе заболевания. Особое место среди МДС у детей занимает ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), заболевание, не встречающееся у взрослых, ассоциированное с признаками миелопролиферативной неоплазии (МДС/МПН) (табл. 1) [8].

Патогенез

Предрасполагающие гены

МДС у детей имеет выраженные черты вторичного характера в более широком смысле по сравнению с вторичным МДС у взрослых, что подразумевает развитие на уже предшествующем фоне изменений в КМ. Среди них особое место занимает МДС у детей с синдромом Дауна, врожденной нейтропенией (синдром Костманна), синдромом Нунан (Noonan syndrome, NS), врожденным дискератозом, анемией Фанкони, нейрофиброматозом I типа, синдромом Швахмана–Даймонда, анемией Даймонда–Блекфена и др. Однако за последние годы было признано значительное число состояний с предрасположенностью к МДС и острому лейкозу, в первую очередь, острому миелобластному лейкозу (ОМЛ), называемых теперь семейным синдромом предрасположенности. Среди них представлены моногенные наследственные расстройства: семейный ОМЛ с мутированным *CEBPA*, семейный МДС и ОМЛ с мутацией *GATA2* и семейные тромбоцитопатии/тромбоцитопении, которые вызваны моноаллельными мутациями *RUNX1*. Для всех этих мутаций МДС и ОМЛ являются преобладающими при развитии злокачественного заболевания системы крови [8, 9] (табл. 2).

Многочисленные данные позволили D. Babushok et al. в 2015 г. высказать предположение, что в основе развития МДС у детей находятся 3 основных факто-

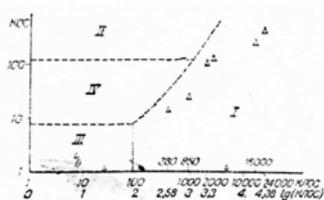
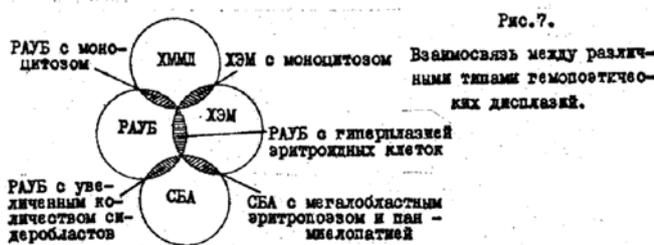


Рис. 1. Тип роста костного мозга больных с различными формами ГД в двухслойной агаровой системе. I — лейкоэмический тип роста, II — гиперпластический, III — типичный, IV — нормальный.

УДК 616.135.312.036.3-083.2

С. А. Тиранова, Н. А. Алексеев, Э. М. Петрова, А. Г. Пустовалова, А. Г. Бессонова, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

К ВОПРОСУ О СУЩЕСТВОВАНИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ДИСПАЗИЙ (ПРЕЛЕЙКЕМИЙ) У ДЕТЕЙ

Отделение гематологии детского возраста (руководитель — проф. Н. А. Алексеев), Ленинградского НИИ гематологии и переливной крови (дир. — проф. В. Н. Шабалин), кафедры факультетской терапии (зав. — проф. В. А. Дамазов) I Ленинградского медицинского института им. И. П. Павлова

Рис. 1. Типы роста КОЕ-ГМ у детей с различными формами МДС. Воспроизведено из [5]. ГД — гемопоэтическая дисплазия (МДС); РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; СБА — сидеробластная анемия; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ХЭМ — хронический эритромиелоз

Fig. 1. Types of growth of colony-forming granulocyte-macrophage units in children with various forms of MDS. Reproduced from [5]. ГД — hemopoietic dysplasia (MDS); РАИБ — refractory anemia with an increased number of blasts; СБА — sideroblastic anemia; ХММЛ — chronic myelomonocytic leukemia; ХЭМ — chronic erythromyelosis

Таблица 1. Некоторые различия в клинических проявлениях МДС у детей и взрослых

Table 1. Some differences in clinical manifestations of MDS in children and adults

Характеристика <i>Characteristic</i>	Дети <i>Children</i>	Взрослые <i>Adults</i>
Встречаемость на 1,0 млн <i>The occurrence of 1.0 million</i>	1–2	40
Наследственная генетическая предрасположенность <i>Hereditary genetic predisposition</i>	1/3	< 5 %
Морфологические группы <i>Morphological groups</i> рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами <i>refractory anemia with ringed sideroblasts</i>	< 2 %	25 %
гипопластический вариант МДС <i>hypoplastic variant of MDS</i>	Часто <i>Often</i>	Редко <i>Rarely</i>
МДС/МПН <i>MDS/myeloproliferative neoplasia</i>	ЮММЛ <i>JMML</i>	ХММЛ <i>CMML</i>
Цитогенетические изменения <i>Cytogenetic changes</i>	60 %	40 %
-7/del(7q)	30–40 %	10 %
-5/del(5q)	1–2 %	20 %
Мутация в гене RAS <i>Mutation in the gene RAS</i>	Редко (кроме ЮММЛ) <i>Rarely (except JMML)</i>	Часто <i>Often</i>
Гиперметилирование <i>Hypermethylation</i>	> 50 %	> 50 %
Сплайсосомная генная aberrация <i>Spliceosomal gene aberration</i>	< 2 %	Часто <i>Often</i>
Цель лечения <i>The purpose of treatment</i>	Выздоровление <i>Recovery</i>	Часто паллиативное <i>Often palliative</i>

ра: МДС, вторичный по отношению к приобретенной костномозговой недостаточности; МДС, связанный с наличием предрасполагающих генов (predisposition genes); МДС, связанный с терапией (рис. 2) [11–13]. Среди наиболее часто встречающихся генов, предрасполагающих к развитию МДС у детей, необходимо выделить следующие: *GATA2*, *RUNX1*, *CEBPA*, *ANRRD26*, *DDX41*, *ETV6*, *SRP72*, группа генов анемии Фанкони, теломеропатий *TERC*, *TERT* (см. табл. 2) [10]. Ключевыми путями нарушения регуляции при МДС у детей являются мутации в следующих генах: ответственные за сплайсинг РНК – *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*; модифицирующие эпигенетическую регуляцию – *TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/IDH2*, *ASXL1*, *EZH2*, *SETBP1*; транскрипцию – *RUNX1*, *CEBPA*, *BCOR*, *ETV6*, *SETBP*,

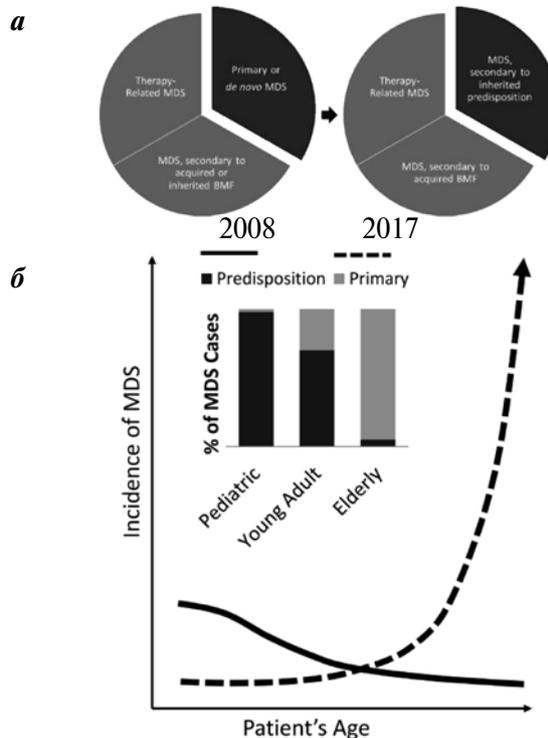


Рис. 2. Изменение представления о факторах, способствующих развитию МДС у детей (а), и различия в патогенезе МДС у детей и взрослых на основе мутаций в предрасполагающих генах (б) [11–13]. *Therapy related MDS* – МДС, связанный терапией; *MDS, secondary to acquired or inherited BMF* – МДС, вторичный к приобретенной или врожденной костномозговой недостаточности; *primary or de novo MDS* – МДС, первичный или *de novo* МДС; *MDS, secondary acquired BMF* – МДС, вторичный к приобретенной костномозговой недостаточности; *MDS, secondary to inherited predisposition* – МДС, вторичный к генетической предрасположенности; *patient's age* – возраст пациентов; *incidence of MDS* – случаи МДС; *pediatric* – дети; *young adult* – молодые взрослые; *elderly* – пожилые люди; *predisposition* – пациенты, имеющие предрасполагающие состояния (вторичные); *primary* – первичные пациенты (*de novo*)

Fig. 2. Change in the understanding of factors contributing to the development of MDS in children (a), and differences in the pathogenesis of MDS in children and adults, based on mutations in predisposing genes (b) [11–13]

GATA2; репарацию ДНК и апоптоза – *TP53*; передачи внутриклеточных сигналов – *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *CBL*, *JAK2*, *FLT3*, *NF1*; когезинового комплекса – *RAD21*, *SMC1A*, *SMC3*, *STAG2*.

