

- i retsipientov). Gematologiya i transfuziologiya. 2007; 3: 52—54. (in Russian)
10. Varlamova S.V. Technological features of the high dose trombocytopenesis (Tekhnologicheskie osobennosti provedeniya vysokodoznogo donorskogo trombocitofereza). Dis. Moskva; 2009. (in Russian)
 11. Pogorelov V.M., Ufimtseva V.Y., Urtaev B.M., Kozinets G.I. Regenerative response trombocytopenesis platelet donors (Regeneratorynyy otvet trombocitopenie u donorov trombocitov). Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2012; 2: 55—63. (in Russian)
 12. Kelly J. Immunotherapy against antibiotic-resistant bacteria: the Russian experience with an antistaphylococcal hyperimmune plasma and immunoglobulin. Microb. Infection. 2000; 2(11): 1383—92.
 13. Orlova M.L., Migunov V.N., Orlova G.K. The content of specific antibody classes M and G antigens conditionally pathogenic bacteria in the blood plasma of donors. (Soderzhanie spetsificheskikh antitel klassov G i M k antigenam uslovno patogennykh bakteriy v plazme krovi donorov). Novoe v gematologii i transfuziologii. Kiev. 2006; 5: 69—75. (in Ukrainian)
 14. Lisovskaya I.L., Shurkhina E.S., Ataullakhanov F.I., Kolodey S.V., Tsvetaeva N.V. Permeability and osmotic method for estimating the distribution of erythrocyte rheological parameters. (Filtratsionno-osmoticheskiy metod otsenki raspredeleniya eritrotsitov po reologicheskim parametram). Gematologiya i transfuziologiya. 1999; 3: 20—4. (in Russian)
 15. Lisovskaya I.L., Shurkhina E.S., Nesterenko V., Rosenberg J.M., Ataullakhanov F.I. Determination of infiltrating cells in the suspension of erythrocytes. Modification of the filtration method (Opredelenie soderzhaniya nefil'truyushchikh kletok v suspenzii eritrotsitov. Modifikatsiya fil'tratsionnogo metoda). Biologicheskie membrany. 1998; 3: 300—8. (in Russian)
 16. Sinauridze E.L., Gorbatenko A.S., Gribkova I.V., Sulimov V.B., Romanov A.N., Kondakova O.A. Hypercoagulability caused by diluting plasma artificial plasma solutions (Giperkoagulyatsiya, vyzvannaya razbavleniem plazmy iskusstvennymi plazmozameshchayushchimi rastvorami). Tekhnologiya zhivyykh sistem. 2008; 1: 3—14. (in Russian)
 17. Shurkhina E.S., Shcherbinina S.P., Kolodey S.V., Ermakova T.A. The influence of emoxipin on the red blood cell density at iron disorders. Biomarkers and Environment. 2001; 4 (Suppl. 1): 4—7.
 18. Lisovskaya I.L., Shurkhina E.S., Yakovenko E.E., Tsvetaeva N.V., Kolodey S.V., Shcherbinina S.P., Ataullakhanov F.I. Distributions of rheological parameters in populations of human erythrocytes. Biorheology. 1999; 36(4): 299—309.
 19. Kameneva M.V., Burgreen G.W., Kono K., Repko B., Antaki J.F., Umezu M. Effects of turbulent stresses upon mechanical hemolysis: experimental and computational analysis. ASAIO J. 2004; 50(5): 418—423.
 20. Efimov V.S., Tsakalof A.I. Hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of the disease and atherothrombosis thrombovaskular (Giperhomotsisteinemiya v patogeneze trombovaskulyarnoy bolezni i aterotromboza). Laboratornaya meditsina. 1999; 2: 44—8. (in Russian)
 21. Amitrano L., Guardascione M.A., Ames P.R., Margaglione M., Antonelli L., Iannaccone L., et al. Thrombophilic genotypes, natural anticoagulants, and plasma homocysteine in myeloproliferative disorders: relationship with splanchnic vein thrombosis and arterial disease. Am. J. Hematol. 2003; 72(2): 75—81.
 22. Shevchenko O.P. Homocysteine (Gomotsistein). Moskva: Reafarm; 2002. (in Russian)
 23. Vorobiev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetskiy V.M. Hypercoagulable syndrome: pathogenesis, diagnosis and treatment (Giperkoagulyatsionnyy sindrom: patogenez, diagnostika, lechenie). Terapevticheskiy arkhiv. 2002; 7: 73—6. (in Russian)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.419-007.17-008.6:576.316.7.087

