

Развитие представлений о систематизации и прогнозе первичных миелодиспластических синдромов у детей

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Понятие миелодиспластические синдромы объединяет большую группу неопластических состояний костного мозга, которые характеризуются различными нарушениями функционирования костного мозга с качественными и количественными аномалиями всех трех костномозговых линий вследствие повреждения гемопоэтической стволовой клетки. Проанализирован и систематизирован литературный материал, касающийся развития представлений о первичных миелодиспластических синдромах. Дана характеристика различных систем классификации миелодиспластических синдромов. Представлены основные системы прогноза течения миелодиспластических синдромов.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, история, классификация, прогноз.

N.N.Klimkovich Development of representation about the ordering and the prognosis of primary myelodysplastic syndromes among the children

Myelodysplastic syndromes is big group neoplastic disorders of a bone marrow which are characterized by infringements of function of a bone marrow with quality and quantitative anomalies of cells a bone marrow owing to damage hematopoietic stem cells. The analysis and ordering of a literary material about development of representations about initial myelodysplastic syndromes is made. The characteristic of systems of classification myelodysplastic syndromes is given. The basic systems of the prognosis of myelodysplastic syndromes are submitted.

Key words: myelodysplastic syndrome, history, classification, prognosis

Миелодиспластические синдромы (МДС) - группа гематологических заболеваний, характеризующихся неэффективным клональным гемопоэзом и тенденцией к трансформации в лейкоз. Эти состояния предполагают моно-, би- или панцитопению в периферической крови при нормо- или даже гиперцеллюлярном костном мозге. Развитие научных представлений о МДС может быть прослежено от начала 20-ого столетия (Табл. 1). В 1907, Luzzatto [26] использовал термин «псевдоапластическая анемия» чтобы описать пациента, у которого имелись клинические особенности, подобные апластической анемии, но при наличии эритроидной гиперплазии в костном мозге. В 1938, Rhoads и Barker [36] проанализировали 100 пациентов с анемией и определили их состояние как «рефрактерная анемия» (РА) - нарушение дифференцировки, характеризующееся дизэритропоэзом. Точно так же в сообщении Parkes и Veber была представлена характеристика 3 пациентов с рефрактерной анемией, у которых в конечном счете развивался лейкоз [16]. Подобные случаи были описаны в итоге Hamilton-Paterson в 1949 и определены как «предлейкозная анемия», что отражало признание авторами наличие способности некоторых типов клеток прогрессировать от рефрактерной анемии до острого лейкоза [16].

Таблица 1

Хронология терминологии миелодиспластических синдромов

Год	Автор(ы)	Используемый термин
1907	Luzzatto	Псевдоалластическая анемия
1921	Parkes-Veber	Анемия перед лейкоемией
1938	Rhoads и Barker	Рефрактерная анемия
1942	Chevalier	Предлейкоз
1949	Hamilton-Paterson	Предлейкозная анемия
1953	Block с соавт.	Предлейкоз
1956	Bjorkman	Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами
1959	Dacie с соавт.	Рефрактерная нормобластная анемия
1963	Rheingold с соавт.	«Тлеющий» острый лейкоз
1969	Dameshek	Хронический эритромиелоз
1973	Sami и Linnan	Прелейкемический синдром
1974	Sezamer с соавт.	Подострый миеломоноцитарный лейкоз
1974	Miescher с соавт.	Хронический миеломоноцитарный лейкоз
1975	Beard с соавт.	Гипопластический острый миелоидный лейкоз
1976	Dreyfus	Рефрактерная анемия с избытком миелобластов
1978	Linnan и Bagby	Гематопозитическая дисплазия
1979	Cohen с соавт.	Подострый миелоидный лейкоз
1980	Streuli с соавт.	Дисмиелопоэтический синдром
1982	Bennett и рабочая группа FAB	Классификация МДС
1988	Рабочая группа MLC	Цитогенетическая классификация МДС
1997	Greenberg с соавт.	IPSS прогностическая система
1999	ВОЗ	Модификация классификации МДС

Примечание: FAB – Франция – Америка - Британия; MLC (Morphologic, Immunologic, Cytogenetic) – морфология, иммунология, цитогенетика; IPSS (International Prognosis Scoring System) - Международная система числового прогноза; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

