

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Организации-разработчики:

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

Коллектив авторов:

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии
иммунологии и клеточных технологий
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

-Хачатрян Лили Альбертовна- кандидат медицинских наук, заведующая боксированным отделением гематологии/онкологии, ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

-Масчан Алексей Александрович-доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания клинических рекомендаций проходило на сайте НОДГО, совещаниях и съездах гематологов, онкологов в 2012-2014гг.

Миелодиспластический синдром (Myelodysplastic Syndromes)

Синонимы: дисмиелопоэтические синдромы, прелейкемические синдромы, олигобластная лейкемия.

Нозологическая группа: миелодиспластический синдром

Код по МКБ-10: D 46, включая D46.0 D46.1 D 46.2 D 46.3 D 46.4 D 46.7 D 46.9

Нозологические единицы:

Рефрактерная анемия

Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами

Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией

Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевидными сидеробластами

МДС, ассоциированный с изолированной делецией длинного плеча 5 хромосомы (5q-синдром)

Рефрактерная анемия с избытком бластов -1

Рефрактерная анемия с избытком бластов – 2

Определение

Миелодиспластический синдром (МДС) - это группа клональных заболеваний стволовой клетки, которая характеризуется дисплазией и неэффективным гемопоэзом в одной или более миелоидных клеточных линиях. Дисплазия может сопровождаться увеличением числа миелобластов, однако их уровень не превышает 20%.

Основная информация

МДС является редким заболеванием и составляет 4% от всех злокачественных гематологических заболеваний, ежегодная заболеваемость - 1,8 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 14 лет. В педиатрической практике крайне редко встречаются такие варианты, как рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (у взрослых составляет 25% всех форм МДС) и синдром 5q-, в то время как моносомия 7-ой хромосомы, наоборот, является наиболее частой цитогенетической аномалией у детей с этой патологией. Комбинированные аномалии

также чаще наблюдаются у детей. Если терапевтические возможности у взрослых лимитированы и часто носят паллиативный характер, то у детей целью терапии является излечение.

Сравнительная характеристика МДС у взрослых и детей

	МДС у взрослых	МДС у детей
Частота (на 1.000.000)	40	3,6
РАКС	~ 25%	Менее 1%
Генетические/врожденные заболевания	редко	~ 30%
Наиболее частые хромосомные аномалии	-5/5q- → ~ 20%	-7/7q- → ~ 35%
5q- синдром	~ 20%	~ 1%
Наиболее частая миелоидная лейкемия	ХММЛ	ЮММЛ
Терапевтический подход	Поддерживающая терапия	Куративная терапия (ТГСК)

Редкость и гетерогенная природа заболевания обуславливают сложность классификации МДС у детей.

В ряде случаев МДС у детей развивается на фоне наследственных заболеваний, например, нейрофиброматоза I типа, анемии Фанкони, тяжелой врожденной нейтропении (синдром Костмана), синдрома Дауна или синдрома Нунана. МДС, развившийся на фоне врожденных заболеваний с костно-мозговой недостаточностью, сложно классифицировать согласно FAB критериям. Кроме того, гематологические изменения, обусловленные неклональными заболеваниями, такими, например, как митохондриальные болезни, могут быть неотличимы от МДС. Много возражений вызвало и отнесение ХММЛ к МДС.

В настоящее время отдельные заболевания детей младшего возраста, ранее классифицируемые как ХММЛ или ювенильный хронический миелолейкоз, определяют, как ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ). В последней классификации, предложенной ВОЗ, выделена отдельная группа так называемых «миелодиспластических/миелопролиферативных» заболеваний, к которым, в частности, отнесены ХММЛ и ЮММЛ. Неклональные заболевания с диспластическими морфологическими чертами гемопоэтических клеток не должны рассматриваться как МДС. Моносомия 7 является наиболее частой приобретенной аномалией, обнаруживаемой при МДС у детей. Некоторые исследователи рассматривают моносомию 7 как отдельное гематологическое заболевание, описываемое как синдром «моносомии 7». Однако моносомия 7-ой хромосомы может выявляться при всех вариантах ОМЛ. В связи с этим, в настоящее время синдром моносомии 7-ой хромосомы не рассматривается в качестве отдельной нозологической единицы.

