



С.В. Грицаев

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт Петербург, Российская Федерация, 191024

✉ Для переписки:

Сергей Васильевич Грицаев, д-р мед. наук, руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт Петербург, Российская Федерация, 191024; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

SV Gritsaev

✉ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

✉ For correspondence:

Sergei Vasilevich Gritsaev, MD, PhD, Head of Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; e-mail: gritsaevsv@mail.ru

ИНТЕРВЬЮ

Миелодиспластические синдромы низкого риска

С.В. Грицаев

Интервью проводил д-р мед. наук, профессор Е.А. Османов.

INTERVIEWS

Low-Risk Myelodysplastic Syndromes

SV Gritsaev

Interview conducted by Prof. E.A. Osmanov, MD, PhD.

Глубокоуважаемый Сергей Васильевич!

Не скрою, приятно отметить, что широкому кругу читателей журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика» предоставляется уже вторая возможность встречи с Вами по сложным вопросам на тему о миелодиспластических синдромах. Напомню, что первое Ваше интервью опубликовано во втором номере журнала 2018 г. и вызвало большой интерес у читателей.

С тех пор, вот уже 3 года, гематологи работают в соответствии с номенклатурой и терминологией 3-й редакции классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2017. Как известно, в каждом новом издании классификации ВОЗ учитывается предшествующий международный опыт, вносятся определенные изменения, дополнения с учетом поступления новой апробированной информации, отражающей самые последние достижения клинической, фундаментальной и прикладной гематологии.

В этом контексте не является исключением и 6-й раздел классификации ВОЗ-2017, посвященный миелодиспластическим синдромам (МДС). Такое впечатление, что здесь произошли кардинальные изменения. По сути в классификации ВОЗ-2017 взамен 5 старых предложено 8 новых названий вариантов МДС, отражающих их чрезвычайную биологическую и клиническую гетерогенность. Бросается в глаза отсутствие привычного для гематологов акцента на рефрактерную анемию и цитопению. Принципиальные изменения произошли в рекомендациях по пересчету числа бластных клеток в пунктате костного мозга (КМ), постановке диагноза

МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5. Теперь МДС с кольцевыми сидеробластами диагностируется независимо от их числа при условии обнаружения мутации гена *SF3B1*. Следует подчеркнуть, что наличие мутации гена *SF3B1* приобретает особый диагностический смысл в случае обнаружения кольцевых сидеробластов (например, > 5 %, но < 15 %), т. е. в ситуациях, когда их число недостаточно для морфологической верификации диагноза МДС-КС! Обращает на себя внимание расширение спектра молекулярно-генетических aberrаций, имеющих важное дифференциально-диагностическое значение при определении различных вариантов МДС, и многое другое.

В целом складывается довольно сложная для клинициста ситуация, которая определяется как гетерогенностью самой опухоли, так и чрезвычайной неоднородностью популяции пациентов по возрасту, соматическому статусу, сопутствующим заболеваниям, выраженности цитопении, необходимости гемотрансфузий, результатам хромосомного и генетического анализов, числу бластных клеток в КМ (крови), уровню эндогенного эритропоэтина и т. д. До настоящего времени самым сложным остается главный клинический вопрос о выборе наиболее оптимальной терапии для каждого конкретного пациента с МДС. Для решения этой задачи необходимо определить группу риска, к которой можно отнести пациента с помощью международных прогностических систем, получивших широкое распространение.

Глубокоуважаемый Сергей Васильевич! В такой ситуации позволю себе приветствовать Ваше предложение сосредоточиться в настоящем интервью на МДС низкого риска с обсуждением принципиальной роли молекулярно-генетических aberrаций, важности обследования на кольцевые сидеробласты, конкретных лечебных подходов и их эффективности. Кроме того, целевой задачей современной гематологии по-прежнему остается максимальное снижение зависимости от трансфузий компонентов крови при МДС. Вопросы логично сгруппированы в 5 разделах: диагностика, стратификация, лечение (общие вопросы), место гипометилирующих препаратов при МДС низкого риска и, наконец, луспатерцепт при МДС низкого риска.

РАЗДЕЛ I

Диагностика

- 1. Хорошо известно, что диагностика МДС предполагает прежде всего изучение морфологических препаратов периферической крови и костного мозга. Главная цель этапа первичной диагностики МДС — это оценка диспластических изменений. Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, в этой связи позволю себе задать первый вопрос. Что из себя представляют кольцевые сидеробласты и почему так необходим их поиск?**

Уважаемый Евгений Александрович, я хорошо понимаю, чем мотивирован тайный послыл Вашего ин-

тереса к кольцевым сидеробластам и, соответственно, к варианту МДС с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС). Не секрет, что проблема обнаружения кольцевых сидеробластов приобретает в настоящее время особую актуальность в связи с ожидаемой регистрацией луспатерцепта в РФ.

В унисон с прозвучавшим вопросом хочу еще раз напомнить практическим врачам тезис о том, что диагностика МДС начинается с обнаружения и количественного подсчета клеток с признаками дисплазии. Кольцевые сидеробласты — один из признаков дизэритропоэза. Обратите внимание: не сидеробласты, а именно кольцевые сидеробласты.

Итак, возвращаясь к вопросу. Рабочей группой по морфологии МДС (IWGM-MDS) к кольцевым сидеробластам рекомендовано относить эритробласты с 5 гранулами железа и более, покрывающих не менее $\frac{1}{3}$ окружности ядра. Для обнаружения кольцевых сидеробластов используется окраска берлинской лазурью (реакция Перлса).

Здесь мне бы хотелось акцентировать внимание читателей на том факте, что кольцевые сидеробласты, так же как и другие признаки дисплазии, не являются исключительной находкой у больных МДС. Включение в название термина «миелодиспластический» дает возможность подчеркнуть принципиальную морфологическую находку, без которой не может быть корректной диагностики заболевания, но это не исключает вероятности обнаружения диспластических изменений при других заболеваниях или состояниях, как, например, после цитостатической терапии. То же относится и к кольцевым сидеробластам, которые могут быть находкой в КМ лиц, злоупотребляющих алкоголем, при дефиците меди или витамина B_{12} , после лучевой терапии и с врожденной сидеробластной анемией. Кольцевые сидеробласты можно обнаружить у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. И, конечно, мы помним о существовании такого варианта смешанных миелоидных неоплазий, как МДС/МПН с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/МПН-КС с тромбоцитозом).

2. Каковы критерии диагностики МДС с кольцевыми сидеробластами?

Казалось бы, вопрос, ответ на который можно уложить в одно предложение. Но не все так однозначно.

