

ИНТЕРВЬЮ

INTERVIEWS



Миелодиспластические синдромы

*Интервью с д-ром мед. наук С.В. Грицаевым**

* Руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

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

Myelodysplastic Syndromes

*Interview with SV Gritsaev, MD, PhD**

* Head of Republican Center of Bone Marrow Transplantation, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

Interviewer: Prof. EA Osmanov, MD, PhD

- 1. Глубокоуважаемый Сергей Васильевич, позвольте начать Ваше интервью с простого на первый взгляд вопроса — определения болезни. Ваше определение будет распространяться на «миелодиспластический синдром» или «миелодиспластические синдромы, объединенные в пределах одного клонального заболевания»? Как правильно?**

Уважаемый Евгений Александрович, заданный вопрос представляется очень актуальным. Мы с Вами

хорошо знаем, что МДС — крайне гетерогенная группа миелоидных опухолей. Течение заболевания даже в рамках одного и того же морфологического варианта может резко различаться. Мы понимаем, что в основе этого лежит выраженная вариабельность биологического фенотипа клеток патологического клона, а может быть, и нескольких клонов и/или субклонов. И, конечно, правильно говорить «миелодиспластические синдромы». Но на данном этапе развития гематологии я все-таки предпочитаю термин «миелодиспластический синдром». Другое дело, что и «синдром» в названии болезни не совсем удачный термин. Думаю, что

проблемы с формулировкой диагноза будут решаться по мере расшифровки патогенетических механизмов развития заболевания, выделения принципиальных молекулярно-генетических повреждений и разработки таргетных препаратов, воздействующих на них, что позволит в конечном счете формировать самостоятельные варианты новых миелоидных неоплазий.

Что же касается определения, то оно остается прежним. Миелодиспластический синдром (МДС) — это клональное заболевание, характеризующееся неэффективным гемопоэзом, дисплазией клеток костного мозга и риском прогрессирования с трансформацией в острый лейкоз.

2. Что служит основанием для установления диагноза МДС? Каковы минимальные диагностические критерии?

Диагностика МДС требует прежде всего комплексного обследования. В большинстве случаев МДС — это диагноз исключения. И речь идет не только о вариантах без избытка бластных клеток. Даже в тех случаях, когда количество костномозговых миелобластов превышает 5 %, необходимо провести дифференциальный диагноз с целым рядом миелоидных неоплазий, имеющих сходную морфологическую картину.

Для меня очень важным моментом является подсчет процентного содержания клеток с признаками дисплазии в каждом отдельном миелоидном ростке. Значимое превышение уровня 10 % при совокупности с другими признаками — весомый довод в пользу верификации МДС.

Обязательные элементы обследования — гистологическое и цитогенетическое исследования. Немаловажным фактором является возраст и пол больного. Цитопения у мужчин старшей возрастной группы при отсутствии данных за онкологическое заболевание служит основанием заподозрить МДС.

Наряду с «классическими» существует множество вариантов без четкого соответствия стандартным критериям. Речь идет о случаях МДС с фиброзом, гипопластических вариантах, МДС с парциальной красноклеточной аплазией или с минорным ПНГ-клоном, а также о сочетании МДС с аутоиммунными заболеваниями. Диагностика подобных состояний требует значительного усилия, терпения и мастерства. Однако еще большие трудности возникают при верификации таких болезненных состояний, как идиопатическая цитопения неустановленного значения (ICUS) и идиопатическая дисплазия неустановленного значения (IDUS). К сожалению, данные состояния не нашли отражения в классификации ВОЗ. Это затрудняет адекватную интерпретацию соответствующих находок, хотя известно, что в некоторых случаях при динамическом наблюдении отмечается трансформация в отчетливый МДС.

3. Не могли бы Вы сказать несколько слов об МДС *de novo* и вторичных?

Вторичный МДС — это МДС, возникновение и развитие которого связаны с мутагенным воздействием ранее назначенной лучевой и/или химиотерапии.