В 1953 Block и коллегами были описаны пациенты с гемопозитической дисплазией как предлейкозом [9]. С тех пор эти многочисленные термины использовались для описания пациентов с дисгемопозом и тенденцией к трансформации в лейкоз (Табл. 1). Только в 1982 Bennett и коллеги Франко-американо-британской (FAB) рабочей группы [8], разработали классификацию МДС (табл. 2). FAB классификация МДС состоит из 5 вариантов, основанных на клинических и морфологических особенностях заболевания: 1) RA; 2) RA с кольцевидными сидеробластами (RARS); 3) RA с избытком бластов (RAEB); 4) RA с избытком бластов и трансформацией в лейкоз (RAEBt); 5) хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). Морфологические особенности, определяющие МДС в этой системе, включают дисгранулопоэз, дизэритропоэз, дисмегакариоцитопоэз с уровнем бластов в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) крови, являющимися примерными прогностическими критериями. Другие особенности, как кольцевидные сидеробласты, палочки Ауэра и моноцитоз являлись вспомогательными критериями для дифференцировки вариантов. Необходимые для диагностики цитогенетические и иммунофенотипические критерии не были включены в эту классификацию МДС.

Таблица 2

FAB- классификация миелодиспластических синдромов

Вариант МДС	Частота (%)	Бласты ПК (%)	Бласты в КМ (%)	Кольцевидные сидеробласты (%)	Палочка Ауэра	Моноциты ПК (в мкл)	Трансформация в ОМЛ (%)	Медиана выживаемости (месяц)
RA	30	<= 1	<= 5	< 15	-	< 1000	12	50
RARS	5-10	<= 1	<= 5	> 15	-	< 1000	8	51
RAEB	15-20	< 5	5-20	< 15	-	< 1000	44	11
RAEBt	10	> 5	20-30	< 15	+/-	< 1000	60	5
CMML	< 10	< 5	<= 20	< 15	-	> 1000	14	11

Типичная особенность RA – ретикулоцитопения с количеством бластов КМ 5 % и менее. К этой группе относятся приблизительно 30 % всех пациентов с МДС [1; 4]. Клинически пациенты с RA имеют анемический (тромбоцитопенический) синдром или асимптоматичны. Прогноз благоприятен. RARS подразумевает обнаружение кольцевидных сидеробластов более чем в 15 % от общего числа эритробластов. Кольцевидные сидеробласты идентифицируются по синим гранулам, окружающими ядро эритробласта. Клиническая и морфологическая картина, прогноз RARS подобны RA. RAEB по определению характеризуется наличием бластов в КМ от 5 до 20 % и ПК от 1 до 5 %. Клинические признаки панцитопении значительны, характеризуются анемическим, геморрагическим и инфекционным синдромами, трансформация в лейкоз высока [2; 3]. Большинство пациентов имеет цитогенетические аномалии. Прогноз неблагоприятен. RAEBt - вариант с наихудшим прогнозом, все случаи трансформируются в ОЛ. Количество бластов в ПК и КМ более чем 5 % и 20 % соответственно. Наличие палочки Ауэра в клетках КМ также указывает на неблагоприятный прогноз. CMML в отличие от других FAB-вариантов МДС характеризуется моноцитозом ПК (> 1000/мкл), КМ и иным происхождением цитопении. Костный мозг при CMML напоминает RAEB, но с моноцитозом. Дебаты, является ли CMML вариантом МДС или фактически принадлежит группе миелопролиферативных заболеваний, ведутся уже с момента клинического применения FAB-классификации [4; 12; 33]. При ювенильном миеломоноцитарном лейкозе (JMML), который ранее характеризовался как ювенильный хронический миелолейкоз (jCML), имеют место отчетливые миелопролиферативные признаки [12; 20]. Поэтому эта нозологическая единица не включена в группу МДС, а является миелопролиферативным заболеванием. JMML встречается у детей (медиана возраста 1,8 лет), в 14 % сопровождается нейрофиброматозом, тип I и в 7 % - другими врожденными аномалиями [1; 3; 24]. В 25 % случаев JMML имеют моносомию 7 и отличаются в этом случае более низким числом лейкоцитов при более высоком количестве моноцитов и макроцитозе в ПК. Клинически JMML сопровождается гепато- спленомегалией и кожными инфильтратами [24]. In vitro прогениторные клетки при JMML имеют выраженную пролиферацию и гиперчувствительность к GM-CSF [10].