ЮММЛ относится к состоянию, характеризующемуся как МДС/МПН, и имеет особенности в патогенезе по сравнению с МДС. Гиперчувствительность миелоидных клеток-предшественников при ЮММЛ к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (ГМ-КСФ) и патологическая активация сигнального пути RAS–RAF–MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) играют важную роль в патофизиологии болезни. При ЮММЛ до 90 % пациентов имеют врожденные или приобретенные мутации *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*, активирующие в клетке RAS/MAPK-сигнальные пути. Эти молекулярные характеристики способствовали откры-

Таблица 2. Врожденные мутации, создающие предрасположенность к семейному МДС/ОМЛ [10]

Table 2. Congenital mutations that predispose to familial MDS/AML [10]

Синдромы <i>Syndromes</i>	Ген <i>Gene</i>	Тип наследования <i>Type of inheritance</i>	Заболевание <i>Disease</i>	Другие состояния <i>Other conditions</i>
Семейная тромбоцитопатия с риском МПН <i>Family thrombocytopathy with a risk of myeloproliferative neoplasia</i>	<i>RUNX1</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС/ОМЛ/острый Т-лимфобластный лейкоз <i>MDS/AML/acute T-lymphoblastic leukemia</i>	Тромбоцитопения, кровотечения <i>Thrombocytopenia, bleeding</i>
Тромбоцитопения 2 <i>Thrombocytopenia 2</i>	<i>ANKRD26</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС/ОМЛ <i>MDS/AML</i>	Тромбоцитопения, кровотечения <i>Thrombocytopenia, bleeding</i>
Семейный ОМЛ с мутацией <i>DDX41</i> <i>Family AML with mutation DDX41</i>	<i>DDX41</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС/ОМЛ/ХММЛ <i>MDS/AML/CMML</i>	
Тромбоцитопения 5 <i>Thrombocytopenia 5</i>	<i>ETV6</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС/ОМЛ/ХММЛ/множественная миелома <i>MDS/AML/CMML/multiple myeloma</i>	Апластическая анемия (АА) <i>Aplastic anemia (AA)</i>
Семейный МДС/ОМЛ с мутацией <i>GATA2</i> <i>Family MDS/AML with mutation GATA2</i>	<i>GATA2</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС/ОМЛ/ХММЛ <i>MDS/AML/CMML</i>	Нейтро-, моно-, лимфоцитопения, моноцитопения и синдром микобактериальной инфекции, лимфедема <i>Neutro-, mono-, lymphocytopenia, monocytopenia and mycobacterial infection syndrome, lymphedema</i>
Семейная АА с мутацией <i>SRP72</i> <i>Family AA with mutation SRP72</i>	<i>SRP72</i>	Доминант <i>Dominant</i>	МДС <i>MDS</i>	АА
Семейный ОМЛ с мутацией <i>CEBPA</i> <i>Family AML with mutation CEBPA</i>	<i>CEBPA</i>	Доминант <i>Dominant</i>	ОМЛ <i>ALL</i>	

тию группы генетических синдромов, возникающих в результате мутаций зародышевой линии в генах путей RAS/MAPK, которые, индуцируя активацию, обуславливают расстройства, сгруппированные как «нейро-кардио-фацио кожные синдромы» (neuro-cardio-facio cutaneous syndromes, NCFCS) или RAS-патии (RASopathies). Наиболее часто встречаются нейрофиброматоз 1-го типа (neurofibromatosis type I, NF-1) и NS, вызванные мутациями *NF1* и *RPTN-11* соответственно. Эти синдромы имеют общие клинические признаки, включая склонность к развитию злокачественных новообразований, среди которых миелопролиферативные состояния занимают особое место [14].

Гиперметилирование

Недавние исследования подчеркнули важность эпигенетических aberrаций (абerrантное метилирование ДНК) в патогенезе развития МДС/МПН и МДС. Модель метилирования ДНК играет решающую роль в эпигенетической регуляции в ходе нормального развития организма. Метилирование ДНК обеспечивается семейством ферментов ДНК-метилтрансферазы 1,3а и 3б (DNMT). DNMT играют центральную роль в транскрипции генов, в связи с этим их роль в канцерогенезе изучалась особенно. Несмотря на то, что уровень гиперметилирования всей ДНК

в опухоли значительно возрастает, наиболее важным эпигенетическим событием является гиперметилирование промотора гена-супрессора опухолевого роста. Гиперметилированные регионы ДНК сконцентрированы в CpG-островках (последовательности с повышенным содержанием динуклеотида цитозин-гуанин). Абerrантное метилирование цитозина в генах-промоторах – основной механизм, влияющий на патологическую активацию или «молчание» генов-регуляторов. Гиперметилирование промоторов таких генов, как *p15*, *DLX4*, *p73*, *VTRNA1-3* ассоциировано с неблагоприятным прогнозом МДС, промотора *RASA4* isoform-2 – при ЮММЛ [15, 16].

Клональный гемопоэз неясной этиологии

В отличие от предрасполагающих состояний МДС у детей, у многих взрослых по мере увеличения продолжительности жизни развитию МДС предшествует период неклональных или клональных цитопений неясного значения (ICUS – idiopathic cytopenia of undetermined significance; CHIP – clonal hematopoiesis of undetermined significance; CCUS – clonal cytopenia of undetermined significance), что обусловлено появлением соматических мутаций, ассоциированных с возрастом и повышенной вероятностью развития лейкоза. Однако, несмотря на то, что в настоящее время при МДС установлено значительное число точечных

мутаций, большинство из которых связаны с нарушением сплайсинга или эпигенетической регуляции, из них только *del(5q)* и *SF3B1* (МДС с кольцевыми сидеробластами) являются патогномичными признаками МДС, остальные требуют дальнейшего изучения для идентификации их прогностического значения, поскольку могут определяться при других заболеваниях миелоидного ростка кроветворения, а также обнаруживаться у здоровых лиц [17, 18] (рис. 3).

Результатом накопления мутаций являются увеличение пролиферации, нарастание неэффективности клонального и угнетение нормального гемопоэза и на конечных этапах нарушение дифференцировки, что приводит к накоплению бластов и риску трансформации в острый лейкоз.

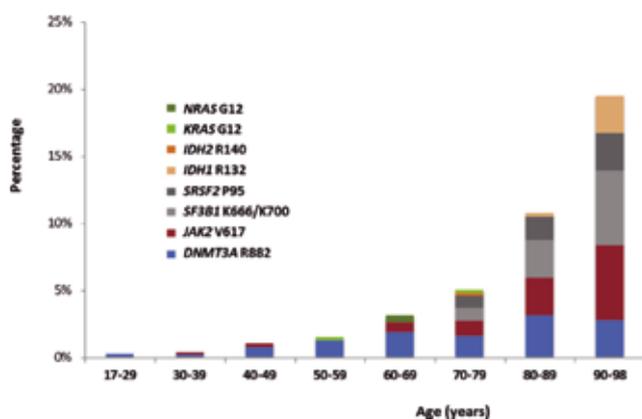


Рис. 3. Лейкоз-ассоциированные мутации, связанные с возрастом [18]
Fig. 3. Leukemia-associated mutations associated with age [18]

Апластическая анемия

Различные проявления врожденной костномозговой недостаточности у детей, как правило, имеют патогенетическую связь с МДС. Не являются исключением и приобретенные заболевания, к которым относится АА. Постановка диагноза АА наиболее сложна у детей ввиду необходимости проведения дифференциального диагноза между конституциональными формами костномозговой недостаточности и рефрактерной цитопенией (РЦ) детского возраста, как варианта МДС, а также негематологическими причинами, приводящими к аплазии КМ и панцитопении, в том числе это инфекции, нарушение метаболизма и дефицит питания. Диагноз АА может быть установлен только после исключения всех вышеперечисленных вариантов возникновения патологических изменений [19].