ВЫЯВЛЕНИЕ СКРЫТЫХ АНОМАЛИЙ КАРИОТИПА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А.В. Кохно, М.А. Пименова, Е.Н. Паровичникова, Е.В. Домрачева, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России

Резюме. Клональные нарушения кариотипа выявляют примерно у половины больных миелодиспластическим синдромом (МДС). Кариотип клеток костного мозга является независимым прогностическим фактором, необходимым для стратификации риска и выбора тактики терапии. Однако стандартное цитогенетическое исследование не во всех случаях позволяет получить полную информацию о хромосомных нарушениях у больных МДС. В исследовании показана эффективность применения флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) дополнительно к стандартному кариотипированию в выявлении скрытых аномалий кариотипа при МДС. Приведено клиническое наблюдение больной с изолированной делецией 5q, которую не выявили при стандартном цитогенетическом исследовании.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром; скрытые аномалии кариотипа; стандартное цитогенетическое исследование; флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH); миелодиспластический синдром с изолированной *del(5q)*.

DETECTION OF LATENT KARYOTYPE ABNORMALITIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

A.V. Kokhno, M.A. Pimenova, E.N. Parovichnikova, E.V. Domracheva, V.G. Savchenko

Hematology Research Center, Moscow, Russia

Summary. Clonal disorders of karyotype are detected in half of patients with the myelodysplastic syndrome (MDS). Bone marrow cell karyotype is an independent prognostic factor for risk stratification and choice of treatment strategy. Conventional cytogenetic analysis (CCA) do not always give complete information about chromosome abnormalities in MDS patients. The efficiency of fluorescent *in situ* hybridization (FISH) in addition to CCA, detecting latent abnormalities of karyotype in MDS, is demonstrated. A clinical case is presented: a female patient with 5q deletion, which could not be detected by CCA.

Key words: myelodysplastic syndrome; latent karyotype abnormalities; standard cytogenetic studies; fluorescent *in situ* hybridization (FISH); myelodysplastic syndrome with isolated *del(5q)*.

Цитогенетическое исследование клеток костного мозга входит в перечень обязательных диагностических процедур при установлении диагноза миелодиспластического синдрома (МДС). Хромосомные аномалии выявляют у 40—70% больных первичным МДС и у 70—90% больных с вторич-

ными миелодисплазиями [1—5]. Они являются критерием подтверждения диагноза и необходимы для определения риска трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Показана роль кариотипа как независимого фактора прогноза при МДС [6, 7].

Стандартное цитогенетическое исследование (метод G-дифференциального окрашивания хромосом) является классическим подходом к проведению хромосомного анализа. Тем не менее в некоторых ситуациях у больных МДС трудно выявить митозы в культуре клеток костного мозга либо качество митозов в препаратах оказывается недостаточным для проведения анализа. В иных случаях клетки с нормальным кариотипом получают преимущество при культивировании перед клонально-измененными опухолевыми клетками, и их митотическая активность начинает преобладать. Метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (fluorescent *in situ* hybridization — FISH) обладает рядом преимуществ перед стандартным исследованием, так как при его выполнении достаточно наличия интерфазных ядер, а следовательно, нет зависимости от успехов в культивировании клеток. Применение метода FISH дополнительно к стандартному цитогенетическому исследованию способствует определению скрытых хромосомных аномалий, не выявленных при кариотипировании, по разным данным [8—10], у 6—18% больных МДС.

Материалы и методы

В ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России в период 2011—2013 гг. обследовано 43 больных (20 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 19 до 77 лет (медиана возраста 59 лет). Распределение по вариантам заболевания следующее: МДС — 36 больных (рефрактерная анемия — 2, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами — 3, МДС с изолированной del(5q) — 3, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией — 14, рефрактерная анемия с избытком бластов 1 (РАИБ1) — 5, РАИБ2 — 9), ОМЛ из предшествующей миелодисплазии — 7 больных. Диагноз устанавливали с учетом критериев классификации ВОЗ [12]. Цитогенетическое исследование было выполнено методом стандартного исследования и FISH по описанной методике [11].