Критерии диагноза

Характеристики показателей крови и костного мозга при различных формах МДС представлены (согласно классификации ВОЗ)

Изменения в крови и в костном мозге при различных формах МДС

Формы МДС	Изменения в периферической крови	Изменения в костном мозге
Рефрактерная анемия	<ul style="list-style-type: none"> • анемия • отсутствие или низкое кол-во бластов 	<ul style="list-style-type: none"> • только эритроидная дисплазия • бласты < 5% • кольцевидные сидеробласты <15%

Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами	<ul style="list-style-type: none"> • анемия • отсутствие бластов 	<ul style="list-style-type: none"> • кольцевые сидеробласты $\geq 15\%$ • только эритроидная дисплазия • бласты $< 5\%$
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией (RCMD)	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения (би или панцитопения) • отсутствие или минимальное кол-во бластов • отсутствие палочек Ауэра • моноциты < 1 тыс/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • дисплазия в $\geq 10\%$ клеток в двух или более миелоидных клеточных линиях • бласты $< 5\%$ • отсутствие палочек Ауэра • кольцевидные сидеробласты $< 15\%$
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией и кольцевыми сидеробластами (RCMD-RS)	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения (двухростковая цитопения или панцитопения) • отсутствие или минимальное кол-во бластов • отсутствие палочек Ауэра • моноциты < 1 тыс/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • дисплазия в $\geq 10\%$ клеток в двух или более миелоидных клеточных линиях • бласты $< 5\%$ • отсутствие палочек Ауэра • кольцевидные сидеробласты $\geq 15\%$
Рефрактерная анемия с избытком бластов -1 (RAEB-1)	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения • бласты $< 5\%$ • отсутствие палочек Ауэра • моноциты < 1 тыс/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • одно - или многолинейная дисплазия • бласты 5-9% • отсутствие палочек Ауэра
Рефрактерная анемия с избытком бластов -2 (RAEB-2)	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения • бласты 5-19% • палочки Ауэра \pm • моноциты < 1 тыс/мкл 	<ul style="list-style-type: none"> • одно - или многолинейная дисплазия • бласты 10-19% • палочки Ауэра \pm
Миелодиспластический синдром неклассифицируемый (MDS-U)	<ul style="list-style-type: none"> • цитопения • отсутствие или минимальное кол-во бластов • отсутствие палочек Ауэра 	<ul style="list-style-type: none"> • однолинейная дисплазия • бласты $< 5\%$ • отсутствие палочек Ауэра
МДС, ассоциированный с изолированной делецией 5q	<ul style="list-style-type: none"> • анемия • обычно нормальное или повышенное содержание тромбоцитов • бласты $< 5\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> • нормальное или повышенное кол-во МКЦ с гипобулярным ядром • бласты $< 5\%$ • изолированная цитогенетическая аномалия (делеция 5q) • отсутствие палочек Ауэра

Диагностика

Диагностика миелодиспластического синдрома сложна и требует проведения комплексного обследования с обязательным полным исследованием костного мозга (морфологическое, цитогенетическое исследование, трепанобиопсия). При постановке диагноза проводится дифференциальный диагноз с такими заболеваниями как приобретенная апластическая анемия, наследственные формы апластических анемий (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), митохондриальные болезни, иммунные цитопении, иммунодефицитные состояния и др.

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на семейный анамнез (семейные формы МДС, а также наличие других онкологических заболеваний в семье), длительность заболевания (обычно речь идет о длительном анамнезе) и основные клинико-лабораторные характеристики в дебюте заболевания (нередко в дебюте заболевания отмечается одно/двухлинейной цитопении, рефрактерные к проводимой терапии: витаминотерапия, гормональная терапия, препараты железа).

Физикальное обследование

Позволяет на первом этапе постановки диагноза с большой вероятностью исключить наследственные формы апластической анемии (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), выявить изменения, характерные для острых лейкозов и солидных опухолей, а также оценить тяжесть состояния пациента, что определяется степенью выраженности анемического, геморрагического синдромов, наличием симптомов интоксикации и очагов инфекции.

При оценке клинического статуса больных необходимо обратить внимание на:

- физическое и психомоторное развитие ребенка
- наличие стигм дисморфогенеза
- наличие аномальной пигментации кожных покровов
- геморрагический синдром
- анемический синдром
- симптомы интоксикации
- наличие и степень выраженности гепатоспленомегалии
- наличие лимфаденопатии
- паранеопластические симптомы, например реактивный артрит.