В патогенезе МДС установлена важная роль иммунных механизмов, о чем свидетельствует увеличение частоты развития МДС у пациентов, имевших аутоиммунные заболевания в анамнезе, например идиопатическую тромбоцитопению, миастению. Нарушение регуляции в иммунной системе может

вызывать обусловленное Т-лимфоцитами подавление гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), одним из механизмов которого является секреция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α и интерферона- γ , воздействующих в последующем на клетки микроокружения КМ, которые в свою очередь, угнетая кроветворение, индуцируют экспрессию PD-L1 (programmed cell death-ligand1) на клетках злокачественного клона, выводя их из-под контроля противоопухолевого иммунитета (рис. 4) [20, 21].

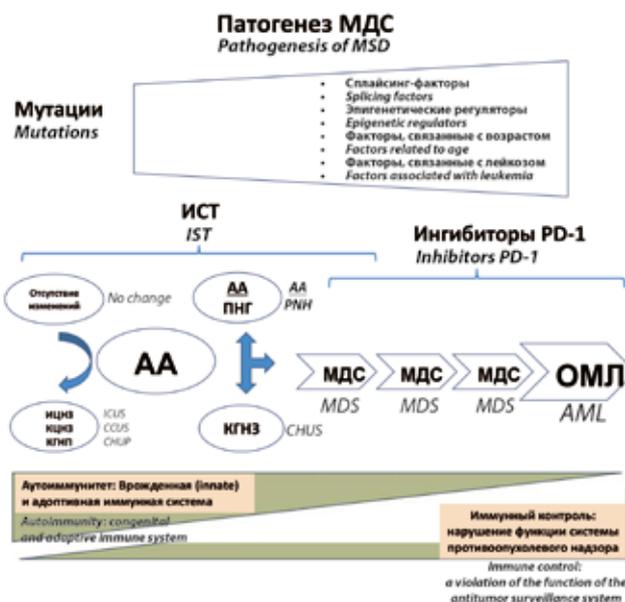


Рис. 4. Патогенез развития МДС у пациентов с АА. ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия; ИЦНЗ – идиопатическая цитопения неопределенного значения; КЦНЗ – клональная цитопения неопределенного потенциала; КГНЗ – клональный гемопоэз неопределенного значения

Fig. 4. Pathogenesis of MDS development in patients with AA. IST – immunosuppressive therapy; PNH – paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; ICUS – idiopathic cytopenia of undetermined significance; CCUS – clonal cytopenia of undetermined significance; CHUP – clonal hematopoiesis of undetermined potential; CHUS – clonal hematopoiesis of undetermined significance

Стромальное микроокружение

Потенциальная роль мезенхимных стволовых клеток (МСК) и их потомков в патогенезе МДС в настоящее время исследуется, полученные данные несколько противоречивы, что связано со сложностью изучения данной популяции клеток. Большинство из них свидетельствует о нарушениях в состоянии МСК у пациентов с МДС, например, обнаружены цитогенетические aberrации в клетках МСК [22], изменение иммунофенотипа МСК – снижение экспрессии CD44, CD49e, CD90, CD104, CD105, повышение экспрессии CXCL12 [23, 24], продукции цитокинов, таких как интерлейкин-1 β и фактор стволовых клеток [25]. В то же время необходимо отметить,

что по данным других исследователей, установлены нормальные цитогенетика в клетках МСК, структура, пролиферативный и дифференцировочный потенциалы МСК [22, 25, 26], способность МСК в поддержании ГСК [22, 25].

Тем не менее в настоящее время не вызывает сомнения наличие изменений при МДС в поддержании ГСК в костномозговых «нишах» [27–30]. «Ниши» – комплекс клеток в КМ, обеспечивающих микроокружение для самоподдержания ГСК в течение длительного периода (жизни), которые интегрируют и передают межклеточные сигналы для выхода в дифференцировку, а также осуществляют защиту от внешнего воздействия (стресса). Клетки, входящие в кооперацию «ниши», относятся к различным клеточным популяциям, но объединены единой функциональной организованностью. Среди них – эндостальные клетки (остеобласты), стромальные клетки КМ и периваскулярные мезенхимальные клетки, эндотелиальные клетки сосудов и синусоидов, остеокласты, макрофаги, мегакариоциты, клетки симпатической нервной системы, немиелинизирующие клетки Шванна.

Теломеры

К нарушению регуляции можно отнести состояния, приводящие к изменению длины теломерных районов ДНК, специфических структур нуклеопротеидов на концах эукариотических хромосом, которые поддерживают стабильность генома, защищая хромосомы от конечного слияния и деградации. В большинстве соматических клеток теломеры постепенно сокращаются (20–59 б.п./год) из-за проблемы конечной репликации при делении клеток. Существует механизм, препятствующий этому процессу, в результате деятельности теломеразы длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне. Теломераза состоит из фермента обратной транскриптазы (TERT), РНК-матрицы (TERC) и стабилизирующих белков, включая дискерин (кодируемый DKC1) и TСАВ1. Предшествующие работы продемонстрировали, что длина теломерных участков у пациентов с МДС была значительно короче по сравнению с контрольной группой. В дополнение, кумулятивная частота развития МДС/ОМЛ у пациентов с АА выше при укорочении длины теломерных районов ДНК [31]. Новые мутации в *TERC* или *TERT* были обнаружены у пациентов с семейными МДС и ОМЛ. Не исключено, что динамика укорочения теломерных участков хромосом может быть не только диагностическим критерием, но и фактором прогноза МДС [32, 33].

Таким образом, МДС у детей является сложным по патогенезу развитием состоянием, в котором основополагающее значение имеют наследственно-обусловленные

генетические факторы – предрасполагающие мутации, врожденные и приобретенные синдромы костномозговой недостаточности. Значительную роль в прогрессии заболевания имеют иммунологические механизмы и изменения микроокружения ГСК в КМ (рис. 5).

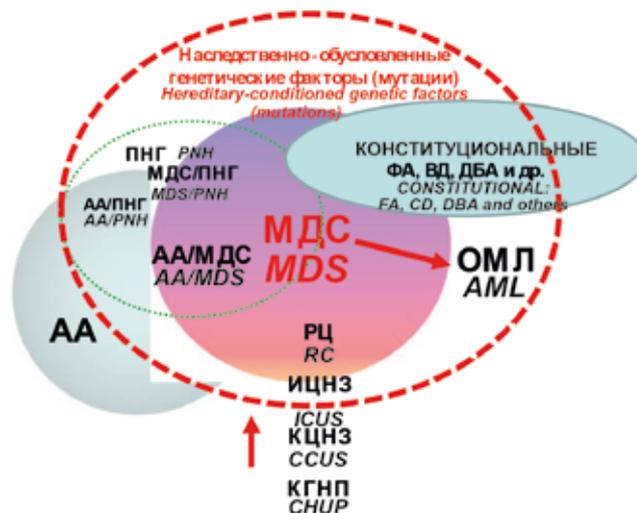


Рис. 5. Взаимосвязь МДС и синдромов костномозговой недостаточности у детей. ФА – анемия Фанкони; ВД – врожденный дискератоз; ДБА – анемия Даймонда–Блекфена

Fig. 5. Interrelation of MDS and bone marrow failure syndromes in children. FA – Fanconi anemia; CD – congenital dyskeratosis; DBA – Diamond–Blackfan anemia; RC – refractory cytopenia of childhood

Классификация МДС у детей

Понимание ограниченных возможностей классификации ВОЗ 2016 г. в применении к МДС у детей нашло отражение в рекомендациях описательной ее части, где указано «в настоящее время для МДС у детей изменения отсутствуют», подразумевая то, что необходимо опираться на предложенную ранее классификацию для МДС у детей (ВОЗ, 2008 г.), которая, в свою очередь, разработана и используется с 2003 г. (табл. 3) [12, 34, 35].