FAB-классификация широко применялась и использовалась как набор диагностических и прогностических принципов в течение более 15 лет [38]. Однако при этом были отмечены некоторые ограничения FAB-систематизации МДС. Так, пациентов с дисгемопоэтическим костным мозгом, мультипроисхождением цитопении и количеством бластов КМ менее чем 5 % не в состоянии были отнести к

какой либо категории согласно FAB-классификации [33; 38]. Кроме того, FAB-систематизация МДС несет весьма приблизительную прогностическую функцию, которая главным образом находится в зависимости от уровня бластов и присутствия палочки Ауэра, но не цитогенетического анализа [19; 33]. Хотя на сегодняшний день хромосомные аномалии при МДС рассматриваются как наиболее важный фактор, непосредственно связанный с онкогенезом и прогнозом [30]. Например, опираясь на FAB-классификацию, пациенты с RA и RARS имеют более благоприятный прогноз. Но был определен неблагоприятный прогноз для пациентов с изолированными хромосомными аномалиями 5q-или 20q- независимо от варианта [22; 35]. Кроме того, множество других цитогенетических аномалий регистрируются при вариантах RAEB и RAEBt, что объясняет неблагоприятный прогноз и высокий риск трансформации в ОЛ [11; 25]. Пациенты с МДС и нормальным кариотипом имеют более благоприятный прогноз для выживания, чем пациенты с определенными хромосомными отклонениями [28]. Наконец, детский МДС и вторичный МДС имеет определенные характеристики, которые четко не определены FAB-классификацией [5; 34; 37]. Поэтому с течением времени в связи с прогрессированием научных направлений в молекулярной биологии, иммунологии, цитологии и генетике стало необходимым совершенствование системы классификации МДС [19; 21; 33; 45]. В 1988 Группа изучения морфологии, иммунологии, цитогенетики (MIC) предложила рабочую классификацию для первичного (MDS) и вторичного (t-MDS) МДС и представила цитогенетический анализ диагностики данного заболевания [MIC Cooperative Study Group, 1988]. В 1997 Greenberg с коллегами [15] после анализа 816 случаев МДС у взрослых представил Международную Числовую Систему Прогноза (IPSS). Эта система предполагает разделение пациентов на группы риска, основанные на клинических, морфологических и цитогенетических особенностях, обеспечивая хорошо проверенную и более точную прогностическую ценность по сравнению с FAB- системой [15; 27].

В диагностике МДС помимо цитоморфологических параметров FAB-классификации для доказательства клоновой аномалии необходим более широкий спектр исследований: цитогенетическое, гистологическое, молекулярно – биологическое, вирусологическое [18; 20; 42]. Этот факт привел к развитию многочисленных дополнительных систем классификации [6; 12; 32; 39], но их клиническое использование все еще обсуждается. В 1998 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила новую систему классификации МДС, которая методологически отличается от FAB- классификации. Во-первых, был идентифицирован цитогенетический анализ как важная и независимая методика в диагностической и прогностической оценке МДС. Во-вторых, определенные варианты МДС повторно классифицировались, чтобы лучше отразить их характеристики: SMML классифицирован как часть миелодиспластических/миелопролиферативных синдромов, в то время как рефрактерная цитопения с множественной дисплазией (RCMD), неклассифицированный МДС (u-MDS), и 5q-синдром были представлены как новые варианты МДС [17]. Точно так же RAEBt теперь рассматривается как лейкоз, а не как вариант МДС, потому что его лечение и прогноз подобны таковым при остром миелобластном лейкозе (AML) [40]. Проведенные исследования показали, что наличие палочки Ауэра не является неблагоприятным прогностическим признаком быстрой трансформации МДС и не оправдывает принадлежности этих пациентов к категории высокого риска МДС, как это было предложено по FAB-

классификации [19]. Поэтому в новой системе палочка Ауэра исключена как параметр для классификации. С другой стороны, пересмотр классификации вариантов RAEB и RAEBt тоже проблематичен, так как степень повышения количества бластов КМ не является прогностическим фактором и в равной мере предсказывает среднюю выживаемость, не отличающуюся от таковой у пациентов с ОМЛ [41]. Хотя ВОЗ система классификации поместила CMML, наряду с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (JMML) и хроническим миелолейкозом (СМЛ), в независимую группировку миелодиспластические/миелопролиферативные синдромы (MDS/MPS), некоторые авторы считают, что CMML не может быть исключен из МДС, так как перераспределение пациентов с диспластическим CMML согласно количеству бластов КМ ведет к большому количеству гетерогенности в других группах заболеваний по классификации ВОЗ [44]. При изучении однородности групп RAEBt и AML и при оценке прогностических показателей IPSS исследователями показано, что новая классификация ВОЗ не может быть принята для обычного клинического использования в настоящее время. Некоторые из её аспектов могут определять отправную точку для дальнейших исследований, вовлекающих цитогенетику и клинические результаты [33]. Поскольку с течением времени появляются всё новые данные в области морфологии, цитологии, иммунологии, цитогенетики, вероятно, произойдет и дальнейшее совершенствование классификации МДС, учитывая определенный прогресс в изучении патофизиологии, в диагностике и лечении этого заболевания [19; 43].

