

**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОЙ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫМ ПРЕПАРАТОМ, ИНГИБИРУЮЩИМ МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК, – ДЕЦИТАБИНОМ (ДАКОГЕН) НА БАЗЕ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКА**

Кузнецова Е.Ю., Соколова Т.А., Ольховик Т.И.

*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия, e-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru)*

---

Приведенный опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом высокотехнологичным препаратом, ингибирующим метилирование ДНК, – децитабином (Дакоген) представляет собой интерес в связи с тем, что ведение больных с миелодиспластическим синдромом все еще является нерешенной задачей. Подход к лечению МДС должен быть индивидуальным и основываться на группе риска больного, возрасте, соматическом статусе. При выявлении цитогенетических поломок (в частности, делеции 5 q хромосомы) преимущество в отношении повышения качества жизни даёт эпигенетическая терапия децитабином. Лечение дакогеном действительно обладает клинической эффективностью, вызывая высокий уровень общего ответа на терапию у больной миелодиспластическим синдромом, так как позволяет исключить потребность в гемотрансфузиях, снизить количество осложнений, связанных с переливанием донорской крови, сократить потребность в химиотерапии и поддерживающей терапии, повысить выживаемость больной, в данном случае на 14 месяцев, и тем самым увеличить время до прогрессирования заболевания.

---

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, дакоген.

**EXPERIENCE IN TREATING A PATIENT WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME HIGH-TECH DRUG THAT INHIBITS DNA METHYLATION – DECITABINE (DAKOGENE) AT THE CITY OF HEMATOLOGY BRANCH OF KRASNOYARSK**

Kuznetsova EY, Sokolova TA, Ol'khovik TI

*Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: [stk99@yandex.ru](mailto:stk99@yandex.ru)*

The above experience in treating a patient with myelodysplastic syndrome, a high-tech drug that inhibits DNA methylation – decitabine (Dakogen) represents the interest due to the fact that the management of patients with myelodysplastic syndrome is still an unsolved problem. Approach to the treatment of MDS should be individualized and based on risk patient, age, somatic status. In the identification of cytogenetic damage (including deletions of chromosome 5 q) advantage in regard to improving the quality of life gives the epigenetic therapy of decitabine. Treatment dakogenom actually has clinical efficacy, causing a high overall response to therapy in patients with myelodysplastic syndrome as possible to eliminate the need for blood transfusions, reduce complications associated with transfusion of donor blood and reduce the need for chemotherapy and supportive therapy to improve survival in this case for 14 months and thereby increase the time to disease progression.

Key words: Myelodysplastic syndrome, dakogen.

Миелодиспластический синдром (МДС) – группа гетерогенных, клонально обусловленных, приобретенных заболеваний крови опухолевой природы, характеризующаяся нарушением функции костного мозга, сопровождающимся

последствиями угнетения эритроидного, миелоидного и тромбоцитарного ростков, что выражается соответствующей цитопенией (анемия, нейтропения, тромбоцитопения или их комбинации). Диагностика и лечение МДС является до сих пор нерешённой проблемой в гематологии. Отличительной особенностью МДС является необратимый, опухолевый характер, выявленных при МДС изменений крови и отчётливая тенденция к трансформации в острый лейкоз. Риск перехода в острый лейкоз по данным разных авторов составляет до 30% [2; 4; 9].

В основе МДС лежат различные генетические аномалии, а также аномальное метилирование ДНК, приводящее к торможению экспрессии генов-онкосупрессоров, что в свою очередь приводит к множественным нарушениям клеточного цикла и дифференцировки клеток [1; 2].

К наиболее характерным изменениям хромосом при МДС относятся: делеция длинного плеча  $del\ 5(5q-)$  – у 27-30%,  $del\ 7(7q-)$  – у 4-10%, моносомия  $7(-7)$  – у 15-25%, трисомия  $8(+8)$  – выявляется у 20% пациентов, моносомия  $5(-5)$  – у 5-10%,  $del\ 11(11q)$  – у 7-11%, делеция Y-хромосомы – у 5-10%, а также транслокации  $t(1; 3)$ ,  $t(1; 7)$ ,  $t(5; 7)$ ,  $t(2; 11)$ ,  $t(6; 9)$ ,  $t(11; 27)$ , инверсия 3 хромосомы.

Заболевание характеризуется низкой продолжительностью жизни пациентов и быстрой трансформацией в острый миелобластный лейкоз, что определяет его высокую социальную значимость. При отсутствии лечения общий срок выживаемости составляет в среднем 0,4 года для больных с высоким риском прогрессирования и 5,7 года при низком риске прогрессирования. Срок до перехода в ОМЛ у 25% больных этих групп составляет соответственно 0,2 и 9,4 года [9]. Причинами смерти больных с МДС являются последствия цитопенических нарушений – в частности инфекции, тяжелые кровотечения, а также трансформация в ОМЛ [4; 12].