В педиатрической практике МДС является достаточно редким заболеванием и составляет 2–5 % всех злокачественных гематологических заболеваний, ежегодная заболеваемость – 1,8 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 14 лет. Медиана возраста пациентов составляет 6,8 года. Встречаемость ЮММЛ – 1,2 на 1 млн детей, медиана возраста заболевания – 2 (0,1–11,4) года [12, 14].

Диагностика МДС основывается на данных миелограммы, кариотипировании клеток КМ с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), иммунофенотипирования при увеличении количества бластных клеток в КМ, молекулярно-генетической детекции мутаций, включая секвенирование нового поколения для выявления генов наследственной предрасположенности.

Таблица. 3. Сравнение классификации ВОЗ (2008 и 2016 гг.) МДС/МПН и МДС

Table 3. Comparison of the WHO classification (2008 and 2016) of MDS/myeloproliferative neoplasia and MDS

<p>Классификация МПН/МДС и МДС у детей (ВОЗ, 2008 г.; пересмотр 2016 г.) <i>Classification of myeloproliferative neoplasia/MDS and MDS in children (WHO, 2008; revision of 2016)</i></p>	<p>Классификация МДС/МПН и МДС (ВОЗ, 2016 г.) <i>Classification of MDS/myeloproliferative neoplasia and MDS (WHO, 2016)</i></p>
<p>МПН/МДС <i>Myeloproliferative neoplasia/MDS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ЮММЛ <i>JMML</i> • ХММЛ (только вторичный) <i>CMML (only secondary)</i> • хронический миелолейкоз BCR-AB⁻ <i>chronic myelogenous leukemia BCR-ABL⁻</i> 	<p>МДС/МПН <i>MDS/myeloproliferative neoplasia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ХММЛ <i>CMML</i> • атипичный хронический миелолейкоз BCR-ABL⁻ <i>atypical chronic myelogenous leukemia BCR-ABL⁻</i> • ЮММЛ <i>JMML</i> • миелодиспластические/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом <i>myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia with ring sideroblasts and thrombocytosis</i> • миелодиспластические/МПН, неклассифицируемые <i>myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia, unclassified</i>
<p>Миелоидные пролиферации, связанные с синдромом Дауна <i>Myeloid proliferation associated with Down syndrome</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • транзиторное нарушение миелопоэза <i>transient abnormal myelopoiesis</i> • миелоидный лейкоз, ассоциированный с синдромом Дауна <i>myeloid leukemia associated with Down syndrome</i> 	<p>МДС <i>MDS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • МДС с унилинейной дисплазией <i>MDS with unilinear dysplasia</i> • МДС с множественной дисплазией <i>MDS with multiple dysplasia</i> • МДС с 5q-синдром (рефрактерная анемия с изолированной del(5q31.1)) <i>MDS with 5q-syndrome (refractory anemia with isolated del(5q31.1))</i> • МДС с избытком бластов-1 (5–9 % бластов) <i>MDS with an excess of blasts-1 (5–9 % of blasts)</i> • МДС с избытком бластов-2 (10–19 % бластов) <i>MDS with an excess of blasts-2 (10–19 % of blasts)</i> • МДС с кольцевыми сидеробластами (рефрактерная анемия): <i>MDS with ring sideroblasts (refractory anemia):</i> <ul style="list-style-type: none"> - с унилинейной дисплазией <i>with unilinear dysplasia</i> - с мультилинейной дисплазией <i>with multilinear dysplasia</i> • неклассифицируемый МДС: <i>unclassified MDS:</i> <ul style="list-style-type: none"> - с 1 % бластов в крови <i>with 1 % blasts in the blood</i> - с унилинейной дисплазией и панцитопенией и наличием цитогенетических изменений <i>with unilinear dysplasia and pancytopenia and the presence of cytogenetic changes</i> • РЦ у детей <i>RC of childhood</i>
<p>МДС <i>MDS</i></p> <p><u>Низкий риск</u> <i>Low grade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • РЦ детского возраста (бласты в периферической крови < 2 % и бласты в КМ < 5 %) <i>RC of childhood (blasts in peripheral blood < 2 % and blasts in the bone marrow < 5 %)</i> <p><u>Высокий риск</u> <i>High grade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • РАИБ (МДС) <i>refractory anemia with excess blasts (MDS)</i> • РАИБ (МДС) в трансформации <i>refractory anemia with excess blasts (MDS) in transformation</i> 	
<p>Миелоидные новообразования с наследственной генетической предрасположенностью <i>Myeloid neoplasms with hereditary genetic predisposition</i></p> <p>Миелоидные новообразования, связанные с терапией <i>Myeloid neoplasm associated with therapy</i></p>	

Критерии постановки диагноза рефрактерная анемия с избытком бластов

Категория МДС “high grade” (высокой степени риска):

- устойчивая цитопения не уточненной этиологии;
- билинейная дисплазия > 10 % клеток КМ;
- приобретенные цитогенетические аберрации;
- 5–29 % бластных клеток в КМ.

РАИБ: в анализе бластные клетки в периферической крови – 2–19 %, в КМ – 5–19 %.

РАИБ в трансформации в ОМЛ: в анализе крови и КМ бластные клетки – 20–29 %. При этом выявление хромосомных аберраций t(8;21)(q22;q22) или

inv(16)(p13.1q22), или t(16;16)(p13.1; q22), или t(15;17)(q11;q12) должно расцениваться как ОМЛ вне зависимости от количества бластов в КМ.

Критерии постановки диагноза рефрактерная цитопения детского возраста

Категория МДС “low grade” (низкой степени риска):

- РЦ детского возраста – категория МДС, характеризуется постоянной цитопенией с количеством бластов в КМ < 5 %, в периферической крови < 2 %;
- Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, 5q-синдром не характерны для пациентов моложе 14 лет:

– кровь: гемоглобин < 100 г/л, анемия с макроцитозом; анизопокилоцитозом, анизохромией, тромбоциты < $150,0 \times 10^9$ /л, анизоцитоз, гигантские формы, нейтропения с псевдопельгеризацией, гипогрануляцией, бластные клетки отсутствуют или < 2 %;

– КМ: гипоклеточный у 75 % пациентов, однако возможен нормо- и гиперклеточный вариант;

– дисплазия в 2 клеточных линиях (минимум в 10 % клеток) или в 1 клеточной линии, но более чем в 10 % клеток;

– миелобласты – не более 5 %;

– мегакариоциты – отсутствуют или единичные, микромеги – диагностический признак, макромеги – очень редко;

– трепанобиоптат (обязательное исследование!);

– эритропоэз: несколько кластеров от 20 клеток, задержка созревания на ранних предшественниках, увеличение количества митозов; мегакариоцитопоэз с наличием микромегакариоцитов, выявляемых с помощью иммуногистохимии (CD41, CD61).

Критерии постановки диагноза ювенильный миелоцитарный лейкоз (подразделяются в зависимости от наличия следующих симптомов (2015 г.):

• **категория 1** (выявление всех признаков из ниже-следующих):

- моноцитоз в крови > 1000 в 1 мкл;

- бласты в крови и КМ < 20 %;

- спленомегалия;

- отсутствие t(9;22) и *BCR/ABL*-реаранжировки;

• **категория 2** (выявление, по крайней мере, 1 признака):

- соматическая мутация *PTNPN11* или *KRAS*, или *NRAS*;

- диагноз NF-1 или врожденная мутация *NF-1*;

- врожденная мутация *CBL* или потеря гетерозиготности *CBL*;

• **категория 3** (выявление, по крайней мере, 2 признаков)

- моносомия 7-й хромосомы или другие цитогенетические изменения;

- повышение возрастного уровня фетального гемоглобина;

- циркулирующие в крови предшественники миелопоэза;

- спонтанный рост или гиперчувствительность к ГМ-КСФ при культивировании;

- гиперфосфорилирование STAT5.