Таблица 3

Сравнительная характеристика различных прогностических систем МДС

Авторы	Факторы	Год
Bennett J. M. et al.	Вариант, количество бластов КМ, палочки Ауэра	1982
Mufti G. J. et al.	абсолютное количество нейтрофилов ПК, Tr, Hb, количество бластов КМ	1985
Sanz G. F. et al.	Возраст, Tr, количество бластов КМ	1989
Goasguen J. E. et al.	Tr, Hb, количество бластов КМ	1990
Morra E. et al.	Возраст, Tr, Hb, количество бластов КМ	1990
Aul C. et al.	Количество бластов КМ, ЛДГ, Hb, Tr	1992
Morel P. et al.	Tr, количество бластов КМ, кариотип	1993
Greenberg P. et al.	Количество бластов КМ, кариотип, количество ростков гемопоэза в цитопении	1997
Matsuda A. Et al. *	Кариотип, Hb, псевдопальтеровская аномалия	1999

Примечание: * - только для варианта RA; Tr – число тромбоцитов ПК; Hb – уровень гемоглобина; ЛДГ – уровень лактатдегидрогеназы.

Более поздние исследования указывают на то, что хромосомные аномалии у пациентов с МДС непосредственно связаны с прогнозом, доказывая важность изучения цитогенетики при данном заболевании [30]. За последние 10 лет было предложено много новых диагностических и прогностических числовых систем для МДС, поскольку достигнут определенный прогресс в методологии и понимании этого заболевания (табл. 3) [6; 8; 14; 15; 29; 30; 31; 32; 39].

Среди предложенных систем на сегодняшний день приоритет отдан Международной Числовой Системе Прогноза (IPSS - International Prognosis Scoring System) [15; 23], которая была создана в 1997 году на основе глобального анализа 816

пациентов с первичным МДС и CMML, получавших исключительно заместительную терапию [15]. Наиболее важными прогностическими факторами согласно IPSS являются – количество бластов в костном мозге, цитогенетические аномалии и количество ростков гемопоэза в цитопении (табл. 4 - 5). Хотя IPSS за время существования доказала свою прогностическую ценность, были выявлены и ограничения этой системы. Действительно, некоторые исследователи нашли, что IPSS имеет невысокую достоверность предсказания прогноза, например, для пациентов с вариантом RA [7; 29]. Кроме того, в IPSS не описан прогноз заболевания для детей и t-MDS [13], поэтому прогностическая ценность этой системы все еще требует дальнейшего исследования.

Таблица 4

Международная числовая система прогноза (IPSS) МДС [15]

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

Примечание: * - характеристика цитопении ростков гемопоэза: уровень гемоглобина менее 100 г/л; абсолютное число нейтрофилов < 1,5 •10⁹/л; количество тромбоцитов ПК < 100 •10⁹/л.

Таблица 5

Характеристика категорий риска согласно IPSS МДС [15]

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

Классификация и прогностическое моделирование являются понятиями постоянно совершенствующимися, так как изменяются в соответствии с расширением представлений о патогенезе МДС с развитием молекулярной биологии, иммунологии, биофизики, цитогенетики. Анализ истории развития научных представлений о первичных миелодиспластических синдромах показывает, что гематологическая, патологическая и биологическая гетерогенность МДС требует дальнейшего тщательного исследования и систематизации специфических для этого заболевания особенностей.