С совершенствованием методов диагностики МДС становится все более актуальным заболеванием в онко-гематологической практике. По данным западных авторов, заболеваемость МДС составляет 5 случаев на 100 000 населения в год [7]. По оценкам ведущих специалистов в России, в настоящее время в РФ насчитывается около 2,5 тысяч пациентов с МДС, средний возраст которых приближается к 40 годам. Однако централизованного учета больных МДС не ведется, а выявляемость заболевания остается на низком уровне. Трудности выявления МДС связаны с отсутствием типичной клинической картины и со сложной диагностикой заболевания, которая, помимо обычного клинического обследования, проводящегося при подозрении на любое онкогематологическое заболевание, включает обязательный морфологический анализ и цитогенетическое исследование костного мозга [2; 4; 8].

По данным нашего гематологического отделения, наблюдается рост пролеченных больных с МДС, так, если за три года с 2005 по 2007 год было пролечено 19 больных, то уже в 2008-2010 гг. лечилось 42 человека.

Основными целями лечения МДС являются купирование симптоматики, снижение зависимости от гемотрансфузий, отсрочка прогрессирования до ОМЛ, увеличение выживаемости, улучшение клеточного состава крови, улучшение качества жизни [3; 5]. До последнего времени основные способы терапии МДС включали постоянные гемотрансфузии, применение препаратов эритропоетина, колониестимулирующие факторы, антибактериальные препараты, курсы интенсивной химиотерапии, трансплантацию костного мозга. К сожалению, все перечисленные методы являются малоэффективными или эффективны только у определенной группы пациентов, а также сопряжены с повышенным риском прогрессирования заболевания и смерти [10]. В этой связи особую важность приобретают препараты с принципиально новыми, более целенаправленными механизмами противоопухолевого действия. Таким препаратом является Дакоген (децитабин) – гипометилирующий агент, оказывающий противоопухолевое действие за счет торможения метилирования ДНК и индукции дифференцировки или апоптоза клеток [6; 13]. В мае 2006 года дакоген был зарегистрирован как средство для специфического лечения МДС. С 2007 года дакоген доступен в России.

По данным североамериканского исследования III Фазы медиана выживаемости и отсутствия прогрессии в ОМЛ среди ответивших на терапию дакогеном составила 17,5 месяцев против 9,8 месяцев в контрольной группе, получавшей поддерживающую терапию (трансфузии эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, рекомбинантный эритропоедин) [11].

Приводим собственный опыт лечения больной с миелодиспластическим синдромом препаратом, ингибирующим метилирование ДНК, – децитабином (Дакоген).

Пациентка Л., 58 лет, наблюдалась в поликлинике у гематолога в течение 6 лет (2002-2008 гг.). В 2002 году во время медосмотра выявлены низкие цифры гемоглобина (в пределах 100-90 г/л). В течение 5 лет периодически назначались препараты железа, витамин В12. С 2005 года гемоглобин снизился до 70-80 г/л, на лечении цифры не корректировались. В стерильном пунктате выявлены умеренные изменения – пунктат гиперклеточный, за счет равномерного увеличения всех ростков миелопоеза с нарушением вызревания. Красный росток с выраженным мегалобластическим компонентом, бластов 1,6%. Проводился поиск причины анемического синдрома

(онкопоиск, аутоиммунный процесс и т.д.), но патологии, которая могла бы привести к упорной, рефрактерной анемии, не выявлено.

В апреле 2008 года для уточнения диагноза и лечения больная была госпитализирована в гематологическое отделение ГКБ № 7, где при повторном исследовании костного мозга на фоне сужения красного ростка найдено 30% сидеробластов, кольцевидные формы 18%. Проведена трепанобиопсия – жировая ткань и костномозговые элементы в соотношении 2:1, 3:1, т.е. отмечается уменьшение кроветворных элементов. Данных за миело- и лимфопрлиферацию нет. У больной диагностирован миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии с кольцевидными сидеробластами, промежуточная группа риска 1. Проведено лечение: переливание эритроцитарной взвеси № 2. Выписана с клинико-гематологическим улучшением – анемический синдром купирован, гемоглобин повысился до 120г/л.

Повторные госпитализации в июне, сентябре 2008 г., апреле, июле 2009 года – поступала с выраженным анемическим синдромом (гемоглобин снижался до 60г/л, эритроциты  $1,81 \cdot 10^9$ ). В стационаре проводились переливания эритроцитарной взвеси, получала эпоэтин альфа по 10 000 млн. МЕ 3 раза в неделю. Амбулаторно периодически получала лечение рекомбинантными эритропоэтинами.

В сентябре 2009 г. впервые проведено цитогенетическое исследование костного мозга, выявлено: кариотип женщины, мозаичный вариант со структурными перестройками по типу делеции 5 q -del(5)(q31;q35). В миелограмме препарат умеренноклеточный, тип кроветворения преимущественно нормобластный с небольшим процентом мегалобластов. Белый росток несколько угнетен. Созревание гранулоцитов без особенностей, бластов 4,1%. Красный росток умеренно раздражен – представлен нормобластами 30,2%; мегалобластами 1%; соотношение белого и красного ростков 2,2:1; индекс созревания эритробластов 0,93; полихромазия. Мегакариоцитов 8/на100полей зрения.