Несмотря на большой вклад в постановку диагноза МДС у детей цитогенетических, молекулярно-генетических методов исследования, морфологическое исследование КМ остается «золотым стандартом». Как правило, изменения выявляются в эритроидном, гранулоцитарном и мегакариоцитарном ростках кроветворения.

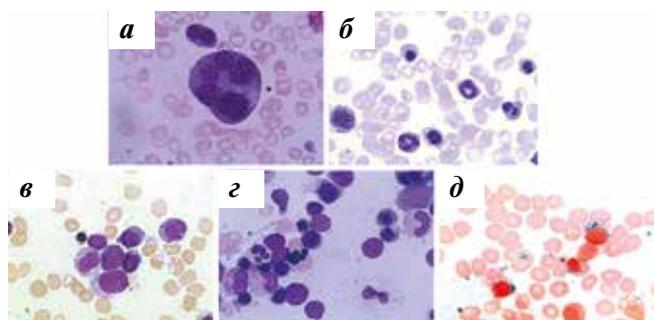


Рис. 6. Морфологические признаки дизэритропоэза: а – многоядерный полихроматофильный мегалобласт; б – неправильная конфигурация формы ядер; в – вакуолизация цитоплазмы, цитоплазматические мостики, кариорексис; г – многоядерность, межъядерный мостик; д – кольцевые сидеробласты (данные В.М. Кравцовой)

Fig. 6. Morphological signs of dyserythropoiesis: a – multi-core polychromatophilic megaloblast; б – irregular configuration of the shape of the nuclei; в – vacuolization of the cytoplasm, cytoplasmic bridges, karyorexis; г – multi-core, internuclear bridge; д – circular sideroblasts (data provided by V.M. Kravtsova)

Морфологические признаки дизэритропоэза (рис. 6): многоядерность, полиплоидия; мегалобластичность ядерного хроматина, асинхронизм созревания ядра/цитоплазмы; межклеточные, цитоплазматические и межъядерные мостики; наличие телец Жолли, базофильной пунктации, вакуолизации цитоплазмы, неправильной конфигурации ядер с почкованием, “budding”-формы, фрагментации ядер/кариорексиса, а также кольцевых сидеробластов (> 15 %) – для рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, PAS-позитивных гранул в эритроидных предшественниках.

К морфологическим признакам дизгранулопоэза (рис. 7) относятся: наличие маленьких или необычно больших клеток, нарушение процесса сегментации ядер с образованием гиполобулярных форм (круглоядерные, кольцевые, бисегментированные, псевдопельгеровские) или с гиперсегментацией ядер, кламповидной структуры ядерного хроматина, нарушение гранулопоэза с гипо-/дегрануляцией цитоплазмы, гранул псевдо-Чедиака–Хигаши, палочек Ауэра в элементах гранулоцитарного ряда.

Морфологические признаки дисмегакариоцитопоэза (рис. 8) характеризуются присутствием микромегакариоцитов, гиполобулярностью ядер (моно- и диплоидные формы), множественными полиплоидными ядрами, разделением цитоплазмы на центральную часть со специфическими гранулами и периферическую стекловидную с вакуолизацией.

Патоморфологическими признаками МДС у детей при гистологическом исследовании являются наличие атипично локализованных миелоидных предшественников (abnormal localization of immature precursors, ALIP), образующих кластеры в центральных отделах лакун КМ, и исчезновение последних из паратрабекулярных зон, кластеров из микроформ мегакариоцитов, нарушение нормальной топографии клеток в КМ (рис. 9).

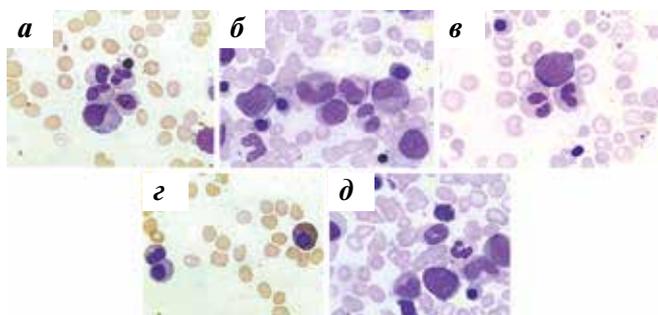


Рис. 7. Морфологические признаки дизгранулопоэза: а – псевдопельгеровские формы гранулоцитов; б – дисгранулопоэз с дегрануляцией: гигантские, псевдопельгеровские формы; в – псевдопельгеровский бисегментированный нейтрофил; г – нарушение процесса сегментообразования; д – гипогранулярность (данные В.М. Кравцовой)

Fig. 7. Morphological signs of dysgranulopoiesis: а – pseudopelgerian forms of granulocytes; б – degranulopoiesis with degranulation: giant, pseudopelgerian forms; в – pseudopelgerian bisegmented neutrophil; г – violation of the segmentation process; д – hypogranularity (data provided by V.M. Kravtsova)

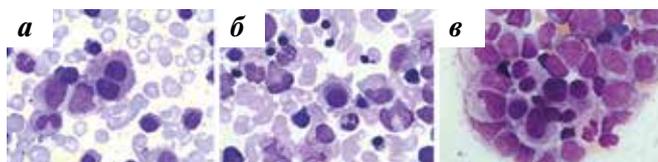


Рис. 8. Морфологические признаки дизмегакариоцитопоэза: а – диплоидный микромега; б – микромегакариоцит; в – кластер микромегагов (данные В.М. Кравцовой)

Fig. 8. Morphological signs of dismegakaryocytopoiesis: а – diploid micromeg; б – micromegakaryocyte; в – cluster of micromegs (data provided by V.M. Kravtsova)

Трепанобиоптат **ALIP** при РАИБ
Trepanobioptat of atypically localized myeloid progenitors with refractory anemia with excess blasts

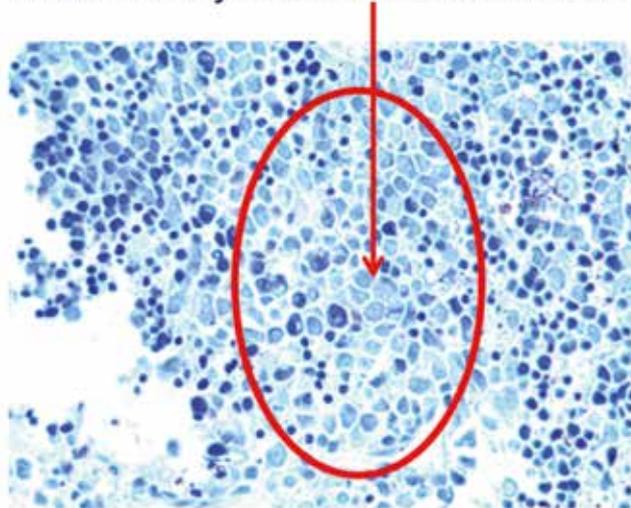


Рис. 9. Гистология КМ при МДС у детей (наличие ALIP) (данные В.В. Байкова, В.М. Кравцовой)

Fig. 9. Histology of bone marrow with MDS in children (presence of atypically localized myeloid progenitors) (data provided by V.V. Baykov, V.M. Kravtsova)

Наиболее характерным цитогенетическим изменением при МДС у детей является выявление моносомии 7-й хромосомы (рис. 10).