Лабораторная диагностика

- **Общий клинический анализ крови (А)**

Уровень гемоглобина

Количество эритроцитов и их морфологические характеристики

Количество лейкоцитов и их морфологические характеристики

Ручной подсчет лейкоцитарной формулы

Количество тромбоцитов и их морфологические характеристики

Уровень ретикулоцитов

- **Морфологическое исследование костного мозга – (А)** выполняется под общей анестезией. Проводится пункция костного мозга из четырех точек (передние и задние ости подвздошной кости). Из каждой «точки» изготавливается по 10 мазков. Три мазка из каждой точки окрашиваются азур-эозином по Романовскому-Гимзе. При анализе миелограммы необходимо оценить следующие показатели:

- клеточность костного мозга (нормоклеточный, гипоклеточный, гиперклеточный);
- соотношение основных ростков кроветворения: гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного (сужение, расширение, нормальный уровень);
- клеточный состав, уровень бластных клеток, их морфологическая характеристика и принадлежность к определенной клеточной линии;
- относительное (%) содержание моноцитов и промоноцитов;
- наличие и относительное (%) содержание кольцевидных сидеробластов от клеток эритроидного ряда;
- наличие диспоза, морфологические характеристики диспоза и степень вовлеченности ростков кроветворения.

- **Цитохимическое, цитогенетическое и молекулярногенетическое исследование костного мозга (А)** выполняются в обязательном порядке всем пациентам.

- **Трепанобиопсия костного мозга (А).** Выполняется всем пациентам из верхнего гребня подвздошной кости под общей анестезией одновременно с пункциями костного мозга. Трепанобиоптат помещается в 4% раствор формалина. Трепанобиопсия к/м и аспирация к/м являются взаимодополняющими исследованиями. Трепанобиопсия дает дополнительную информацию о состоянии к/м кроветворения, не доступную при проведении аспирации к/м. В частности она позволяет более точно оценить клеточность к/м: нормоклеточный, гиперклеточный, гипоклеточный и выявить:

- наличие ретикулиновых волокон;

- атипичное скопление миелоидных предшественников – ALIP (abnormal localisation of immature precursors);
- соотношение основных ростков кроветворения;
- наличие бластных клеток
- наличие и степень выраженности диспоэза

- **Биохимический анализ крови (А):** обязательно исследуются уровни ЛДГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, мочевины, креатинина, глюкозы, K^+ , Na^+ , Ca^+ .

- **Определение группы крови и Резус-фактора (А)**

- **Коагулограмма (А):** фибриноген, АЧТВ, ПИ, МНО

- **HLA – типирование пациента и сиблингов (А)**

- **Серологическое исследование маркеров гепатитов В, С, D (А)**

Неинвазивная инструментальная диагностика (А)

- **Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, средостения, забрюшинного пространства и малого таза.
- **Рентгенография** органов грудной клетки в двух проекциях, при необходимости отдельных участков скелета.
- **Компьютерная рентгеновская томография грудной клетки**
- **Электрокардиография**
- **Эхокардиография**

Дополнительные исследования (В):

- Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов
- Иммунофенотипирование периферической крови
- Проба Кумбса
- Проба с ДЭБ
- Электрофорез гемоглобина

Терапевтическая стратификация

Терапевтическая стратификация проводится на основании наличия в семье HLA-совместимого донора.

При наличии HLA-совместимого родственного донора всем пациентам с миелодиспластическим синдромом показана трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Пациент должен быть направлен в специализированный гематологический центр, где выполняется ТГСК пациентам с МДС. При отсутствии HLA-совместимого родственного донора показан поиск неродственного HLA-совместимого донора.

При отсутствии HLA-совместимого донора в при «продвинутых» вариантах МДС (РАИБ-1, РАИБ-2) необходимо рассмотреть вопрос о возможности проведения гапло-ТГСК.

Проведение предварительной химиотерапии перед ТГСК оспаривается и не рекомендуется в качестве обязательной опции.

Библиография:

1. Самочатова Е.В. Миелодиспластические синдромы. Практическое руководство по детским болезням под. общей ред. В. Ф. Коколиной и А.Г. Румянцева, Т.4 «Гематология/онкология детского возраста» С.436-440.
2. Козарезова Т.И., Климкович Н.Н. Первичные миелодиспластические синдромы у детей (эпидемиологические исследования). Охрана материнства и детства. 2005. № 1-6. С. 80-85.
3. Морозова Е.В. Миелодиспластический синдром (классификация, диагностика, лечение) методическое пособие для врачей-гематологов, онкологов, врачей общей практики. М-во здравоохранения и социального развития РФ, Санкт-

- Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова, Каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии фак. ПДО. Санкт-Петербург, 2009.
4. Масчан М.А., Хачатрян Л.А., Скворцова Ю.В., Курникова Е.Е., Шашелева Д.А., Бобрынина В.О., Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Байдильдина Д.Д., Новичкова Г.А., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ювенильном миеломоноцитарном лейкозе: анализ опыта одного центра и обзор литературы. Онкогематология. 2011. № 1. С. 45-56.
 5. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы). Онкогематология. 2012. № 2. С. 57-67.