Результаты и обсуждение

При стандартном цитогенетическом исследовании нормальный кариотип был определен у 23 (53,5%) из 43 больных, из них у 16 (37,2%) выявлены аномалии кариотипа, у 4 (9,3%) больных кариотип не мог быть оценен вследствие отсутствия достаточного количества или удовлетворительного качества митозов. Среди выявленных аномалий преобладали изолированные хромосомные аберрации — у 9 (56,3%) из 16 больных (делеция 5q, моносомия 7, изохромосома 14 и инверсия хромосомы 3); у 2 (12,5%) — сочетание 2 аномалий (делеция 5q с моносомией 7 и трисомии X с моносомией 7); у 5 (31,2%) — комплексные нарушения кариотипа (3 аномалии и более). У пациентов с нормальным кариотипом или отсутствием мито-

зов выполняли FISH-исследование с ДНК-зондами к хромосомам 5, 7 и 8 с целью возможного выявления скрытых аномалий. Эти цитогенетические маркеры выбраны с учетом наиболее распространенных и клинически значимых цитогенетических нарушений при МДС [1, 4, 12, 13].

В результате исследования было определено, что у 7 (16,3%) из 43 больных с помощью метода FISH выявлены скрытые хромосомные аномалии, которые не зафиксированы при кариотипировании (табл. 1). У 4 (57,1%) из этих 7 больных ранее был определен нормальный кариотип, после выполнения FISH-исследования у 2 из них выявлена del(5q) в 75 и 67% клеток; у 1 — моносомия 7 в 45% клеток, у 1 больной — трисомия 8 в 19% клеток. У 2 (28,6%) из 7 больных при стандартном исследовании не были получены митозы, а методом FISH у одного больного выявлено сочетание del(5q) и del(7q) в 84% клеток, у другого — трисомия 8 в 67% клеток. У 1 (14,3%) больного, у которого при кариотипировании была определена изолированная del(5q), FISH-анализ позволил выявить дополнительно трисомию 21 в 52% клеток. Таким образом, количество больных с аномалиями кариотипа увеличилось с 16 (37,2%) до 22 (51,2%). Число больных без хромосомных аномалий в клетках костного мозга составило 21 (48,8%): 19 — с нормальным кариотипом и 2 — с отсутствием митозов в препарате.

Таким образом, продемонстрировано, что у 4 (17,4%) из 23 больных, у которых при стандартном исследовании был определен нормальный кариотип, выявлены скрытые хромосомные аномалии. Эти аномалии относились как к благоприятному прогнозу [del(5q)], промежуточному (+8), так и к неблагоприятному (-7), что привело к изменению у больных группы риска и повлияло на выбор тактики терапии.

Ниже приведено клиническое наблюдение больной МДС с изолированной del(5q).

Больная О., 49 лет. В 2005 г. ей выполнили надвлагалищную гистерэктомию по поводу миомы матки, в 2006 и 2008 гг. — гемиструмэктомию по поводу папиллярного рака щитовидной железы (химио- и лучевую терапию не получала). В 2010 г. в анализе крови зарегистрировано развитие нормохромной анемии (гемоглобин 100—110 г/л). В октябре 2011 г. выявлено усугубление анемии, появление макроцитоза и гиперхромии: гемоглобин 84 г/л, эритроциты $2,31 \cdot 10^{12}/л$, средний объем эритроцита 110 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 36 пг, тромбоцитоз $496 \cdot 10^9/л$, в тесте аденозиндифосфат индуцированной агрегации тромбоцитов — гиперагрегация (81%), число лейкоцитов — в пределах нормальных значений ($4,2 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 68%). В сыворотке крови концентрация ЛДГ была 339 ЕД/л, концентрация витамина B₁₂, железа и фолиевой кислоты — в пределах нормы. При исследовании пунктата костного мозга клеточность соответствовала возрастной норме, бластные клетки составляли 4%. Обращало на себя внимание увеличение количества мегакариоцитов, среди которых имелось много форм с признаками дисплазии (гиполобуляция ядра), диспластические изменения в гранулоцитарном ростке (рис. 1). В трепанобиоптате костного мозга выявлено выраженное преобладание деятельного костного мозга с

Для корреспонденции:

Кохно Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России.

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4а.

Телефон: +7(495) 612-45-92.