Вы помните, Евгений Александрович, что в первой редакции классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 2001 г. рекомендовалось выделять два варианта вторичных острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и МДС? Первый вариант был обусловлен применением алкилирующих препаратов и/или лучевой терапии, а второй — ингибиторов топоизомеразы-II. Интересно, что каждый вариант характеризовался определенными клинико-лабораторными показателями. Так, в случае предполагаемой роли алкилирующих препаратов и/или лучевой терапии вторичные неоплазии диагностировались через 4–7 лет. Типичными для них были аберрации хромосом 5 и 7, а также неблагоприятный прогноз. Напротив, медиана времени до возникновения вторичных миелоидных неоплазий после назначения ингибиторов топоизомеразы-II была короткой и составляла 2–3 года. Более частыми находками у этих больных были сбалансированные транслокации с вовлечением 11q23 и 21q22 (в случае диагностики вторичного ОМЛ).

В последующих редакциях классификации ВОЗ выделение отдельных категорий вторичных МДС и ОМЛ, сопряженных с конкретными вариантами лечения, не рекомендовано. Это обусловлено возможным применением всех видов мутагенной терапии, что, естественно, затрудняет корректное выделение принципиального иницирующего фактора.

Прогноз вторичного МДС всегда рассматривается как неблагоприятный. Вместе с тем следует подчеркнуть, что в ряде исследований так и не удалось продемонстрировать прогностический потенциал шкалы IPSS-R в стратификации больных со вторичным МДС на группы риска.

У больных со вторичным МДС наиболее частой гистологической находкой является сниженная клеточность костного мозга, а при цитогенетическом исследовании нередко выявляется комплексный кариотип с повреждением значительного числа хромосом.

Лечение больных МДС обычно малоэффективно. В качестве «мостика» к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллoТГСК) часто назначается гипометилирующая терапия, обеспечивающая стабилизацию, а нередко и достижение ответа, достаточного для поиска потенциального донора гемопоэтических стволовых клеток.

В отличие от вторичного при МДС *de novo* не удается обнаружить причину его возникновения.

4. Насколько необходима стратификация больных МДС на группы риска после установления диагноза? Дело в том, что к настоящему времени существует несколько общепринятых международных прогностических систем, например IPSS, WPSS, IPSS-R, LR-PSS. Какой из перечисленных систем Вы отдаете предпочтение в реальной клинической практике и почему?

Определение прогностического варианта — обязательный шаг, следующий непосредственно после верификации диагноза МДС. Установление группы

риска и включение ее в формулировку диагноза позволяют существенно упростить представление о конкретном пациенте. Это очень важно, когда больной попадает в другое лечебное учреждение и/или к другому гематологу, а также при проведении клинических исследований. Более того, знание варианта прогноза дает основание лечащему врачу обосновать выбор интенсивности лечебного пособия, включая такой важный момент, как определение сроков выполнения аллотГСК.

В клинической практике я отдаю предпочтение новой модификации шкалы IPSS — IPSS-R. Ее отличительной особенностью является не только возможность манипулировать большим числом цитогенетических aberrаций (кстати, многие из которых являются достаточно редкой находкой у больных МДС). Данная шкала позволяет прогнозировать медиану общей выживаемости и вероятность трансформации в ОМЛ путем анализа степени тяжести цитопении, а не просто по факту констатации ее, как это принято в шкале IPSS. Так, практикующие гематологи хорошо знают, что низкий уровень тромбоцитов и, особенно, дальнейшее усугубление тромбоцитопении связаны с крайне неблагоприятным прогнозом. В свою очередь, включение степени тяжести анемии позволяет воспользоваться принципиальной находкой, которая в свое время стала основной в шкале WPSS, — влияние зависимости от трансфузий донорских эритроцитов на показатели общей выживаемости у больных МДС. Таким образом, неудивительно, что с помощью шкалы IPSS-R удастся выделить больных с высоким риском трансформации в ОМЛ из группы относительно благоприятного прогноза по шкале IPSS.