Литература

1. Климкович Н. Н., Козарезова Т. И. Биологическая характеристика эритрона при первичном миелодиспластическом синдроме у детей // Гематология и трансфузиология. – 2003. № 5. – с. 7 – 10.
2. Козарезова Т.И. Апластические анемии и миелодиспластический синдром у детей Республики Беларусь (эпидемиология, этиология, молекулярно-мембранные механизмы патогенеза) / Автореф. ...д-ра мед. наук. – М., 1995. – 43 с.
3. Козарезова Т.И., Климкович Н.Н., Волкова Л.И., Алешкевич С.Н. Миелодиспластический синдром у детей (клинико – лабораторная характеристика) // Гематология и трансфузиология – 1999. - № 6. – С. 12-15.
4. Торубарова Н. А., Филина О. Ю., Полякова О. А., Семикина Е. Л., Копыльцова Е. А., Тепаев Р. Ф., Смажил Е. В., Мигали А. В., Мазитова Е. Н., Кошель И. В., Маякова С. А., Менткевич Г. Л. Миелодиспластические заболевания у детей: варианты клинического течения и биологические особенности кловетворения. Часть I // Гематология и трансфузиология. - 2003, № 4. – С. 14 – 21.
5. Andersen M. K., Johansson B., Larsen S. O., Pedersen-Bjergaard J. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements // Haematologica. – 1998, Vol. 83. – P. 483-488.
6. Aul C., Gattermann N., Heyll A., Germing U., Derigs G., Schneider W. Primary myelodysplastic syndromes: analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system // Leukemia. – 1992, Vol. 6. – P. 52-59.
7. Balduini C. L., Guarnone R., Pecci A., Centanara E., Ascarì E. International prognostic scoring system and other prognostic systems for myelodysplastic syndrome // Blood. - 1997, Vol. 90. – P. 4232-4234.
8. Bennett J. M., Catovsky D., Daniel M. T. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes // Br J Haematol. – 1982, Vol. 51. – P. 189-199.
9. Block M., Jacobson L. O., Bethard W. F. Preleukemic acute human leukemia // JAMA. – 1953, Vol. 152. – P. 1018-1028.
10. Brunning R. D. Myelodysplastic syndromes // Im Knowles DM (Hrsg) Neoplastic Hematopathology. – Williams & Wilkins: Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Philadelphia, Sydney, Tokyo, 1992. – P. 1367-1404.
11. Curtin P. T. The myelodysplastic syndromes: heterogeneity on many levels // Blood. - 2004, Vol. 103. – P. 1181-1182.
12. Emanuel P. D. Myelodysplasia and myeloproliferative disorders in childhood: an update // Br J Haematol. – 1999, Vol. 105. – P. 852-863.
13. Estey E., Keating M., Pierce S. Application of the International Scoring System for myelodysplasia // Blood. - 1997, Vol. 90. – P. 2843-2846.
14. Goasguen J. E., Gerand R., Bizet M. Prognostic factors of myelodysplastic syndromes--a simplified 3-D scoring system // Leukemia Research. - 1990, Vol. 14. – P. 255-262.
15. Greenberg P., Cox C., Le Beau M. M. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // Blood. – 1997, Vol. 89. – P. 2079-2088.
16. Hamilton-Paterson J. L. Preleukemia // Acta Haematol. – 1949, Vol. 2. – P. 309-316.
17. Harris N. L., Jaffe E. S., Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997 // J Clin Oncol. – 1999, Vol. 17. – P. 3835-3849.