Согласно классификации ВОЗ, чтобы верифицировать МДС-КС, необходимо прежде всего быть уверенным, что мы действительно имеем дело с одним из вариантов МДС низкого риска. Иными словами, наряду с цитопенией в костномозговом пунктате должны быть выявлены признаки дисплазии в 10 % клеток и более одного или нескольких ростков миелопоэза. Количество миелобластов без палочек Ауэра не должно достигать пороговый уровень 5 % в КМ и быть менее 1 % в периферической крови. Наряду с этим необходимо исключить МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5 и случаи со вторичной природой кольцевых сидеробластов.

Как уже ясно из названия, принципиальным диагностическим критерием МДС-КС являются кольцевые

сидеробласты: их количество в КМ должно быть не менее 15 % от общего числа эритроидных предшественников. Если же содержание кольцевых сидеробластов находится в диапазоне от 5 до 14 %, т. е. ниже диагностического уровня, основанием для верификации МДС-КС служит обнаружение мутации гена *SF3B1*.

Таким образом, Евгений Александрович, думаю, совместными усилиями мы сформулировали тезис о том, что диагностика МДС-КС не отличается от требований, предъявляемых к верификации любого другого варианта МДС низкого риска, и предполагает комплексное обследование. Иначе говоря, обязательными составляющими элементами алгоритма диагностики МДС является поиск и подсчет числа кольцевых сидеробластов и, при необходимости, исследование мутационного статуса гена *SF3B1*.

Однако оформление диагноза МДС-КС не заканчивается после обнаружения достаточного числа кольцевых сидеробластов и/или мутантного гена *SF3B1*. Следующий шаг — выделение варианта по числу ростков с дисплазией. Иными словами, мы обязаны указать, имеет ли место МДС-КС с однолинейной дисплазией или МДС-КС с многолинейной дисплазией. В последнем случае диспластически измененные клетки в процентном содержании 10 и более должны быть обнаружены в двух или более ростках миелопоэза.

Выделяя два варианта МДС-КС — с однолинейной и многолинейной дисплазией, необходимо помнить, что само по себе количество кольцевых сидеробластов не имеет прогностической ценности. Данные же о влиянии числа диспластически измененных ростков на выживаемость больных МДС-КС разнятся. Так, медиана общей выживаемости больных МДС-КС с однолинейной дисплазией варьирует от 69 до 108 мес., а риск лейкозной трансформации составляет менее 2 %. Что касается МДС-КС с многолинейной дисплазией, не исключено, что неблагоприятное течение заболевания у ряда пациентов может быть следствием влияния дополнительно обнаруживаемых генетических aberrаций, например мутации гена *ASXL1*.

3. Не могли бы Вы дать краткую информацию или сказать несколько слов о мутациях гена *SF3B1* именно в рамках МДС?

Думаю, Ваш вопрос, Евгений Александрович, не случаен. Говоря о том, что кольцевые сидеробласты — достаточно частая морфологическая находка вне рамок МДС, я упустил важную ремарку о том, что и мутации гена *SF3B1* не являются генетической aberrацией, присущей только больным МДС-КС.

Мутации гена *SF3B1* можно выявить у больных первичным миелофиброзом и хроническим миеломоноцитарным лейкозом. Данная aberrация имеет место у больных хроническим лимфолейкозом и меланомой глаза. Более того, вспомним МДС/МПН-КС с тромбоцитозом. Однако здесь необходимо сделать поправку на то, что в отличие от МДС-КС обнаружение мутации гена *SF3B1* не входит в перечень обязательных критериев диагностики МДС/МПН-КС с тромбоцитозом.

Несмотря на связь мутантного гена *SF3B1* с высокой вероятностью обнаружения кольцевых сидеро-

бластов, данная генетическая aberrация имеет место не у всех больных МДС-КС и встречается преимущественно в случаях с однолинейной дисплазией. Таким образом, если число кольцевых сидеробластов менее 15 %, т. е. не достигает минимального количественного показателя, и при этом не обнаруживается мутация гена *SF3B1*, то данный случай верифицируется в соответствии с другими морфологическими находками, в частности по числу ростков с признаками дисплазии — МДС с однолинейной или многолинейной дисплазией.

Предполагается, что по аналогии с МДС с *del(5q)*, когда молекулярно-генетические поломки формируют определенный клиничко-гематологический фенотип заболевания, благоприятное течение МДС с изолированной мутацией гена *SF3B1* может быть основанием для выделения нового, самостоятельного варианта МДС низкого риска. В качестве критериев предлагаются следующие показатели: цитопения, соматическая мутация гена *SF3B1*, морфологические признаки дисплазии с или без кольцевых сидеробластов, бластные клетки в КМ менее 5 % и в периферической крови менее 1 %, отсутствие *del(5q)*, моносомии хромосомы 7, *inv(3)/3q26*, комплексного кариотипа и мутаций генов *RUNX1* и/или *EZH2* [Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, et al. *SF3B1*-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the international working group for the prognosis of MDS. *Blood*. 2020;136(2):157–70]. Оправдывается ли данное предположение, узнаем из новой версии классификации ВОЗ.

РАЗДЕЛ 2

Стратификация пациентов на группы риска

4. Какие варианты МДС в соответствии с критериями прогностической шкалы IPSS-R целесообразно относить к группе низкого риска и почему?

Несмотря на признание шкалы IPSS-R в качестве стандарта стратификации больных МДС на группы риска, выделение пяти самостоятельных прогностических вариантов — это не самая удачная платформа для решения вопроса о выборе тактики лечения конкретного больного. Для практических гематологов было бы проще ограничиться группами низкого и высокого риска: или интенсивная терапия и кандидат на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), или эритропоэзстимулирующие препараты (ЭПСП) и хелаторы железа на фоне клиничко-лабораторного мониторинга.

Можно объединить группы очень низкого и низкого риска, с одной стороны, и высокого и очень высокого риска — с другой. Но что делать с группой промежуточного риска? Принимая во внимание опубликованные данные, думаю, с практической точки зрения следует воспользоваться показателем 3,5 балла

в качестве разграничительного уровня, позволяющего стратифицировать больных МДС на две группы. Иначе говоря, больных с суммарным количеством баллов 3,5 и менее следует относить к группе низкого риска. В этом случае основная часть больных с промежуточным риском IPSS-R попадает в группу с неблагоприятным прогнозом. Жизнеспособность такого подхода подтверждена значимым различием в общей выживаемости и риске трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [Montoro M, Ortega M, Villacampa G, et al. A Revised International Prognostic Scoring System of 3.5 points stratifies patients with myelodysplastic syndromes into 2 risk categories. Blood. 2020;136(Suppl 1):9–10].