Вместе с тем следует отметить, что шкала IPSS-R не лишена недостатков. К сожалению, в ней не учитываются такие важные показатели, как возраст больного, его соматический статус и сопутствующие заболевания, клеточность костного мозга и наличие фиброза. Конечно, большим минусом всех шкал, используемых для определения прогноза у больных МДС, включая шкалу IPSS-R, является отсутствие в них указаний на молекулярно-генетические aberrации. Выраженную гетерогенность клинического течения и разную эффективность лечения в пределах отдельно взятого варианта МДС невозможно объяснить только изменениями показателей крови и хромосомными поломками, которые являются всего лишь суррогатными маркерами биологического фенотипа клеток патологического клона. Учитывая постепенное включение генетических aberrаций в классификацию ВОЗ (я имею в виду не только изолированную делецию длинного плеча хромосомы 5, но и мутацию гена *SF3B1* для диагностики варианта с кольцевыми сидеробластами), не исключаю, что следующая редакция шкалы IPSS будет дополнена мутациями отдельных генов.

В заключение ответа на вопрос о значении стратификации больных МДС на группы риска я бы хотел подчеркнуть один важный факт. К сожалению, ни одна из существующих в настоящее время международных прогностических шкал не позволяет в самостоятельном формате прогнозировать вероятность ответа на выбранную терапию.

5. Из Вашего предыдущего ответа вытекает следующий вопрос. Действительно ли существует потребность в прогнозировании эффективности отдельных видов терапии при МДС?

Да! Прогнозирование ответа — обязательный элемент алгоритма лечения больных МДС. Но прежде чем рассчитывать вероятность достижения ответа, необходимо сформулировать цель лечения конкретного больного.

Цель лечения молодых пациентов — выздоровление. То есть для них в качестве основной лечебной опции рассматривается аллотГСК и уже на ранних сроках решается вопрос о потенциальных донорах гемопоэтических стволовых клеток. При МДС низкого риска срок проведения трансплантации может быть отложен до прогрессирования болезни или нарастания степени тяжести цитопении. Однако в этом случае особое значение приобретает клиничко-лабораторный мониторинг, задачей которого является не только оценка эффективности терапии, но и регулярная оценка прогностического варианта. И я бы хотел еще раз подчеркнуть, что в этой ситуации значимый приоритет имеет прогностическая шкала IPSS-R, которая учитывает степень тяжести цитопении независимо от наличия или отсутствия дополнительных хромосомных aberrаций и числа бластных клеток в костном мозге.

Целью лечения пациентов старшей возрастной группы является повышение качества жизни и контроль над болезнью. В качестве основных задач рассматривается снижение потребности в трансфузиях компонентов крови и уменьшение числа бластных клеток в случае их избыточного количества.

Совокупный анализ варианта по классификации ВОЗ, варианта по шкале IPSS-R, сформулированной цели лечения и предпочтений больного и/или его родственников позволяет остановиться на одном из трех возможных видов лечебного пособия. Это тактика «наблюдай и жди», терапия низкой интенсивности и терапия высокой интенсивности.

Только после этого следует приступать уже к прогнозированию эффективности возможных видов терапии в рамках лечебного пособия выбранной интенсивности. Одновременно необходимо рассмотреть возможные риски развития токсических осложнений и способы их предупреждения и/или коррекции.

Последствием неадекватной первой линии терапии обычно бывает низкая эффективность последующих линий, а также достаточно быстрое накопление избыточного количества железа в организме вследствие сохраняющейся потребности в трансфузиях донорских эритроцитов.

Так, принципиальным условием ответа на эритропоэстимулирующие препараты (ЭПСП) является уровень эндогенного эритропоэтина. Иммуносупрессивные препараты будут более эффективными у молодых больных с пониженной клеточностью костного мозга и отсутствием в нем избытка бластных клеток. Большая вероятность гематологического и цитогенетического ответов на прием леналидомида констатируется у больных с изолированной делецией

длинного плеча хромосомы 5 и без избытка бластных клеток в костномозговом пунктате. Если же говорить о пациентах с высоким риском, то ответ на гипометилирующие препараты, и в частности на 5-азациитидин, значимо выше при их назначении в первой линии, нежели после предшествующих курсов малых доз цитарабина или стандартной индукционной химиотерапии ОМЛ.

Таким образом, выбору первой линии терапии должно предшествовать комплексное обследование, включающее не только стандартные морфологические, гистологические и цитогенетические методы исследования, но и биохимические.