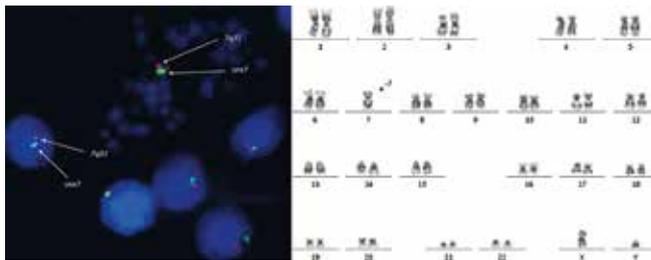


Рис. 10. Моносомия 7-й хромосомы при МДС у детей (данные Т.Л. Гиндиной)

Fig. 10. Monosomy of the 7th chromosome in children with MDS (data provided by T.L. Gindina)

Дифференциальный диагноз

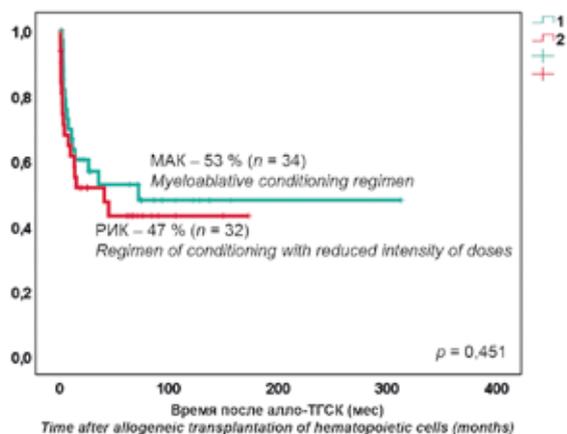
МДС у детей необходимо дифференцировать с другими заболеваниями системы крови: хронические миелопролиферативные заболевания, ОМЛ, АА, конституциональные синдромы костномозговой недостаточности, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром Вискота–Олдрича, иногда ЮММЛ-подобные изменения присутствуют при остеопетрозе. Необходимо исключение миелодисплазии негематологического генеза, что может развиваться при следующих состояниях: B_{12} /фолиево-дефицитной анемии, дефиците витамина Е, приеме алкоголя/наркотиков, отравлении тяжелыми металлами (свинец, мышьяк), при вирусных инфекциях (парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа, вирус иммунодефицита человека), хронических инфекциях; миелодисплазия может быть лекарственно-ассоциированной – цитостатики, некоторые антибиотики, противовирусные препараты.

Терапия при миелопролиферативной неоплазии/миелодиспластическом синдроме и миелодиспластическом синдроме

Несмотря на очевидность применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) для излечения детей с МДС и МПН/МДС показания к ее выполнению должны быть дифференцированы.

При РЦ у детей в отсутствии осложнений возможен период «наблюдай и жди». Ввиду того, что иммунный компонент патогенеза присутствует, назначение ИСТ у ряда пациентов может быть оправданным, однако ее эффективность колеблется в пределах 30–70 % [8, 36]. В случае нарастания эпизодов инфекций различной локализации, зависимости от гемокомпонентов, выявления изменений кариотипа (моносомия 7-й хромосомы) алло-ТГСК должна стать методом выбора лечения.

ОВ в зависимости от режима кондиционирования
Overall survival rate depending on the air-conditioning regime



ОВ в зависимости от уровня бластов на момент алло-ТГСК
Overall survival depending on blast level at the time of allogeneic transplantation of hematopoietic cells

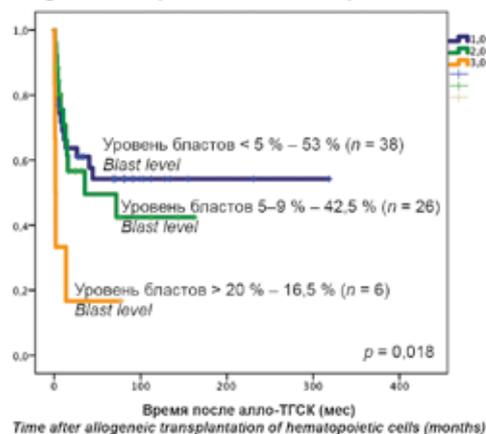


Рис. 11. ОВ детей с МДС/МПН и МДС в зависимости от режима кондиционирования и уровня бластов в КМ на момент трансплантации (данные А.А. Осиповой)

Fig. 11. Overall survival of children with MDS/myeloproliferative neoplasia and MDS, depending on the conditioning regimen and blast level in the bone marrow at the time of transplantation (data provided by A.A. Osipova)

При РАИБ и РАИБ в стадии трансформации в ОМЛ необходимо начать срочную подготовку к проведению алло-ТГСК от донора с допустимой степенью совместимости по генам HLA-системы (родственный совместимый, гаплоидентичный или неродственный). Общая выживаемость (ОВ) детей с МДС/МПН и МДС после алло-ТГСК, по данным нашей клиники, не зависит от интенсивности режима кондиционирования (миелоаблативный (МАК) против режима со сниженной интенсивностью доз (РИК)) и составляет до 50 %, при этом выявлена зависимость от уровня бластов в КМ на момент выполнения трансплантации – 58 % и 17 % при уровне бластов < 20 % и > 20 % соответственно (рис. 11) [37].

Таким образом, очевидна зависимость выживаемости детей от статуса заболевания на момент трансплантации. Тем не менее представление об оптимальном варианте подготовки к алло-ТГСК детей с МДС/МПН и МДС, сопровождающимся бластной трансформацией в КМ, не сформировано. До последнего времени при наличии признаков прогрессии заболевания химиотерапия (ХТ) являлась основным методом, однако лечение этой группы пациентов достаточно сложно, высокие дозы ХТ зачастую неэффективны, имеют высокую токсичность и в последующем могут нивелировать результаты трансплантации. Назначение цитостатических препаратов по одному из протоколов лечения ОМЛ у детей оправдано только в случае необходимости циторедукции при быстрой прогрессии заболевания [8, 14, 38]. В дальнейшем в целях подготовки к трансплантации предпочтительно назначение препаратов, обладающих невысокой органотоксичностью, но показавших свою эффек-

тивность, одними из которых являются гипометилирующие препараты (ГМП). При комбинации ГМП с алло-ТГСК у детей с РАИБ и РАИБ в стадии трансформации в ОМЛ 4-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 100 % в сравнении с 55–40 % без применения этих препаратов [15].

При ЮММЛ проведение алло-ТГСК является методом выбора. Однако среди пациентов с ЮММЛ при определении показаний особое внимание заслуживают дети с врожденной мутацией *CBL* ввиду возможной у них спонтанной регрессии проявлений миелопролиферативного заболевания, несмотря на длительную, иногда в течение нескольких лет, персистенцию мутации *CBL* [14]. В качестве подготовки пациентов с ЮММЛ к алло-ТГСК возможно применение низких доз ХТ – 6-меркаптопурин ± 13-цис-Ретиноевая кислота [39], цитозин-арабинозид ± 13-цис-Ретиноевая кислота [40], есть мнение, что необходимо назначение высокодозной ХТ, однако только при прогрессии заболевания в целях подготовки к алло-ТГСК [38, 41] в нашей клинике подтверждена высокая эффективность ГМП в этом случае [42].

Проводятся исследования по применению у пациентов с МДС иммунотерапии с помощью ингибиторов иммунных контрольных точек – PD-1/PD-1L check point inhibitors, комбинация которых с ГМП может быть достаточно эффективна [43].

Другой причиной, ухудшающей ОВ пациентов с МДС/МПН и МДС после алло-ТГСК, являются рецидивы, профилактика и терапия которых, в том числе превентивная, также требуют разработки новых методов на основе применения иммунотерапии и таргетных препаратов ввиду неэффективности ХТ.

Гипометилирующие препараты

Среди основных механизмов противоопухолевой активности азануклеозидов — цитотоксический за счет встраивания в ДНК (и в РНК в случае 5-азациитидина) и последующей индукции повреждения ДНК и гипометилирующий за счет ингибирования ДНК-метилтрансферазы, что позволяет восстановить нормальный клеточный рост и дифференцировку.

В настоящее время в клинической практике активно используются 2 препарата этой группы: 5-азациитидин (азациитидин) и 5-аза-2'-дезоксцитидин (децитабин), зарегистрированные к применению у пациентов с МДС Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA, США) в 2004 и 2006 гг. соответственно.