Тем не менее одновременно с упрощением процесса распределения больных по группам риска мы вновь возвращаемся к ситуации с выраженной гетерогенностью состава по клинико-гематологическому и биологическому фенотипам и, как следствие, вариативности течения МДС. Это объясняет настоятельную потребность в новых, высокоинформативных прогностических маркерах, в качестве которых в первую очередь просятся молекулярно-генетические aberrации. Поэтому неудивительно, что в некоторых из предлагаемых в настоящее время прогностических шкалах упор делается на наличие или отсутствие тех или иных соматических мутаций с установленным прогностическим значением.

5. Насколько потенциал существующей прогностической системы IPSS-R можно признать достаточным для обеспечения корректной стратификации пациентов с МДС на группы риска, в частности низкого риска, в условиях значительной вариативности клинического течения заболевания?

Думаю, со мной согласятся читатели, что шкала IPSS-R не обеспечивает в полной мере надлежащее прогнозирование выживаемости больных МДС низкого риска. Здесь я бы хотел подчеркнуть, что речь прежде всего идет о безлейкозной выживаемости. Это вполне закономерно, если принять во внимание тот факт, что риск трансформации в ОМЛ у больных МДС низкого риска составляет менее 10 % в течение 2–5 лет. Таким образом, для нашей аудитории мне хотелось бы еще раз напомнить, насколько внимательным надо быть к категории больных без избыточного числа бластных клеток!

Хорошо известный факт, что МДС — болезнь преимущественно пожилых людей. И, следовательно, принципиальным фактором, вносящим свою немалую лепту в выживаемость, не связанную с прогрессированием заболевания, является возраст. Здесь мы с Вами, Евгений Александрович, как бы это парадоксально ни звучало, уже с ходу назвали два нередко взаимосвязанных дополнительных фактора, которые, к сожалению, не учитывает шкала IPSS-R. Это — возраст и сопутствующие заболевания, включая не только болезни сердечно-сосудистой системы, но и онкологические заболевания. В стороне остались и другие факторы, которые также сопряжены с выживаемостью, не связанной с прогрессированием МДС. Например, уровень

сывороточного ферритина, свидетельствующий о негативной стороне длительной заместительной терапии донорскими эритроцитами, а именно накоплении избыточного железа, в частности, в миокарде, что в совокупности с анемией и соответствующим анамнезом увеличивает вероятность кардиальной летальности.

На выживаемость больных МДС, не связанную с прогрессированием заболевания, влияют и молекулярно-генетические aberrации. Каким образом? Путем формирования клинико-гематологической картины заболевания, включая число и тяжесть цитопений, а также посредством ассоциации с эффективностью выбранного лечения.

Что касается прогрессирования в ОМЛ, то практически каждый гематолог имеет в своем архиве как случаи многолетнего течения МДС без увеличения количества миелобластов, так и, напротив, быстрой, что называется на глазах протекающей, бласттрансформации. Чем это обусловлено? Думаю, не ошибусь, если напомним читателям, что одним из принципиальных механизмов, ответственных за развитие МДС, является клональная эволюция как результат возникновения новых соматических мутаций.

Важно подчеркнуть, что изучение мутационного статуса не есть желание бравировать способностью идентифицировать молекулярно-генетические повреждения, а настоятельная клиническая потребность, которая отчасти обусловлена еще и наступлением эры таргетных препаратов. В качестве примера можно привести низкую выживаемость больных МДС с мутациями генов *TP53*, *EZH2*, *ASXL1*, *RUNX1* или *SRSF2* независимо от варианта по шкале IPSS. Или всем хорошо известный факт высокого риска прогрессирования в ОМЛ у больных МДС с изолированной делецией *del(5q)* при обнаружении мутаций гена *TP53*. Особую значимость мутационный статус как предиктор лейкозной трансформации приобретает у больных МДС низкого риска без потребности в трансфузиях донорских эритроцитов. Отчасти эта проблема решается по результатам изучения статуса гена *EZH2*, обнаружение мутаций которого связано с большей вероятностью неблагоприятного исхода.

Таким образом, вполне закономерно напрашивается тезис о том, что для корректного прогнозирования течения МДС низкого риска, установленного по шкале IPSS-R, необходимо дополнительно проанализировать клинические (возраст, сопутствующие заболевания), лабораторные (уровень сывороточного ферритина) и молекулярно-генетические показатели (мутационный статус генов).

6. Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, хотелось бы узнать Ваше мнение. Можно ли считать информацию о мутационном статусе генов вполне достаточной для корректной стратификации пациентов с МДС на группы риска? Существует ли необходимость или потребность в дополнительных сведениях, отражающих, например, аллельную нагрузку и/или вариант мутации?

В настоящее время в поисковых системах можно обнаружить значительное число публикаций, по-

священных результатам молекулярно-генетических исследований у больных МДС. Уверен, в связи с доступностью современных методов исследования поток информации в ближайшее время возрастет в разы.

Но как бы там ни было, мы уже хорошо знаем, что под маской внешне однотипной морфологической картины и, нередко, идентичных цитогенетических aberrаций можно обнаружить разные генетические повреждения, что, как Вы правильно заметили, Евгений Александрович, и дает основание улучшить стратификацию больных на группы риска, в т. ч. и в рамках МДС благоприятного прогноза по IPSS-R.

В качестве наглядного примера возможного распределения больных в группы по характеру биологического фенотипа позвольте привести результаты, представленные L. Malcovati и соавт. на ASH в 2020 г. [Malcovati L, Crouch S, De Graaf AO, et al. Mutation profiles identify distinct clusters of lower risk myelodysplastic syndromes with unique clinical and biological features and clinical endpoints. Blood. 2020;136(Suppl 1):29]. По результатам изучения мутационного статуса у 856 больных МДС низкого риска авторам удалось сформировать три кластера. Первый кластер, включивший 37 % больных, был представлен случаями с мутацией гена *SF3B1*, изолированной или в сочетании с другими мутациями. Во второй кластер, кластер высокого риска (27 % больных), вошли случаи с мутациями генов *ASXL1*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *RUNX1*, *CBL* и *EZH2*. Высказано предположение, что большее число мутаций, приходящихся на одного больного, отражает клональную эволюцию с аккумуляцией субклонов. Отличительной особенностью третьего кластера (36 % больных) были мутации генов, характерные для клонального гемопоэза неясного характера (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP): *DNMT3A*, *TET2* или *ASXL1*. Отражением биологического разнообразия были клиническая вариабельность и различие в выживаемости. Так, если в кластере высокого риска была большая частота случаев с мультилинейной дисплазией и повышенным числом бластных клеток, то вполне ожидаемой была преимущественная концентрация больных МДС-К в кластере с мутацией гена *SF3B1*. Значимо низкая общая выживаемость и высокий риск прогрессирования в ОМЛ наблюдались в кластере высокого риска. Кластер с мутацией гена *SF3B1* характеризовался наиболее коротким интервалом до назначения ЭПСП.