E-mail: alina@blood.ru

Таблица 1
Спектр скрытых хромосомных аномалий, выявленных после применения метода FISH дополнительно к стандартному исследованию кариотипа

Диагноз	Стандартное цитогенетическое исследование	FISH
5q-синдром	46,XX[20]	del(5q) (75%)
МДС : РАИБ2	Нормальный кариотип	46,XX[20]
МДС : РАИБ2		46,XY[20]
ОМЛ из МДС		46,XY[20]
МДС : РАИБ2		del(5q) (84%), del(7q) (84%)
МДС : РЦМД	Нет митозов	+8 (67%)
МДС : РЦМД	46,XY,del(5)(q15q33)[10]/46,XY[10]	del(5q) (80%),+21 (52%)

Примечание. РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, РЦМД — рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией; в квадратных скобках указано количество посчитанных метафаз.

признаками дисплазии в мегакариоцитарном, гранулоцитарном и эритроцитарном ростках (рис. 2, а, б). Цитогенетическое исследование клеток костного мозга выявило нормальный кариотип. Однако, учитывая характерную клинико-лабораторную картину, пол и возраст больной, нельзя было исключить наличие делеции del(5q). В рамках проводимого исследования пациентке с нормальным кариотипом выполнен FISH-анализ с применением набора ДНК-зондов к хромосомам 5, 7 и 8, который позволил выявить наличие del(5q) в 75% ядер. Был установлен диагноз МДС с изолированной делецией 5q (5q-синдром). В соответствии с современными представлениями о лечении больных с этим вариантом МДС [14], начали иммуномодулирующую терапию леналидомидом в дозе 10 мг/сут в течение 21 дня, перерыв между курсами — 7 дней. С целью профилактики тромботических осложнений на фоне тромбоцитоза проводили дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут).

Уже после 2 курсов терапии у больной отмечено гематологическое улучшение в виде повышения концентрации гемоглобина до 100 г/л и нормализации количества тромбоцитов. Наблюдалась умеренная лейкопения как проявление миелотоксичности леналидомидом. Переноси-

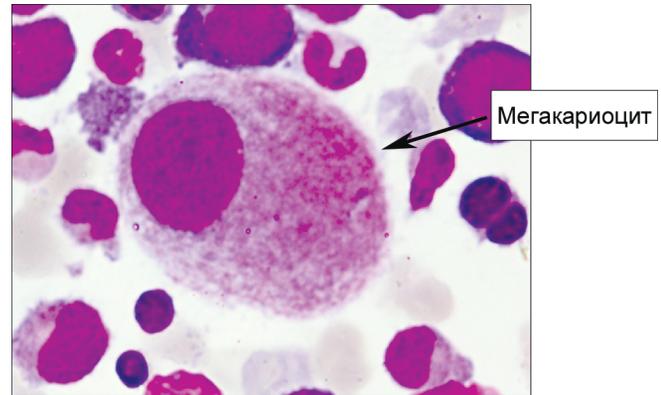


Рис. 1. Цитологическое исследование костного мозга. Мегакариоцит с гиполобулярным ядром у больной МДС с изолированной делецией 5q. Окраска по Романовскому—Гимзе. Ув. 1000. мость препарата была удовлетворительной, инфекционные осложнения не отмечены.

Положительная динамика на фоне терапии наблюдалась и со стороны размера патологического клона. После 4 курсов терапии достигнута цитогенетическая ремиссия: методом FISH del(5q) не определялась. Несмотря на то, что в последующем на фоне лечения вновь отмечены появление и персистенция клона с del(5q), количество позитивных ядер не превышало 23%. Динамика показателей гемограммы и результатов FISH-исследования представлена в табл. 2. Суммарно больной проведено 24 курса терапии в течение 2 лет. Учитывая стойкий гематологический ответ, а также редукцию патологического клона более чем на 50%, терапию завершили в октябре 2013 г., за больной продолжено динамическое наблюдение.

Резюмируя приведенный выше клинический случай, хотелось бы еще раз подчеркнуть важность получения полной информации о цитогенетических нарушениях в костном мозге больных МДС, так как это прежде всего отражается на тактике их ведения и выборе метода терапии. В данном случае у больной с 5q-синдромом при стандартном исследовании был определен нормальный кариотип и только FISH-анализ позволил выявить хромосомные нарушения.