18. Heaney M. L., Golde D.W. Myelodysplasia // *N Engl J Med.* – 1999, Vol. 340. – P. 1649-1160.
19. Howe R. B., Porwit-MacDonald A., Wanat R., Tehranchi R., Hellstrom-Lindberg E. The WHO classification of MDS does make a difference // *Blood.* – 2003, Vol. 10. – P. 1182 – 1194.
20. Kirby M. A., Weitzmann S., Freedmann M. H. Juvenile chronic myelogenous leukemia: Differentiation from infantile cytomegalovirus infection // *Am J Pediatr Hematol Oncol.* – 1990, Vol. 12. – p. 292-296.
21. Kouides P. A., Bennett J. M. Morphology and classification of myelodysplastic syndromes // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 1992, Vol. 6. – P. 485-499.
22. Kroef P. L., Bolk W., Muus P., Wessels J. W., Beverstock G. C., Willemze R., Landegent J. E. Mosaicism of the 5q deletion as assessed by interphase FISH is a common phenomenon in MDS and restricted to myeloid cells // *Blood.* – 1993, Vol. 82. – P. 196.
23. Lee J. J., Kim H. J., Chung I. J. Comparisons of prognostic scoring systems for myelodysplastic syndromes: a Korean multicenter study// *Leukemia Research.* – 1999, Vol. 23. – P. 425-432.
24. Lorenzana A., Lyons H., Sawaf H., Higgins M., Carrigan D., Emmanuel P. Human herpes virus-6 (HHV6) infection in an infant mimicking juvenile chronic myelogenous leukemia (JCML) // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 1997, Vol. 19. – P. 370 - 384.
25. Lu D., Nounou R., Beran M., Estey E., Manshoury T., Kantarjian H., Keating M. J., Albitar M. The prognostic significance of bone marrow levels of neurofibromatosis-1 protein and ras oncogene mutations in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome // *Cancer.* – 2003, Vol. 97. – P. 441-449.
26. Luzzatto A. M. Sull anemia grave megaloblastica senza reporto hematologica correspondenti (anemia pseudo-aplastica)// *Riv Ven.* – 1907, Vol. 47. – P. 937.
27. Maes B., Meeus P., Michaux L. Application of the International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes // *Ann Oncol.* – 1999, Vol. 10. – P. 825-829.
28. Martinez-Climent H. A., Garcia-Conde J. Chromosomal Rearrangements in Childhood Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes// *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* – 1999, Vol. 21. – P. 91 – 102.
29. Matsuda A., Jinnai I., Yagasaki F. New system for assessing the prognosis of refractory anemia patients // *Leukemia.* – 1999, Vol. 13. – P. 1727-1734.
30. Morel P., Hebbar M., Lai J. L. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases // *Leukemia.* – 1993, Vol. 7. – p. 1315-1323.
31. Morra E., Lazzarino M., Castello A. Risk assessment in myelodysplastic syndromes: value of clinical, hematologic and bone marrow histologic findings at presentation // *Eur J Haematol.* – 1990, Vol. 45. – P. 94-100.
32. Mufti G. J., Stevens J. R., Oscier D. G., Hamblin T. J., Machin D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance // *Br J Haematol.* – 1985, Vol. 59. – P. 425-433.
33. Nцsslinger T., Reisner R., Koller E., Grцner H., Tцchler H., Nowotny H., Pittermann H., Pfeilstцcker M. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution// *Blood.* – 2001, Vol. 98. – P. 2935 – 2941.

34. Novitzky N. Myelodysplastic syndromes in children. A critical review of the clinical manifestations and management // *American Journal of Hematology*. – 2000, Vol. 63. – P. 212-222.
35. Raj, Bertolone A. B., Barch S. J., Hersh M. J., Joseph H. Chromosome 20q Deletion and Progression to Monosomy 7 in a Patient With Shwachman-Diamond Syndrome Without MDS/AML // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. - 2003, Vol. 25. – P. 508 – 510.
36. Rhoads C. P, Barker W. H. Refractory anemia: analysis of one-hundred cases // *JAMA*. – 1938, Vol. 110. – P. 794-796.
37. Rogge T., Niemeyer C.M. Myelodysplastic Syndromes in Childhood // *Onkologie*. – 2000, Vol. 23. – P. 18-24.
38. Rosati S., Mick R., Xu F. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: further characterization of an "unclassifiable" myelodysplastic syndrome // *Leukemia*. – 1996, Vol. 10. – P. 20-26.
39. Sanz G. .F, Sanz M. A., Vallespi T. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients // *Blood*. – 1989, Vol. 74. – P. 395-408.
40. Steensma D. P. , Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies // *Leukemia Research*. - 2003. - Vol. 27, № 2. – P. 95-120.
41. Strupp C., Gattermann N., Giagounidis A., Aul C., Hildebrandt B., Haas R., Germing U. Refractory anemia with excess of blasts in transformation: analysis of reclassification according to the WHO proposals// *Leukemia Research*. – 2003, Vol. 27. – P. 397-404.
42. Thiele J., Quitmann H., Wagner S., Fischer R Dismegakaryopoiesis in myelodysplastic syndromes (MDS): an immunomorphometric study of bone marrow trephine biopsy specimens// *J Clin Pathol*. – 1991, Vol. 44. – P. 300-305.
43. Vallespi T., Imbert M., Mecucci C., Preudhomme C., Fenaux P. Diagnosis, classification, and cytogenetics of myelodysplastic syndromes // *Haematologica*. – 1998, Vol. 83. – P. 258-275.
44. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms// *Blood*. - 2002, Vol. 100. – P. 2292-2302.
45. Verhoef G. E., Pittaluga S., De Wolf-Peeters C., Boogaerts M. A. FAB classification of myelodysplastic syndromes: merits and controversies // *Ann Hematol*. – 1995, Vol. 71. – P. 3-11