В низких дозах азациитидин и децитабин, встраиваясь в ДНК, ослабляют метилирование за счет необратимого ингибирования ДНК-метилтрансферазы (DNMT), особенно DNMT1, которая ответственна за поддержание метилирования в ходе репликации ДНК. Вследствие этого признаки метилирования утрачиваются в ходе репликации ДНК. Деметилирование ДНК приводит к реактивации «молчащих» генов-супрессоров опухоли. В дополнение к имеющейся деметилирующей активности у азациитидина была обнаружена способность индуцировать специфический иммунный ответ в опухолевых клетках.

ГМП наряду с ХТ и алло-ТГСК являются препаратами выбора в лечении МДС у взрослых. Основными показаниями к их назначению являются снижение зависимости от гемотрансфузий при рефрактерной анемии, в качестве монотерапии с циторедуктивной целью у пациентов с МДС с избытком бластов в старшей возрастной группе, имеющих противопоказания к назначению ХТ и проведению алло-ТГСК. Показана эффективность назначения ГМП при подготовке к алло-ТГСК пациентов с МДС для уменьшения опухолевой массы, оправдано применение у пациентов с МДС в целях профилактики, превентивной терапии рецидива или развернутых клинических проявлений после трансплантации [42].

Необходимость применения ХТ у детей с МДС/МПН и МДС (РАИБ, РАИБ в стадии трансформации в ОМЛ) до алло-ТГСК изучается. EWOG-MDS/EBMT JMMI опубликовала данные об отсутствии различия в БСВ (52 % vs 50 %), вероятности рецидива (35 % vs 38 %) и летальности, связанной с трансплантацией (13 % vs 13 %), при сравнении отдаленных результатов у детей с предшествующей алло-ТГСК ХТ и менее интенсивных методов терапии (дифференцировочная терапия, низкие дозы цитостатиков) [44]. Это дает основания для рассмотрения новых возможностей в подготовке пациентов к алло-ТГСК, среди которых ГМП представляются наиболее перспективными вви-

ду возможной высокой эффективности и низкой степени токсичности воздействия.

Опыт применения ГМП у детей представлен недостаточно, эти препараты в настоящее время используются только в рамках клинических исследований, но положительное влияние данной терапии установлено. Так, назначение 5-азациитидина пациентам с диагнозом МДС (РАИБ) в возрасте от 1,3 до 17,2 года до алло-ТГСК приводит к снижению содержания бластов в КМ с 15 % (9–31 %) до 5,5 % (0–12 %) ($p = 0,02$), из них 50 % больных достигли ремиссии, либо не имели признаков прогрессии заболевания. Пациенты после алло-ТГСК были с более высоким уровнем БСВ, 4-летняя предполагаемая длительность жизни составила 100 % по сравнению с 69,3 % у больных, не получавших 5-азациитидин. Терапия не имела серьезных осложнений за исключением единичных пациентов, имевших гематологическую токсичность I–IV степени, лихорадку и инфекции I–IV степени, тошноту и рвоту II–III степени, острое повреждение почек II степени, диарею II степени [15].

С учетом имеющихся данных можно предположить, что использование ГМП до проведения алло-ТГСК и терапии рецидивов в периоде после алло-ТГСК у детей с МДС/МПН и МДС может улучшить результаты ОВ и уменьшить количество осложнений. Так, в исследование C.L. Phillips et al. были включены 8 пациентов (возраст — 2–26 лет, медиана возраста — 4 года), находившихся в рецидиве ОМЛ. Пациенты получили децитабин в дозе 20 мг/м² внутривенно в течение 1–10 дней с интервалом до 28 дней. Из них 75 % ответили на терапию, 38 % — достигли ремиссии заболевания. В последующем 4 пациента получили алло-ТГСК, из них 2 больных находятся в долгосрочной полной ремиссии. Из осложнений отмечено только развитие нейтропении IV степени [45]. В поддержку применения 5-азациитидина в качестве bridge-терапии к алло-ТГСК опубликованы данные A. Cseh et al., где установлено, что низкие дозы препарата хорошо переносятся пациентами с ЮММЛ, способны индуцировать клинический, цитогенетический и молекулярно-биологический ответы, что не было документировано у данной категории больных на фоне лечения химиопрепаратами [46].

Стандартная доза 5-азациитидина составляет 75 мг/м² в течение 7 дней с интервалом 21 день. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) при лечении азациитидином являлись гематологические реакции (71,4 %), включая тромбоцитопению, нейтропению и лейкопению (обычно III–IV степени тяжести); желудочно-кишечные осложнения (60,6 %), включая тошноту и рвоту (обычно I–II степени тяжести), или локальные реакции в месте введения (77,1 %; I–II степень тяжести). К наиболее частым (> 2 %) серьезным НЯ также относятся фебрильная нейтропения (8,0 %) и анемия (2,3 %). Среди

менее частых (< 2 %) серьезных НЯ отмечались сепсис на фоне нейтропении, пневмония, тромбоцитопения и кровотечения, ни одно из них не стало непосредственной причиной летального исхода.

Заключение

1. МДС — гетерогенное клональное заболевание, в основе которого на фоне множественных случайных соматических мутаций в стволовой клетке, увеличивающихся с возрастом, возникает одна (или несколько), являющаяся ключевой в развитии процесса. У детей решающее значение имеет наследственная предрасположенность.

2. До развития МДС (особенно у взрослых), отвечающего критериям диагностики, существует длительный период (иногда несколько лет) клональных и неклональных цитопений (РЦ, ИЦНЗ, КЦНЗ, КГНЗ) (аналогия — моноклональная гаммапатия неопределенного значения—множественная миелома).

3. Цитогенетические клональные aberrации не являются патогенетическим фактором развития МДС, их можно рассматривать как вторичное явление на фоне нестабильности генома за исключением хромосомной поломки при 5q-синдроме и мутации гена *SF3B1* при рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами.

4. Соматические мутации необходимо учитывать при разработке новых классификаций и новых моделей прогноза МДС.

5. Вероятность трансформации АА в МДС повышается при наличии соматических лейкоз- и возраст-ассоциированных мутаций.

6. Иммунный патогенез АА и эффективность ИСТ не свидетельствуют против решающей роли мутаций и опухолевой прогрессии АА.

7. ТГСК от аллогенного донора является единственным методом лечения МДС/МПП и МДС у детей, однако требует дифференцированного подхода при рассмотрении показаний при РЦ у детей и ЮММЛ с мутацией *CBL*.

8. При подготовке к алло-ТГСК необходимо внедрение новых протоколов с высокой эффективностью и наименьшей органотоксичностью, среди которых наиболее перспективны таргетные препараты и иммунотерапия (ГМП, ингибиторы иммунных контрольных точек).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fisher W.B., Armentrout S.A., Weisman R. Jr, Graham R.C. Jr. "Preleukemia". A myelodysplastic syndrome often terminating in acute leukemia. Arch Intern Med 1973;132(2):226–32. PMID: 4515834.
- Randall D.L., Reiquam C.W., Githens J.H., Robinson A. Familial myeloproliferative disease. A new syndrome closely simulating myelogenous leukemia in childhood. Am J Dis Child 1965;110(5):479–500. PMID: 5215211.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51(2):189–99. PMID: 6952920.
- Kleihauer E. The preleukemic syndromes (hematopoietic dysplasia) in childhood. Eur J Pediatr 1980;133(1):5–10. PMID: 6986269.
- Тиранова С.А., Алексеев Н.А., Петрова Э.М. и др. К вопросу о существовании гемопоэтических дисплазий (прелейкемий) у детей. Терапевтический архив 1982;8:1–16. [Tiranova S.A., Alekseev N.A., Petrova E.M. et al. On the question of the existence of hematopoietic dysplasia (preleukemia) in children. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive 1982;8:1–16. (In Russ.)].
- Arber D., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Hasle H., Baumann I., Bergsträsser E. et al.; European Working Group on childhood MDS. The International Prognostic Scoring System (IPSS) for childhood myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leukemia 2004;18(12):2008–14. doi: 10.1038/sj.leu.2403489.
- Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016(1):598–604. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.598.
- West A., Godley L., Churpek J.E. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. Ann N Y Acad Sci 2014;1310:111–8. doi: 10.1111/nyas.12346.
- Bannon A., DiNardo C. Hereditary predisposition to myelodysplastic syndrome. Int J Mol Sci 2016;17(6). pii: E838. doi: 10.3390/ijms17060838.
- Babushok D.V., Bessler M., Olson T.S. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. Leuk Lymphoma 2016;57(3):520–36. doi: 10.3109/10428194.2015.1115041.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- Babushok D.V., Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? Best Pract Res Clin Haematol 2015;28(1):55–68. doi: 10.1016/j.beha.2014.11.004.
- Locatelli F., Niemeyer C.M. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2015;125(7):1083–90. doi: 10.1182/blood-2014-08-550483.
- Waespe N., Van Den Akker M., Klaassen R.J. et al. Response to treatment with azacitidine in children with advanced myelodysplastic syndrome prior to hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2016;101(12):1508–15. doi: 10.3324/haematol.2016.145821.
- Poetsch A.R., Lipka D.B., Witte T. et al. *RAS44* undergoes DNA hypermethylation in resistant juvenile myelomonocytic leukemia. Epigenetics 2014;9(9):1252–60. doi: 10.4161/epi.29941.
- Malcovati L., Karimi M., Papaemmanuil E. et al. *SF3B1* mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sidero-