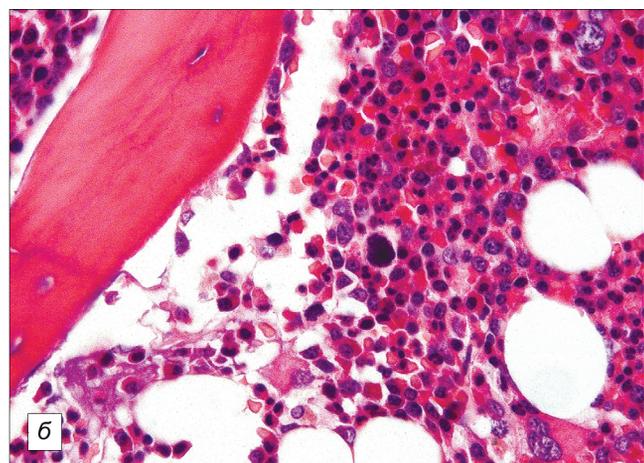
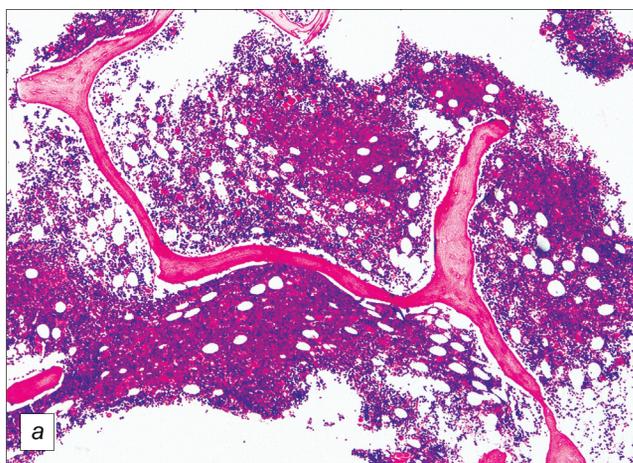


Рис. 2. Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости.

Увеличение клеточности костного мозга, признаки дисплазии во всех ростках миелопоэза. Окраска гематоксилином и эозином. а — ув. 5; б — ув. 20.

Динамика показателей крови и костного мозга на фоне терапии леналидомидом

Показатель	Дата исследования				
	10.2011 (до лечения)	02.2012 (после 4 курсов)	09.2012 (после 12 курсов)	03.2013 (после 17 курсов)	10.2013 (после 24 курсов)
FISH del(5q), %	75	0	13	17	23
Гемоглобин, г/л	84	111	118	122	142
Тромбоциты, • 10 ⁹ /л	496	178	113	123	197
Лейкоциты, • 10 ⁹ /л	4,2	3,2	3,3	3,2	3,9
АЧН, • 10 ⁹ /л	2,9	1,0	1,8	1,7	1,1
Бластные клетки КМ, %	4,0	2,8	4,6	3,6	0,4
Клеточность КМ	Увеличена	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Нормальная
Морфология КМ	Увеличено количество МКЦ с признаками дисплазии, дисплазия гранулоцитарного роста	Количество МКЦ увеличено, часть из них с признаками дисплазии	Количество МКЦ увеличено, часть из них с признаками дисплазии	Количество МКЦ в норме, часть из них с признаками дисплазии	Минимальные признаки дисплазии МКЦ

Примечание. АЧН — абсолютное число нейтрофилов; КМ — костный мозг; МКЦ — мегакарициты.

Это существенно повлияло на тактику ведения больной: пациентке была назначена патогенетическая терапия с выраженным клиническим эффектом, что позволило избежать заместительных гемотрансфузий и борьбы с сопутствующими им осложнениями.

Таким образом, полученные результаты цитогенетического исследования 43 больных МДС свидетельствуют о целесообразности применения метода FISH в дополнение к стандартному исследованию. Особенно это важно в тех случаях, когда не удается проанализировать кариотип из-за отсутствия или недостаточного количества митозов, а также когда есть весомые подозрения на наличие клональных нарушений кариотипа, например del(5q), или определение хромосомных аномалий необходимо для верификации диагноза при проведении дифференциальной диагностики (апластическая анемия, вторичные дисплазии кроветворения). В нашем исследовании у 7 (16,3%) из 43 больных с помощью метода FISH были выявлены скрытые хромосомные аномалии, из них у 4 больных при стандартном цитогенетическом исследовании был определен нормальный кариотип. Такой значимый процент больных с не выявленными при стандартном исследовании хромосомными нарушениями указывает на то, что при получении нормального кариотипа больным также желательно выполнять FISH-анализ с использованием набора ДНК-зондов к наиболее распространенным и клинически значимым аномалиям. Возможной причиной получения нормального набора хромосом при кариотипировании клеток костного мозга больных с хромосомными aberrациями является относительное преимущество в культуре нормальных клеток над клонально-измененными, что приводит к их делению, в то время как клетки, содержащие клональные нарушения, остаются в фазе G₀ и не переходят в фазу деления.