Вместе с тем я бы хотел поддержать Евгения Александровича в том, что информации только о мутационном статусе генов уже недостаточно. Для наглядности предлагаю вспомнить шкалу ELN 2017 г., в которой при определении прогноза у больных ОМЛ принципиальным является не только изучение мутационного статуса, например, гена *FLT3*, но и определение варианта мутации (ITD или TKD), а также аллельной нагрузки мутации *FLT3*ITD. Такой же подход, вероятно, должен иметь место и у больных МДС, в т. ч. и низкого риска. Вопрос только в том, какие гены должны быть включены в исследовательскую панель.

Хорошо известен факт, что чем больше число мутировавших генов, тем хуже прогноз. Однако это ситуация характерна преимущественно для больных МДС с избытком бластных клеток. Как быть с боль-

ными из группы низкого риска? Думаю, одним из способов решения сформулированной проблемы как раз и является оценка прогностического значения аллельной нагрузки мутации изучаемого гена, например гена *TP53*. Показано, что выживаемость больных МДС тем лучше, чем ниже аллельная нагрузка мутации гена *TP53*, что отчасти объясняется сопряженностью высокой аллельной нагрузки с комплексным кариотипом. Что касается «полюбившегося» нам гена *SF3B1*, то высокая аллельная нагрузка чаще связана с МДС-К и лучшими показателями выживаемости. В то же время не исключено, что предиктором улучшения общей выживаемости больных МДС с мутантным геном *SF3B1* является вариант мутации K700E.

Таким образом, манипулирование данными о мутационном статусе отдельных генов, включая информацию о варианте мутации и аллельной нагрузке, позволяет выделить из группы МДС низкого риска IPSS-R больных с худшими показателями выживаемости и высокой вероятностью трансформации в ОМЛ.

Здесь мне бы хотелось сделать паузу в нашей беседе и еще раз напомнить читателям, что основным инструментом стратификации больных МДС на группы риска в настоящее время остается прогностическая шкала IPSS-R. Возраст, сопутствующие заболевания и результаты молекулярно-генетических исследований — дополнительные факторы, которые следует использовать для обоснования вида и интенсивности лечебного пособия, включая целесообразность раннего выполнения аллотГСК.

7. Не могли бы Вы привести примеры разработки новых прогностических шкал с включением результатов изучения мутационного статуса генов при МДС?

Выбрать наглядный пример достаточно сложно. В каждом исследовании есть свои плюсы и минусы, в частности численность больных и состав анализируемых показателей в соответствии со сформулированной целью. Думаю, можно остановиться на опубликованной в 2021 г. в журнале «Journal Clinical Oncology» статье М. Bersanelli и соавт. [Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and personalized prognostic assessment on the basis of clinical and genomic features in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2021;39(11):1223–33]. Эта статья хороша по целому ряду положений. В ней подтверждается биологическая гетерогенность МДС, предпринята попытка формирования групп по сочетанию нескольких aberrантных генов с выделением принципиального гена, продемонстрировано влияние молекулярно-генетических повреждений на формирование клинико-гематологического фенотипа заболевания и выживаемость больных, а также выявлены генетические маркеры, связанные с эффективностью аллотГСК.

Итак, авторы по результатам исследования кариотипа и мутационного статуса 47 генов, выполненного на этапе диагностики МДС, сформировали 8 групп — от нулевой до седьмой. В группе 0 не было типичных

для МДС мутаций и хромосомных aberrаций. В нее вошли преимущественно лица молодого возраста с изолированной анемией, нормальной или пониженной клеточностью КМ, отсутствием кольцевых сидеробластов и низким содержанием миелобластов (медиана 2 %).

Группы 1 и 6 характеризовались наличием мутантного гена *SF3B1*, кольцевых сидеробластов и зависимой от трансфузий анемии. Отличие было в том, что если в группе 1 дополнительно имели место мутации генов *ASXL1* и *RUNX1*, выявлялись умеренная нейтропения и тромбоцитопения, мультилинейная дисплазия и избыточное количество бластов в КМ (медиана 7 %), то в группе 6, напротив, мутация гена *SF3B1* была изолированной или в комбинации с мутациями генов *TET2*, *DNMT3A* и сигнального пути JAK/STAT и сочеталась с нормальным или повышенным числом тромбоцитов, одно- или мультилинейной дисплазией и низким числом костномозговых бластов (медиана 2 %).

Отличительным признаком больных в группе 2 были мутации гена *TP53* и/или комплексный кариотип нередко в сочетании с панцитопенией, потребностью в частых трансфузиях и избытком бластных клеток.

Мутация гена *SRSF2* была доминирующей генетической aberrацией у больных групп 3 и 5. Частой находкой у них была трисомия хромосомы 8. В группе 3 дополнительно выявлялись мутации гена *TET2* и типичными были односторонняя цитопения (преимущественно анемия) и высокое абсолютное число моноцитов, а также мультилинейная дисплазия и избыток бластных клеток (медиана 8 %). В то же время у больных из группы 5 дополнительно обнаруживались мутации генов *ASXL1*, *RUNX1*, *IDH2* и *EZH2*, а частыми гематологическими находками были панцитопения, мультилинейная дисплазия и повышенное число бластных клеток (медиана 11 %).

Больные из группы 4 характеризовались мутацией гена *U2AF1* в сочетании с делецией *del(20q)* и поломками хромосомы 7, а также высокой трансфузионной зависимостью, мультилинейной дисплазией и избытком бластных клеток. И, наконец, в группе 7 характерным признаком были aberrантные гены, обнаруживаемые у больных ОМЛ (*DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *RUNX1*), и наибольшее число бластных клеток в КМ (15–18 %).