Тут же следует отметить, что важно не только прогнозировать возможную эффективность выбранного вида терапии. Необходимо учитывать и такой важный фактор, как оптимальная длительность лечения до решения вопроса о его эффективности или отсутствии ответа. Так, сохраняющаяся потребность в трансфузиях донорских эритроцитов при отсутствии повышения уровня гемоглобина на 10–20 г/л в течение 8–16 нед. служит основанием для констатации факта неэффективности ЭПСР и их отмены. Эффективность иммуносупрессивной терапии следует оценивать не ранее чем через 6 мес. после ее инициации. Оптимальная длительность лечения до оценки эффективности 5-азациитидина составляет не менее 6–9 курсов при отсутствии в этот период явного прогрессирования МДС.

6. Вы неоднократно упоминали эритропоэстимулирующие препараты при МДС. Насколько Вы считаете оправданным назначение ЭПСР всем больным МДС низкого риска с анемией в первой линии терапии?

Я отвечу односложно: оправданно, но с отдельными оговорками.

Для эффективности ЭПСР прежде всего необходим клеточный субстрат, на который они бы воздействовали. То есть требуется наличие эритроидных предшественников. Вот почему представляется нецелесообразным назначение этой группы лекарственных средств для лечения больных с гипопластическим МДС на первых этапах. Как показывает собственный опыт, оправданным представляется подключение ЭПСР на более поздних этапах иммуносупрессивной терапии, когда в костномозговом пунктате обнаруживаются ранние клетки эритроидного ростка.

Назначение ЭПСР оправданно на ранних этапах лечения МДС, когда только начинают появляться клинические симптомы анемии, еще нет зависимости от трансфузий эритроцитов, а уровень гемоглобина 100 г/л или чуть ниже.

Много споров относительно допустимого уровня эндогенного эритропоэтина. Следует отметить, что появившиеся в последнее время публикации свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии ЭПСР в тех случаях, когда уровень эндогенного эритропоэтина ниже 100–200 ед./л. На мой взгляд, это более оправданно, нежели рассматривать по-

граничным уровень в 500 ед./л. Дело в том, что в последнем случае предполагается дополнительное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при неэффективности монотерапии ЭПСР. В своей практике я никогда не прибегаю к такой комбинации. Высокая потребность в трансфузиях донорских эритроцитов в большинстве случаев свидетельствует о значительных изменениях в биологическом фенотипе клеток патологического клона и о высокой вероятности лейкозной трансформации. В этой ситуации нельзя исключить вероятность дополнительной стимуляции бластных клеток при назначении Г-КСФ.

Считаю также оправданным первоочередное назначение ЭПСР и больным МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5, особенно при наличии факторов, связанных с вероятностью ответа. Данный сценарий позволяет иметь в запасе высокоэффективную вторую линию терапии, что бывает крайне редкой ситуацией в лечении пациентов с МДС. Больные МДС с кольцевыми сидеробластами также не являются исключением, несмотря на низкую эффективность у них ЭПСР. Однако мы все надеемся на успешное завершение клинических исследований и регистрацию в ближайшее время таких препаратов, как луспатерсепт и сотатерсепт. Оба препарата являются ловушками для лигандов рецепторов активина II типа (activin receptor type II ligand traps), которые, согласно предварительным данным, продемонстрировали хорошую эффективность у больных МДС с кольцевыми сидеробластами и мутацией гена *SF3B1*.

Для того чтобы рассчитывать на эффект от назначения ЭПСР, кроме наличия условий, необходимых для реализации их терапевтического потенциала, целесообразна своевременная корректировка разовой дозы или кратности введения препарата. Не исключено также, что более эффективными могут быть пролонгированные ЭПСР, в частности дарбэпоэтин-α.

Многие гематологи опасаются назначать ЭПСР больным МДС по причине возможного развития тромбозомболических осложнений, прогрессирования заболевания и ухудшения показателей общей выживаемости. Иными словами, гематологи экстраполируют ситуацию с солидными опухолями на онкогематологических больных. Следует отметить, что в ряде исследований не было обнаружено увеличения риска развития тромбозов у больных МДС, хотя, по данным других авторов, незначительное увеличение частоты тромботических осложнений все же фиксируется у больных 70 лет и старше. Кроме того, не выявлено увеличения частоты лейкозной трансформации и ухудшения общей выживаемости при назначении ЭПСР. Напротив, достижение гематологического ответа сопряжено с улучшением выживаемости больных МДС.