- blasts. *Blood* 2015;126(2):233–41. doi: 10.1182/blood-2015-03-633537.
18. McKerrell T., Park N., Moreno T. et al. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis. *Cell Rep* 2015;10(8):1239–45. doi: 10.1016/j.celrep.2015.02.005.
19. Niemeyer C., Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:84–9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.84.
20. Kristinsson S.Y., Björkholm M., Hultcrantz M. et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2897–903. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8540.
21. Glenthoj A., Ørskov A.D., Hansen J.W. et al. Immune mechanisms in myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 15;17(6). pii: E944. doi: 10.3390/ijms17060944.
22. Flores-Figueroa E., Arana-Trejo R.M., Gutiérrez-Espíndola G. et al. Mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes: phenotypic and cytogenetic characterization. *Leuk Res* 2005;29(2):215–24. doi: 10.1016/j.leukres.2004.06.011.
23. Aanei C., Flandrin P., Eloae F.Z. et al. Intrinsic growth deficiencies of mesenchymal stromal cells in myelodysplastic syndromes. *Stem Cells Dev* 2012;21(10):1604–15. doi: 10.1089/scd.2011.0390.
24. Flores-Figueroa E., Varma S., Montgomery K. et al. Distinctive contact between CD34+ hematopoietic progenitors and CXCL12+ CD271+ mesenchymal stromal cells in benign and myelodysplastic bone marrow. *Lab Invest* 2012;92(9):1330–41. doi: 10.1038/labinvest.2012.93.
25. Flores-Figueroa E., Montesinos J., Flores-Guzmán P. et al. Functional analysis of myelodysplastic syndromes-derived mesenchymal stem cells. *Leuk Res* 2008;32(9):1407–16. doi: 10.1016/j.leukres.2008.02.013.
26. Soenen-Cornu V., Tourino C., Bonnet M. et al. Mesenchymal cells generated from patients with myelodysplastic syndromes are devoid of chromosomal clonal markers and support short- and long-term hematopoiesis *in vitro*. *Oncogene* 2005;24(15):2441–8. doi: 10.1038/sj.onc.1208405.
27. Medyouf H., Mossner M., Jann J. et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell* 2014;14(6):824–37. doi: 10.1016/j.stem.2014.02.014.
28. Kastrinaki M., Pontikoglou C., Klaus M. et al. Biologic characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011;6(2):122–30. PMID: 20528751.
29. Bulycheva E., Rauner M., Medyouf H. et al. Myelodysplasia is in the niche: novel concepts and emerging therapies. *Leukemia* 2015;29(2):259–68. doi: 10.1038/leu.2014.325.
30. Abbas S., Kini A., Srivastava V. et al. Coexistence of aberrant hematopoietic and stromal elements in myelodysplastic syndromes. *Blood Cells Mol Dis* 2017;66:37–46. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.08.004.
31. Кулагин А.Д. Клинико-гематологические и иммунологические критерии долгосрочного прогноза приобретенной апластической анемии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2015. 60 с. [Kulagin A.D. Clinico-hematologic and immunological criteria for the long-term prognosis of acquired aplastic anemia. Dissert. PhD. SPb, 2015. 60 p. (In Russ.)].
32. Allegra A., Innao V., Penna G. et al. Telomerase and telomere biology in hematological diseases: A new therapeutic target. *Leuk Res* 2017;56:60–74. doi: 10.1016/j.leukres.2017.02.002.
33. Wang L., Xiao H., Zhang X. et al. The role of telomeres and telomerase in hematologic malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2014;7:61. doi: 10.1186/s13045-014-0061-9.
34. Hasle H., Niemeyer C.M., Chessells J.M. et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003;17(2):277–82. doi: 10.1038/sj.leu.2402765.
35. Vardiman J., Thiele J., Arber D. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
36. Hasegawa D. The current perspective of low-grade myelodysplastic syndrome in children. *Int J Hematol* 2016;103(4):360–4. doi: 10.1007/s12185-016-1965-7.
37. Осипова А.А., Семенова Е.В., Морозова Е.В. и др. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с различными по интенсивности режимам кондиционирования у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(2):70–7. [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)]. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-70-77.
38. Масчан М.А., Хачатрян Л.А., Скворцова Ю.В. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильном миеломоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы. Онкогематология 2011;(1):45–55. [Maschan M.A., Khachatryan L.A., Skvortsova Yu.V. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in juvenile myelomonocytic leukemia: analyse one centre experience and literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2011;(1):45–55. (In Russ.)].
39. Castleberry R., Emanuel P., Zuckerman K. et al. A pilot study of isotretinoin in the treatment of juvenile chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1994;331(25):1680–4. doi: 10.1056/NEJM199412223312503.
40. Хачатрян Л.А., Масчан М.А., Самочатова Е.В. и др. Дифференцировочная терапия с использованием 13-цис-Ретиноевой кислоты и низких доз цитозин-арабинозида у детей с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом. Онкогематология 2008;(1–2):34–8. [Khachatryan L.A., Maschan M.A., Samochatova E.V. et al. Differentiation therapy using 13-cis-retinoic acid and low doses of cytosine-arabidose in children with juvenile myelomonocytic leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2008;(1–2):34–8. (In Russ.)].
41. Bergstraesser E., Hasle H., Rogge T. et al. Non-hematopoietic stem cell transplantation treatment of juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis and definition of response criteria. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(5):629–33. doi: 10.1002/pbc.21038.
42. Овечкина В.Н., Бондаренко С.Н., Морозова Е.В. и др. Острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром: применение азациитидина с профилактической и превентивной целью после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология 2017;10(1):45–55. [Ovechkina V.N., Bondarenko S.N., Morozova E.V. et al. Acute myeloblastic leukemia and myelodysplastic syndrome: the use of azacitidine with a prophylactic and preventive purpose after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2017;10(1):45–55. (In Russ.)].
43. Yang H., Bueso-Ramos C., DiNardo C. et al. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia* 2014;28(6):1280–8. doi: 10.1038/leu.2013.355.
44. Locatelli F., Nöllke P., Zecca M. et al.; European Working Group on Childhood MDS; European Blood and Marrow Transplantation Group. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105(1):410–9. doi: 10.1182/blood-2004-05-1944.
45. Phillips C.L., Davies S.M., McMasters R. et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *Br J Haematol* 2013;161(3):406–10. doi: 10.1111/bjh.12268.
46. Cseh A., Niemeyer C.M., Yoshimi A. et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Blood* 2015;125(14):2311–3. doi: 10.1182/blood-2015-01-619734.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2018. Принята в печать: 15.08.2018.
Article was received by the editorial staff: 01.08.2018. Accepted for publication: 15.08.2018.