Вполне ожидаемым оказалось различие в общей выживаемости между группами: наилучшие показатели были у больных из групп 1 и 6, т. е. с мутацией гена *SF3B1*, наихудшие — у больных из группы 4. Интригующим моментом была попытка авторов спрогнозировать вероятность ответа на лечение, а именно на гипометилирующие препараты (ГМП) и аллоТГСК. Несмотря на отсутствие различий в выживаемости при назначении ГМП, возможно, по причине ретроспективного характера исследования, авторы отметили лучшие показатели у больных с мутациями гена *SF3B1*, с типичными для больных ОМЛ мутациями и без специфических генетических aberrаций. Эффективность аллоТГСК была худшей у больных с мутациями гена *TP53* и/или комплексным кариотипом и мутациями гена *U2AF1*.

РАЗДЕЛ 3

Лечение пациентов с МДС низкого риска

8. Каковы цели лечения пациентов с МДС низкого риска?

Лечение больных МДС низкого риска преследует несколько целей. Почему несколько? Раньше было проще, мы говорили о необходимости улучшить качество жизни путем коррекции цитопении и предупредить развитие осложнений, обусловленных как цитопенией, так и проводимым лечением. Это положение сохраняет свою актуальность и в настоящее время. Однако сейчас, когда мы владеем информацией о принципиальной роли молекулярно-генетических aberrаций в формировании клинко-гематологической картины и в сценарии дальнейшего течения МДС, я думаю, вполне уместно расширить цель лечения дополнительным тезисом, а именно о предупреждении прогрессирования заболевания путем назначения болезнь-модифицирующей терапии по результатам изучения биологического фенотипа и последующего его мониторинга.

Типичной гематологической находкой у больных МДС, как хорошо известно клиницистам, является анемия, для лечения которой вполне можно ограничиться переливаниями донорских эритроцитов. Но... давайте пощадим наших больных! Регулярные трансфузии влекут за собой большое число побочных эффектов, включая такое хорошо известное клиницистам осложнение, как перегрузка посттрансфузионным железом, со всеми вытекающими последствиями. Вот почему в арсенале гематолога есть, пусть и не столь большой, как нам бы хотелось, перечень опций для лечения больных МДС низкого риска с трансфузионной зависимостью. Это ЭПСП, леналидомид, ГМП и иммуносупрессивные препараты. Более того, в ближайшее время мы ожидаем появления целого ряда новых лекарственных средств, обладающих иным, нежели используемые в настоящее время препараты, механизмом действия. И первый на очереди — луспатерцепт.

9. В ряде случаев установление МДС низкого риска еще не означает немедленного начала лечения, т. е. допускается тактика «наблюдай и жди». Какие показания следует принимать во внимание для инициации коррекции цитопении и, в частности, анемии?

Если речь идет о больных МДС низкого риска с анемией, то основанием для инициации терапии является появление анемических жалоб: одышки, немотивированной слабости, сердцебиения, снижения физической активности. Данное положение можно сформулировать иначе, сделав акцент на снижении качества жизни. Несмотря на предложенные формулировки, я бы посоветовал практическим врачам все-таки индивидуализировать подход с обязательным учетом возраста, наличия сопутствующих заболеваний, вида трудовой деятельности и физической активности.

С другой стороны, не лишним будет напомнить, что отсроченное начало медикаментозной терапии, когда уже появляется потребность в трансфузиях донорских эритроцитов, нередко связано с высоким уровнем эндогенного эритропоэтина и, следовательно, минимальной вероятностью ответа на ЭПСП. Вот почему значительный интерес представляют, в частности, сообщения о назначении леналидомида больным МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5 еще до развития потребности в трансфузиях.

В качестве примера хочу привести сообщение E. Oliva и соавт., которые показали, что у больных МДС с del(5q) и анемией, еще не требующей коррекции переливаниями донорских эритроцитов, назначение леналидомида в суточной дозе 5 мг сопровождалось увеличением периода до первой трансфузии, повышением концентрации гемоглобина, цитогенетическим ответом у 70 % больных и при этом не сопровождалось увеличением риска прогрессирования заболевания [Oliva E, Laussek M, Spiriti V, et al. Early lenalidomide treatment for low and intermediate-1 International Prognostic Scoring System risk myelodysplastic syndromes with del(5q) before transfusion dependence. Cancer Med. 2015;4(12):1789–97]. Эффективность леналидомида, назначаемого больным МДС с del(5q) при гемоглобине менее 120 г/л и без потребности в трансфузиях донорских эритроцитов, была подтверждена результатами промежуточного анализа многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования Sintra-REV [Cadenas F, Lumberras E, Xicoy B, et al. Phase 3 study of lenalidomide vs placebo in non-transfusion dependent low risk del(5q) MDS patients – interim analysis of the European Sintra-REV trial. Blood. 2020;136(Suppl 1):28–9]. Эти данные я привожу не как руководство к действию, т. к. официальной регистрации для назначения леналидомида больным без трансфузионной зависимости нет. Мне бы хотелось еще раз подчеркнуть необходимость взвешенного подхода при решении вопроса о сроках начала медикаментозной терапии, и в первую очередь ЭПСП.

Относительно случаев МДС с изолированной тромбоцитопенией, то это прежде всего вопрос качества дифференциальной диагностики, т. к. с возрастом помимо МДС увеличивается и заболеваемость первичной иммунной тромбоцитопенией. Кроме того, следует помнить, что тромбоцитопения в большинстве случаев является морфологической находкой при избыточном содержании бластных клеток в КМ. Если по результатам комплексного обследования доказан вариант МДС низкого риска, то в случае кровоточивости и/или при уровне тромбоцитов не более $20 \times 10^9/\text{л}$ я бы подумал о даназоле.

10. Почему так важно снизить частоту или полностью отказаться от трансфузий донорских эритроцитов для обеспечения успешной коррекции анемии у пациентов с МДС низкого риска?

Данная проблема является продолжением темы, поднятой в предыдущих вопросах. И я считаю это вполне оправданным. Анемия — наиболее частая

гематологическая находка при МДС низкого риска: она обнаруживается практически у 90 % больных, средний возраст которых составляет 70 лет. Мы уже обсуждали негативные стороны трансфузионной терапии, повторяться нет смысла. Только хочу еще раз мотивировать гематологов на раннее начало медикаментозной коррекции анемии. Эффективная медикаментозная терапия анемии, т. е. снижение зависимости от трансфузий или полный отказ от них, — залог увеличения периода до прогрессирования, снижения риска смерти и улучшения показателей общей выживаемости. Думаю, этим все сказано.

11. Какие исследования необходимо выполнить перед началом медикаментозной коррекции анемии у пациентов с МДС низкого риска?