Таким образом, перед назначением ЭПСР больным МДС необходимо тщательно анализировать анамнез на возможные тромбозомболические события в прошлом. После достижения гематологического ответа представляется оправданным титрование дозы ЭПСР путем ее снижения или увеличения интервала между введениями препарата. Следует также воздержаться от комбинации ЭПСР с леналидомидом по понятным причинам.

7. Какова Ваша тактика лечения больных МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5?

Хочу заметить, Евгений Александрович, что Ваш вопрос ставит меня в двоякое положение. С одной стороны, отечественные гематологи прекрасно осведомлены о лечебном потенциале леналидомида у больных МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5; а с другой — леналидомид не имеет официальной регистрации по данному показанию на территории РФ.

Было бы некорректно, если бы я сказал, что не обсуждаю с больными и гематологами такой опции, т. е. прием леналидомида с целью достичь полной трансфузионной независимости, тем более что большинство пациентов владеют информацией о препарате и его положительном эффекте. Вот почему я в обязательном порядке информирую больных о том, что ответ достигается не во всех случаях и длительность ответа может быть ограничена во времени. Более того, учитывая невозможность повсеместного исследования мутационного статуса гена *TP53*, я объясняю сложность прогнозирования и такого побочного эффекта, как риск прогрессирования заболевания на фоне иммуномодулирующей терапии.

У больных с изолированной *del(5q)* и зависимостью от переливаний донорских эритроцитов, так же как и во всех остальных случаях МДС низкого риска, выбор лечения я начинаю после определения уровня эндогенного эритропоэтина. Если уровень ниже 500 ед./мл, то предпочтение отдаю ЭПСП. При отсутствии или потере ответа вопрос о назначении леналидомида решается индивидуально с учетом возможности получения препарата. При этом хотел бы еще раз напомнить лечащим врачам следующие моменты. Эффективность препарата является дозозависимой, и оптимальная доза — 10 мг в день. Леналидомид назначается в течение 21 дня с последующим недельным перерывом, т. е. продолжительность курса составляет 28 дней. Негативным предиктором является тромбоцитопения, наличие или развитие которой служит основанием для удлинения межкурсового интервала и/или снижения суточной дозы, что отрицательно сказывается на результатах лечения. При неэффективности первых 4 курсов препарат может быть отменен из-за низкой вероятности ответа при продолжении лечения. Цитогенетический ответ не является обязательным условием гематологического, но его достижение сопряжено с большей вероятностью отказа в последующем от трансфузий донорских эритроцитов. При длительности цитогенетического и молекулярного ответов в течение 6 мес. и более можно рассмотреть вопрос об отмене терапии по причине вероятности сохранения длительного эффекта.

Не менее актуальной представляется проблема лечения больных МДС с изолированной *del(5q)* в случае потери ответа на леналидомид. Первое, что я рекомендую в подобной ситуации, — это повторное обследование с обязательным выполнением молекулярно-генетического исследования для исключения или подтверждения факта клональной эволюции, даже если нет нарастания количества костномозговых

бластных клеток. В качестве одной из возможных лечебных опций в настоящее время рассматриваются гипометилирующие препараты. Собственный опыт подтверждает возможность снижения трансфузионной зависимости при назначении 5-азациитидина по 75 мг/м² в течение 3 последовательных дней каждые 28 дней. Согласно данным литературы, достижение ответа сопряжено с улучшением общей выживаемости. Во всех остальных случаях необходимо обсудить целесообразность проведения аллотГГСК.

8. По всей вероятности, следует признать, что далеко не у всех больных МДС развивается ответ на ЭПСП, а при достижении гематологического улучшения оно нередко бывает кратковременным. Что делать в такой ситуации?

Вы задали очень непростой вопрос. Это сложная задача. Ее решение в каждом случае требует индивидуального рассмотрения.

Но прежде чем определять дальнейшую тактику лечения больных МДС, не ответивших или потерявших ответ на ЭПСП, я бы рекомендовал повторное комплексное обследование с целью определить статус болезни. В первую очередь необходимо исключить вероятность прогрессирования заболевания и тем самым пересмотреть показания к выполнению аллотГГСК, если больной является потенциальным кандидатом на данный вид терапии. Во-вторых, целесообразно оценить, насколько терапия ЭПСП была адекватной, т. е. соответствие дозы и кратности введения, а также длительности лечения по общепринятым схемам. Не исключено, что не было своевременного добавления препаратов железа при возникновении его функционального дефицита.