Был диагностирован миелодиспластический синдром по типу рефрактерной анемии с изолированной делецией 5q, промежуточная группа риска – 1 (по IPSS), тяжёлое течение.

Учитывая отсутствие эффекта от паллиативной терапии, потребность в частых гемотрансфузиях, наличие делеции q 5 хромосомы, больной было решено провести лечение новым высокотехнологичным препаратом для эпигенетической терапии МДС – децитабином.

С 6.10. 2009 г. в гематологическом отделении ГКБ № 7 проведен первый курс лечения децитабином 50 мг № 5 в/в. После курса развилась глубокая панцитопения с присоединением фебрильной нейтропении, агранулоцитоз продолжался 12 дней. Проводилась терапия выхаживания в полном объеме: Г-КСФ Грасальва 30 млн. МЕ п/к № 18, переливание эритроцитарной массы № 5, тромбоконцентрат 27 доз, комбинированная антибактериальная терапия, противогрибковые препараты, ацикловир. В дальнейшем проведено ещё четыре пятидневных курса лечения дакогеном со снижением дозы до 35 мг. После курсов развивалась умеренная тромбоцитопения без геморрагического синдрома, получала переливание тромбоконцентрата. Последний курс лечения дакогеном проведен в марте 2010 года.

На фоне проведенных 5 курсов лечения высокотехнологичным препаратом, восстанавливающим баланс генов, дакогеном, получен клинико-гематологический эффект: исчезла потребность в гемотрансфузиях, нормализовались показатели гемограммы. Диагностирована гематологическая ремиссия МДС. Длительность ответа составляет 14 месяцев. Всё это время больная наблюдается у гематолога в поликлинике, лечения не получает.

**Выводы:**

1. Ведение больных с миелодиспластическим синдромом всё ещё является нерешённой задачей.
2. Диагноз МДС ставится всегда с осторожностью, путем исключения других заболеваний, которые могли бы привести к развитию цитопений.
3. Для постановки диагноза МДС необходимы не только рутинные гематологические методы обследования, но и обязательное проведение цитогенетического исследования костного мозга.
4. Подход к лечению МДС должен быть индивидуальным и основываться на группе риска больного, возрасте, соматическом статусе.
5. При выявлении цитогенетических поломок, как в нашем случае, при выборе тактики лечения преимущество в отношении качества жизни даёт эпигенетическая терапия децитабином.
6. Лечение дакогеном действительно обладает клинической эффективностью, вызывая высокий уровень общего ответа на терапию у больной миелодиспластическим синдромом, так как позволяет исключить потребность в гемотрансфузиях, снизить количество осложнений, связанных с переливанием донорской крови, оптимизировать использование препаратов крови, сократить потребность в химиотерапии и

поддерживающей терапии, повысить выживаемость больной, в данном случае на 14 месяцев, и тем самым увеличить время до прогрессирования заболевания.

### Список литературы

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
2. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М. Некоторые аспекты диагностики, прогнозирования и лечения миелодиспластического синдрома // Вестник гематологии. – 2008. – №3. – С. 45–53.
3. Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. и др. Эффективность рекомбинантного эритропоэтина (Эпокрин) у больных миелодиспластическим синдромом // Вестник гематологии. – 2005. – № 9. – С. 27–32.
4. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Абдулкадыров К.М. Прогностический потенциал морфологических и цитогенетических показателей у больных миелодиспластическим синдромом // Тер. Архив. – 2005. – № 7. – С. 22–27.
5. Грицаев С.В., Тиранова С.А., Мартынкевич И.С. и др. Особенности иммуноупрессивной терапии больных миелодиспластическим синдромом // Вестник гематологии. – 2005. – № 1. – С. 43–47.
6. Garcia-Manero G. Modifying the epigenome as a therapeutic strategy in myelodysplasia // Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.). – 2007. – P. 405–411.
7. Germing U. et al. No increase in age-specific incidence of methylation // Hematologica. – 2004. – Vol. 89. – № 8. – P. 905–910.
8. Germing U., Strupp, Kuenden A. et al. // Haematologica. – 2006. – Vol. 91. – P. 1596–1604.
9. Greenberg P., Cox C., LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myeloblastic syndromes // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 2088–2089.
10. Cazzola M., Malcovati I. Myelodysplastic syndromes – coping with ineffective hematopoiesis // Engl. J Med. – 2005. – Vol. 52. – № 3. – P. 536–538.
11. Kantarjian H., Issa J.-P., Rosenfeld C. et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Results of a phase III randomized study // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 1794–1803.
12. Kurzrock R. Myelodysplastic syndrome overview // Semin Hematol. – 2002. – Vol. 39. – P. 18–25.

13. Leone G., Teofili L., Voso M.T., Lubbert M. DNA methylation and demethylation drugs in myelodysplastic syndrome and secondary leukemias // Hematologica. – 2006. – Vol. 87. – P. 1324–1341.

**Рецензенты:**

Винник С.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой О.Х. КрасГМУ, г. Красноярск.

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1  
КрасГМУ, г. Красноярск.

**Работа получена 11.08.2011**