Если бы мы с Вами, Евгений Александрович, находились в зрительской аудитории, то я бы переадресовал вопрос аудитории, и абсолютно уверен, что большинство гематологов ответили бы, сославшись на национальные клинические рекомендации, в которых четко прописан алгоритм обследования больных МДС. Мне остается лишь напомнить читателям, что перед началом терапии необходимо быть уверенным в правильности диагноза. Если диспластические изменения в клетках КМ вторичны по отношению к другому заболеванию, то лечить надо основную причину. При указании на МДС в анамнезе необходимо еще раз убедиться, что увеличение частоты трансфузий не связано с прогрессированием заболевания. Должно быть выполнено цитогенетическое исследование для исключения или, напротив, подтверждения делеции del(5q). Необходимо провести трепанобиопсию для оценки клеточности костномозгового кроветворения.

12. Где Вы видите место ЭПСП в лечении пациентов с МДС низкого риска? Существуют ли возможности для прогноза эффективности ЭПСП? Каковы частота, длительность ответа?

ЭПСП на данный момент, несомненно, являются первой линией терапии МДС низкого риска, за исключением только ситуаций, характеризующихся гипоплазией КМ, т. е. когда практически нет клеточного субстрата для лекарственного воздействия. Даже при верификации варианта с изолированной del(5q) вполне оправданным представляется начать лечение с ЭПСП, а в случае их неэффективности — перевести больного на прием леналидомида.

Принципиальным, на мой взгляд, является не столько решение вопроса о назначении ЭПСП, сколько проблема сроков начала лечения и прогнозирования эффективности. Частота ответа на ЭПСП, по данным разных авторов, варьирует от 40 до 60 %, а следовательно, снижение потребности в трансфузиях донорских эритроцитов можно ожидать приблизительно у каждого второго больного!

Мы уже обсуждали преимущество раннего назначения ЭПСП. По данным S. Park и соавт., оптимальным считается срок до 6 мес. после диагностики МДС

[Park S, Kelaidi C, Sapena R, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk Res.* 2010;34(11):1430–6]. Именно такой подход обеспечивает большую вероятность увеличения периода до первой трансфузии донорских эритроцитов. Если Вы, Евгений Александрович, позволите, то здесь я бы хотел буквально на одно предложение отойти от темы вопроса и акцентировать внимание читателей на том, что тезис об эффективности раннего начала специфической терапии распространяется и на другие лечебные опции, включая ГМП.

Что касается предикторов эффективности ЭПСП, то классическими показателями остаются уровень эндогенного эритропоэтина, определение которого является обязательным элементом обследования больных МДС низкого риска, и степень зависимости от трансфузий. В силе остается и положение о том, что чем ниже уровень эндогенного эритропоэтина (< 500 МЕ/л), тем больше вероятность эритроцитарного ответа.

Разбирая проблему лечения больных МДС низкого риска, естественно, возникает вопрос, почему эффективность ЭПСП ограничена отдельными случаями, а длительность ответа находится в диапазоне от 18 до 24 мес.? Позвольте предложить несколько объяснений данного феномена. Во-первых, нельзя исключить влияние биологического фенотипа заболевания. Так, Н. Hanamoto и соавт. связывают низкую эффективность дарбэпоэтина с обнаружением мутации гена *ASXL1* [Hanamoto H, Morita Y, Ichikawa M, et al. *ASXL1* mutations predict a poor response to darbepoetin alfa in anemic patients with low-risk MDS: a multicenter, phase II study. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):28–9]. В качестве дополнительного примера, не имеющего непосредственного отношения к ЭПСП, но подчеркивающего важность молекулярно-генетических aberrаций, позвольте привести данные о том, что мутации гена *SRSF2* служат одним из предикторов, коррелирующих с эффективностью ромиплостима у больных МДС низкого риска [Kubasch A, Giagounidis A, Metzgeroth G, et al. A molecular-based response prediction model to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and severe thrombocytopenia. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):44–5]. Нельзя забывать и тот факт, что под маской внешне благоприятного варианта IPSS-R могут скрываться мутации генов *ASXL1*, *RUNX1*, *ETV6*, *EZH2* и *TP53*, качественно изменяющие биологию заболевания. Вероятно, именно этим можно объяснить эффективность ГМП у ряда пациентов с МДС низкого риска, не ответивших на ЭПСП.

С другой стороны, отсутствие или потеря ответа на ЭПСП дают основание предположить участие других механизмов в формировании неэффективного эритропоэза. Вероятно, этим объясняется клиническая активность в изучении эффективности целого ряда новых лекарственных препаратов, для которых мишенью служат трансформирующий фактор роста β (TGF- β), теломеразы и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). Не исключено, что частота и длительность эритроцитарного ответа могут быть значительно увеличены при назначении комбинации препаратов с разной точкой приложения.

13. Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, как Вы относитесь к дополнительному назначению Г-КСФ пациентам с МДС низкого риска при отсутствии достаточного ответа (гематологического улучшения) на терапию ЭПСП?

Собственного опыта совместного применения ЭПСП и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) у меня нет.

В литературе регулярно обсуждается вопрос об эффективности данной комбинации у больных МДС-КС. Но... лично я ожидаю регистрации луспатерцепта в Российской Федерации и результатов продолжающихся клинических исследований по изучению эффективности и безопасности таких препаратов, как иметелстат и роксадустат.

Во-вторых, не имея надлежащей информации о мутационном статусе целого ряда генов, обнаружение которых свидетельствует о нестабильности генома и «готовности» МДС к дальнейшему прогрессированию, я бы воздержался от назначения Г-КСФ. В этой ситуации, т. е. при отсутствии ожидаемого ответа, я бы посоветовал практическим врачам пересчитать дозу вводимого препарата еще раз, скорректировать частоту введения в соответствии с существующими рекомендациями и восстановить показатели железа, если имеется его функциональный дефицит.

14. Сохраняет ли свои позиции леналидомид в лечении МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5?

Ответ однозначный — да. Хотел бы еще раз напомнить читателям, что леналидомид зарегистрирован для лечения трансфузионно-зависимых больных МДС низкого или промежуточного-1 IPSS-риска с делецией *del(5q)* при наличии или отсутствии других цитогенетических aberrаций. Схема лечения простая: 10 мг внутрь однократно в сутки в течение 21 дня каждые 28 дней. Доза корректируется в соответствии с показателями периферической крови.