В подтверждение приведенных данных представлено клиническое наблюдение пациентки с 5q-синдромом, у которой на основании результатов дополнительного FISH-исследования сделан вывод о целесообразности применения патогенетической терапии, позволившей воздержаться от проведения заместительных трансфузий донорских эритроцитов.

REFERENCES [ЛИТЕРАТУРА]

- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Sole F., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12): 2454—65.
- Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., Brunning R.D. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*. 1985; 65(6): 1364—72.
- Suciu S., Kuse R., Weh H.J., Hossfeld D.K. Results of chromosome studies and their relation to morphology, course, and prognosis in 120 patients with de novo myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1990; 44(1): 15—26.
- Schanz J., Tuechler H., Solé F., Mallo M., Luño E., Cervera J., et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(8): 820—9. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6394.
- Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Mikhailova E.A. Examination algorithms and treatment protocols in patients with various subtypes of myelodysplastic syndrome (Algoritmy obsledovaniya i protokoly lecheniya bolnykh razlichnymi formami mielodisplasticheskogo sindroma). In: *Savchenko V.G., ed. The Programs treatment of leukemia (Programmnoe lechenie leukozov)*. Moscow: Russkaya kniga; 2008: 292—317. (in Russian) [Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Mikhailova E.A. Алгоритмы обследования и протоколы лечения больных различными формами миелодиспластического синдрома. В кн.: *Савченко В.Г., ред. Программное лечение лейкозов*. М.: Русская книга; 2008: 292—317].
- Jacobs R.H., Cornbleet M.A., Vardiman J.W., Larson R.A., le Beau M.M., Rowley J.D. Prognostic implications of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1986; 67(6): 1765—72.
- Yunis J.J., Rydell R.E., Oken M.M., Arnesen M.A., Mayer M.G., Lobell M. Refined chromosome analysis as an independent prognostic indicator in de novo myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1986; 67(6): 1721—30.
- Rigolin G.M., Bigoni R., Milani R., Cavazzini F., Roberti M.G., Bardì A., et al. Clinical importance of interphase cytogenetics detecting occult chromosome lesions in myelodysplastic syndromes with normal karyotype. *Leukemia*. 2001; 15(12): 1841—7.
- Mallo M., Arenillas L., Espinet B., Salido M., Hernández J.M., Lumberras E., et al. Fluorescence in situ hybridization improves the detection of 5q31 deletion in myelodysplastic syndromes without cytogenetic evidence of 5q-. *Hematologica*. 2008; 93(7): 1001—8.
- Beyer V., Castagné C., Mühlematter D., Parlier V., Gmür J., Hess U., et al. Systematic screening at diagnosis of -5/del(5)(q31), -7, or chromosome 8 aneuploidy by interphase fluorescence in situ hybridization in 110 acute myelocytic leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome patients: concordances and discrepancies with conventional cytogenetics. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2004; 152(1): 29—41.
- Pimenova M.A., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Domracheva E.V., Manakova T.E., et al. Cytogenetic characteristics of hematopoietic and stromal progenitor cells in myelodysplastic syndrome (Tsitogeneticheskaya kharakteristika gemopoieticheskikh i stromalnykh kletok-predshestvennits pri mielodisplasticheskom sindrome) *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 7: 34—42. (in Russian) [Пименова М.А., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Домрачева Е.В., Манакова Т.Е. Цитогенетическая характеристика гемопоэтических и стромальных клеток-предшественниц при миелодиспластическом синдроме. *Тер. архив*. 2013; 7: 23—42].
- Haase D. Cytogenetic features in myelodysplastic syndrome. *Ann. Hematol.* 2008; 87(7): 515—26.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. WHO Classification of Tumors. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
- Greenberg P.L., Attar E., Bennett J.M., Bloomfield C.D., De Castro C.M., Deeg H.J., et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9(1): 30—56.

Поступила 03.12.13