Существует несколько возможных опций для лечения больных, не ответивших или потерявших ответ на ЭПСП. Мы уже говорили о новых препаратах (луспартерсепт, сотатерсепт), но это отдаленная перспектива.

В реальной клинической практике наиболее оправданным представляется продолжение трансфузии эритроцитов с присоединением хелатора железа. При назначении деферазирокса (Эксиджад) я преследую прежде всего цель улучшить показатели периферической крови и снизить зависимость больного от трансфузий донорских эритроцитов. Данные литературы и собственный опыт свидетельствуют о возможности достижения такого эффекта. Несмотря на отсутствие предикторов гематологического улучшения при назначении деферазирокса, предполагается связь ответа со снижением уровня сывороточного ферритина. Своевременное назначение деферазирокса вследствие снижения интенсивности процессов свободнорадикального окисления уменьшает также риск развития тяжелых осложнений со стороны сердца. Возникновение последних считается одним из основных факторов ухудшения выживаемости больных МДС.

Нельзя забывать о побочных действиях деферазирокса, особенно когда речь идет о пожилых больных или больных с нарушением функции почек. Предполагается меньшая токсичность при использовании новой формулы деферазирокса — Джадену.

Другой возможный подход — это не отмена ЭПСП, а добавление нового лекарственного препарата, в частности того же самого деферазирокса. Однако недавно опубликованные данные не подтвердили ожидаемого увеличения частоты ответа.

Перспективным направлением является последовательное назначение леналидомида, а затем, в случае его неэффективности, 5-азациитидина.

Основанием для использования леналидомида у больных МДС низкого риска без делеции длинного плеча хромосомы 5 служат результаты проспективного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, при проведении которого трансфузионная независимость в течение 8 нед. и более была зарегистрирована приблизительно у 30 % больных. Следует признать, что назначение леналидомида больным МДС в нашей стране в настоящее время практически невозможно. Препарат не имеет официальной регистрации даже для лечения больных МДС низкого риска с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5 и трансфузионной зависимостью. В связи с этим более реальной опцией является назначение гипометилирующих препаратов.

Основанием для такого решения служат, в частности, результаты исследования, выполненного сотрудником нашего института И.И. Костромой. Гиперметилирование 1–5 генов обнаружено у большинства больных МДС низкого риска. Собственный небольшой опыт подтверждает возможность снижения зависимости от трансфузий эритроцитов при назначении гипометилирующих препаратов больным МДС низкого риска. При этом мы используем схему, аналогичную назначаемой в MD Anderson Cancer Center: стандартная разовая доза 5-азациитидина или децитабина, но в течение 3 дней каждые 28 дней.

9. Если у больного до начала лечения МДС имеются отчетливые симптомы анемии, что для Вас является основанием для начала трансфузий донорских эритроцитов?

Трансфузии донорских эритроцитов — традиционный метод коррекции анемии у больных МДС как из группы низкого, так и высокого риска.

Несмотря на то что длительный трансфузионный анамнез сопряжен с накоплением избыточного железа в организме, увеличением частоты тромботических осложнений и аллоиммунизацией, переливание донорских эритроцитов остается единственным и незаменимым методом быстрого повышения уровня гемоглобина и гематокрита и, соответственно, уменьшения клинических проявлений анемии и улучшения качества жизни.

При обдумывании ответа первое, что приходит в голову, — это уровень гемоглобина и возраст. Да, действительно, у больных старшей возрастной группы снижение гемоглобина может быть сопряжено с учащением приступов стенокардии и ухудшением сократительной функции миокарда со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но для этого не обязательно снижение гемоглобина ниже 70–80 г/л. Больной может предъявлять жалобы и при более

высоких цифрах. Да и у молодых больных, особенно ведущих активный образ жизни, значимое ухудшение ее качества может отмечаться при незначительном снижении концентрации гемоглобина.