В то же время, на мой взгляд, достаточно интересными представляются данные, позволяющие предположить способность леналидомида восстанавливать чувствительность к ЭПСП у больных МДС низкого риска без *del(5q)*, которые не ответили на ЭПСП или у которых уровень эндогенного эритропоэтина составляет 500 МЕ/л и более [List A, Sun Z, Verma A, et al. Combined treatment with lenalidomide (LEN) and epoetin alfa is superior to lenalidomide alone in patients with erythropoietin (Epo)-refractory, lower risk non-deletion 5q myelodysplastic syndrome: results of the E2905 intergroup study-an ECOG-ACRIN cancer research group study. *Blood.* 2016;128(Suppl 1):223]. Назначение комбинации препаратов увеличивает частоту эритроцитарного ответа более чем в 2 раза по сравнению с монотерапией леналидомидом — 28,3 и 11,5 % соответственно. Однако следует помнить, что официальной регистрации леналидомида для лечения больных МДС низкого риска без *del(5q)* нет.

РАЗДЕЛ 4**Место гипометилирующих препаратов в лечении пациентов с МДС низкого риска****15. Каково место ГМП в лечении пациентов с МДС низкого риска, на Ваш взгляд?**

Лечение пациентов с заболеваниями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей направлено на достижение наилучшего ответа и/или преодоление резистентности к стандартно назначаемым в первой линии терапии лекарственным препаратам. Иначе говоря, построено по принципу последовательной смены одной лечебной опции другой. Это в полной мере относится и к больным МДС, в т. ч. низкого риска.

В большинстве руководств в случае неудачи или потери ответа на ЭПСП либо леналидомид вторая линия терапии представлена преимущественно ГМП: 5-азациитидином и децитабином. Почему? Во-первых, эпигенетический феномен гиперметилирования ДНК имеет место не только при избыточном количестве бластных клеток, но и при отсутствии таковых. Во-вторых, как уже говорилось ранее, мы вправе ожидать у ряда больных или исходного, т. е. в дебюте заболевания, неблагоприятного генотипа, или появления прогностически неблагоприятных мутаций по мере увеличения длительности заболевания. «Готовность» МДС к дальнейшей эволюции на фоне изменения биологического фенотипа нередко проявляется повышением потребности в переливаниях донорских эритроцитов без соответствующего нарастания числа бластных клеток в КМ.

Итак, возвращаясь к сути вопроса. ГМП целесообразно рассматривать в качестве второй линии терапии. Обратите внимание, Евгений Александрович, я не даю на читателей, я оперирую рекомендациями. Я помню о больных с гипопластическим вариантом МДС. Я понимаю, что кто-то предпочтет переливания препаратов крови в сочетании с хелаторами железа и, возможно, будет прав, т. к. в ряде случаев можно ожидать значительного снижения частоты трансфузий. Я также уверен, что часть больных будет включена в клинические исследования. Немаловажным условием при выборе ГМП в качестве второй линии терапии служит и объективная оценка гериатрического статуса, если речь идет о пожилых больных. И еще я бы хотел добавить, что достижение эритроцитарного ответа, включая отсутствие потребности в донорских эритроцитах, не означает излечения. ГМП не обладают способностью подавлять клональную эволюцию.

16. Какова эффективность ГМП у пациентов с МДС низкого риска? Существуют ли предикторы эффективности ГМП?

ГМП эффективны у 30–40 % больных МДС низкого риска. По результатам метаанализа при назначении 5-азациитидина независимость от трансфузий и клиническое улучшение имели место у 39 и 80 % больных

МДС низкого риска соответственно [Komrokji R, Swern A, Grinblatt D, et al. Azacitidine in lower-risk myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of data from prospective studies. *Oncologist*. 2018;23(2):159–70].

Так же, как и при выборе любого другого вида терапии, назначению ГМП должно предшествовать прогнозирование вероятности ответа. И здесь на помощь опять приходят результаты молекулярно-генетического исследования. Если ранее приходилось оперировать только мутацией гена *TET2*, то в настоящее время высокоинформативным предиктором эффективности ГМП рассматривается мутация гена *TET2* в сочетании с диким типом гена *ASXL1*. Напротив, обнаружение мутаций генов *TP53* и *EZH2* сопряжено с существенным ухудшением показателей выживаемости. Однако в случае низкой аллельной нагрузки гена *TP53* вполне можно ожидать лучших показателей.

Понимая, что не во всех случаях представляется возможным выполнять молекулярно-генетические исследования, можно ориентироваться на достаточно простые клинические показатели. Это длительность терапии: число курсов должно быть не менее 6. Другой предиктор — снижение частоты трансфузий после первых курсов.

17. Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, не могли бы представить оптимальные дозы (схемы) ГМП для лечения пациентов с МДС низкого риска?

Встречающиеся в литературе схемы, используемые для лечения больных МДС низкого риска, различаются преимущественно по числу дней назначения препарата. Какую выбрать?

Для корректного решения этого вопроса предлагаю опять обратиться к метаанализу, правда, другому, нежели вышеупомянутый, результатов проспективных исследований [Wan Z, Han B. High-dose regimens of hypomethylating agents promote transfusion independence in IPSS lower-risk myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of prospective studies. *Aging*. 2021;13(8):11120–34]. Было установлено непосредственное влияние длительности курса и дозы вводимого препарата на эффективность лечения. Частота достижения независимости от переливаний донорских эритроцитов, зарегистрированная у 60,9 % больных, была наилучшей при назначении 5-азациитидина по хорошо знакомой гематологам стандартной схеме: 75 мг/м² в течение 7 последовательных дней. Эффективность децитабина, вводимого по 20 мг/м² в течение 5 дней, была несколько ниже и составила 52,5 %. Сравнительного анализа эффективности двух схем не проводилось, но примечателен факт снижения частоты ответа по мере уменьшения дозы и числа дней введения препаратов.

Таким образом, ответ на поставленный вопрос может быть достаточно лаконичным: зарегистрированные протоколы — наилучшие схемы для лечения больных МДС низкого риска.

Что касается выбора конкретного препарата, то ввиду отсутствия сравнительного исследования и учитывая выраженную гетерогенность популяции больных МДС низкого риска, следует принять за

правило клиническую идентичность 5-азацитина и децитабина. Иными словами, выбор одного из двух ГМП остается за лечащим врачом и обосновывается наличием препарата и соответствующим опытом.

Лечебный потенциал ГМП может оказаться недостаточным в случае обнаружения прогностически неблагоприятных цитогенетических поломок и/или генетических аберраций даже при отсутствии избытка бластных клеток. В этой ситуации оправданным представляется назначение дополнительных препаратов, например венетоклакса. Однако, поскольку клинические исследования по оценке эффективности и токсичности данных схем у больных МДС еще продолжаются и, следовательно, нет официальной регистрации, то подобные случаи служат основанием для обсуждения тактики лечения с гематологами федеральных центров.

18. Есть ли место для аллоТГСК в алгоритме лечения пациентов с МДС низкого риска?

Вроде бы и вопрос несложный, и можно дать категоричный отрицательный ответ, но думаю, не все так однозначно, несмотря на хорошо известные выводы группы авторов под руководством С. Cutler о том, что отсроченное выполнение аллоТГСК больным МДС низкого риска сопряжено с увеличением выживаемости [Cutler C, Lee J, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. 2004;104(2):579–85].

В ходе нашей беседы, Евгений Александрович, мы постоянно возвращаемся к молекулярно-генетическому фенотипу заболевания. Думаю, вопрос о целесообразности проведения аллоТГСК больным без избытка бластных клеток, у которых нет или наблюдается потеря ответа на специфическое лечение, должен быть мотивирован, в т. ч. и по результатам изучения мутационного статуса отдельных генов. Усиление тяжести тромбоцитопении, сохраняющаяся зависимость от трансфузий донорских эритроцитов, неэффективность ГМП на фоне неблагоприятного генотипа или клональной эволюции — прямые показания для того, чтобы больного МДС низкого риска рассматривать как потенциального кандидата на аллоТГСК.

РАЗДЕЛ 5

Луспатерцепт в лечении пациентов с МДС низкого риска

19. Как поступать в ситуациях, когда при МДС низкого риска ЭПСП, ГМП и/или леналидомид, так или иначе, оказались неэффективными? Есть ли другие лечебные подходы помимо трансфузии донорских эритроцитов в комбинации с хелаторами железа?

Неэффективность ЭПСП, как мы уже обсуждали, — основание для контрольного обследования, возможно, с повторным молекулярно-генетическим

исследованием для исключения прогрессирования заболевания.

Стабильное состояние кроветворения, нет увеличения количества бластных клеток, не выявлено новых генетических аберраций. Что выбрать? К сожалению, список терапевтических опций ограничен леналидомидом и ГМП. Но если вспомнить об отсутствии регистрации леналидомида для случаев без делеции del(5q), то окажется, что в арсенале гематолога присутствуют всего два препарата: 5-азацидин и децитабин. А если и они неэффективны? Остаются переливания донорских эритроцитов и прием хелаторов железа. Вместе с тем ожидается, что арсенал лекарственных опций для лечения больных МДС низкого риска может пополниться новым препаратом для коррекции анемии. Речь идет о луспатерцепте.

20. Что собой представляет луспатерцепт?

Если представить схематично, то луспатерцепт — это «ловушки» рецепторов активина II типа, которые являются частью суперсемейства TGF-β. Блокирование рецепторов активина приводит к подавлению белков SMAD, что, в свою очередь, обеспечивает восстановление эффективного эритропоэза.

С практической точки зрения, думаю, важнее, не вдаваясь в нюансы сигнальных путей, понять, что ЭПСП и луспатерцепт работают на разных этапах эритропоэза. Если эффективность первых обусловлена воздействием на ранние стадии, то луспатерцепт обеспечивает нормализацию поздней стадии эритропоэза. Этим, в частности, объясняется интерес к возможному комбинированию ЭПСП с луспатерцептом.

21. Какие исследования послужили основанием для регистрации луспатерцепта в лечении пациентов с МДС?

Эффективность луспатерцепта первоначально была продемонстрирована в клиническом исследовании II фазы с одной группой RACE-MDS. В этом исследовании была выявлена высокая частота ответа у больных МДС-КС и с мутацией гена *SF3B1*. В последующем было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы MEDALIST, в которое включались больные МДС низкого риска с рефрактерностью или прогнозируемой неэффективностью ЭПСП по уровню эндогенного эритропоэтина. Независимость от трансфузий в течение 8 нед. (первичная цель исследования) была 38 % в группе исследуемого препарата vs 13 % в группе плацебо. Медиана длительности ответа при назначении луспатерцепта составила 31 нед.

22. По каким показаниям луспатерцепт будет зарегистрирован?

Ожидается, что луспатерцепт будет зарегистрирован для взрослых больных МДС очень низкого, низ-

кого и промежуточного риска по IPSS-R с кольцевыми сидеробластами и трансфузионно-зависимой анемией, у которых был получен неудовлетворительный ответ на лечение или которые не соответствуют критериям назначения ЭПСП.

Необходимо подчеркнуть, что эффективность луспатерцепта после предшествующего лечения леналидомидом и ГМП не изучалась.

Таким образом, можно констатировать, что луспатерцепт — вторая после ЭПСП линия терапии для больных МДС-КС. Второе показание для назначения препарата — талассемия.

Давайте согласимся, что это отрадный факт, который вселяет надежду на улучшение качества жизни больных МДС.

23. Не могу не задать последний вопрос.

Все мы живем в сложное время пандемии коронавирусной инфекции. Что Вы скажете о COVID-19 в связи с МДС?

Обследование и лечение больных МДС должно проводиться по общим для пациентов с заболеваниями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей принципам. Несмотря на сложившуюся эпидемиологическую ситуацию, диагноз должен быть сформулирован корректно, прогноз определен по шкале IPSS-R, тактика лечения выбрана в соответствии со статусом болезни и соматического состояния больного, но при необходимости — адаптирована к конкретной клинико-гематологической ситуации, а именно к возможному наличию коронавирусной инфекции.

Снижение риска вирусной инфекции возможно при переводе больных на амбулаторное лечение. Несомненно, с этой точки зрения удобными представляются прием леналидомида, инъекции ЭПСП или подкожное введение ГМП в домашних условиях, т. е. когда отработана схема, минимальна вероятность серьезных осложнений и нет потребности в трансфузиях. С целью снизить частоту посещений лечебных учреждений (например, для переливания донорских эритроцитов) можно воспользоваться рекомендациями экспертов, согласно которым концентрация гемоглобина 75 г/л может быть использована в качестве пограничного показателя к трансфузиям. Обязательным условием при этом должно быть отсутствие ухудшения функций жизненно важных органов [Tanasijevic A, Revette A, Klepin H, et al. Consensus minimum hemoglobin level above which patients with myelodysplastic syndromes can safely forgo transfusions. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(12):2900–4].

При необходимости начала интенсивной терапии предпочтение следует отдавать ГМП и воспользоваться Г-КСФ для снижения тяжести и длительности нейтропении [Paul S, Rausch C, Jain N, et al. Treating leukemia in the time of COVID-19. *Acta Haematol*. 2021;144(2):132–45]. Вопрос о сроках проведения аллотГСК и режиме предтрансплантационной подготовки должен быть решен специалистами трансплантационного центра.

Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, спасибо огромное за Ваше интервью! До новых встреч!