Вот почему ни возраст, ни уровень гемоглобина не рассматриваются мной как основополагающие показания для инициации трансфузионной терапии в тех случаях, когда речь идет о больных, у которых концентрация гемоглобина находится в диапазоне 80–110 г/л. Основным критерием для определения показаний к переливаниям донорских эритроцитов является самочувствие пациента, переносимость привычных физических нагрузок и наличие сопутствующих заболеваний. Не думаю, что данный подход является оригинальным, тем более в настоящее время, когда отмечается тенденция к либерализации показаний к трансфузиям донорских эритроцитов.

Хотелось бы добавить, что, выбрав один из вариантов медикаментозной коррекции анемии у больных МДС низкого риска (эритропоэзстимулирующие, иммуносупрессивные или гипометилирующие препараты, леналидомид), следует продолжить трансфузионную терапию в отработанном режиме на период до наступления ожидаемого гематологического и клинического улучшения, длительность которого может достигать нескольких месяцев.

10. Используете ли Вы при тромбоцитопении в своей клинической практике агонисты рецептора тромбопоэтина? Насколько это зависит от характера тромбоцитопении?

Прежде чем ответить на поставленный вопрос, я бы хотел подчеркнуть, что не встречал в своей практике больных МДС с изолированной тромбоцитопенией при нормальных значениях других показателей крови и отсутствии повышенного числа бластных клеток в костном мозге.

Хорошо известно, что МДС, особенно из группы низкого риска с количеством костномозговых бластных клеток менее 5 % и нормальным кариотипом, — диагноз исключения. А если ориентироваться только на наличие диспластических нарушений, то существует слишком большой перечень заболеваний, сопровождающихся изменениями в морфологической структуре клеток костного мозга. В связи с этим, прежде чем верифицировать МДС с одно- или мультилинейной дисплазией, необходимо провести детальное комплексное обследование для исключения другой, нежели МДС, причины изолированной тромбоцитопении.

Тем не менее в январском номере журнала «International Journal of Hematology» за 2017 г. группой американских гематологов приведены клинико-лабораторные показатели 50 больных МДС с изолированной тромбоцитопенией в дебюте заболевания.

Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) обнаруживается приблизительно у 60 % больных МДС и по преимуществу является лабораторной находкой в случаях с избытком бластных клеток и неблагоприятным прогностическим вариантом. В связи с этим при повышенном числе бластных клеток в костном мозге коррекция тромбоцитопении осуществляется в рамках лечения

основного заболевания, например, путем назначения стандартного индукционного курса «7+3», гипометилирующих препаратов или малых доз цитарабина.

Нередко возникает вопрос о возможности коррекции постцитостатической тромбоцитопении с помощью агонистов рецепторов тромбопоэтина — ромиплостима или элтромбопага. Хотя опубликованные результаты клинических исследований и не дают окончательного ответа, я нередко использую подкожное введение ромиплостима больным МДС при глубокой тромбоцитопении и геморрагическом синдроме на первых курсах гипометилирующей терапии, когда принципиальным условием эффективности лечения является соблюдение межкурсового интервала и дозы препаратов. Оппоненты могут противопоставить возможность дополнительной стимуляции клеток МДС, на что я всегда привожу пример схемы FLAG ± Ida.

Опубликованы результаты применения элтромбопага в режиме монотерапии у больных с развернутыми стадиями МДС и ОМЛ с не более 50 % костномозговых бластных клеток, которым по ряду причин не может быть назначена специфическая терапия. Одно из обоснований — предполагаемая противолейкозная активность элтромбопага. Несмотря на повышение уровня тромбоцитов и снижение потребности в трансфузиях тромбоконцентрата, я считаю, что у ряда больных до получения данных о безрецидивной и общей выживаемости рекомендовать данный подход в клинической практике преждевременно.

Сложнее ситуация с больными МДС низкого риска и тромбоцитопенией, которая всегда рассматривается мною как повод для более углубленного обследования и осуществления более частого клинико-гематологического мониторинга. Почему? В прогностической шкале, разработанной в MD Anderson Cancer Center [Kantarjian H, et al. Cancer. 2008;113:1351–61], максимальное значение 3 балла наряду с абберациями хромосомы 7 и комплексным кариотипом было присвоено также тромбоцитопении менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Это продублировано в шкале IPSS-R, в которой выделено три уровня тромбоцитопении и наихудший из них — менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Однако в отличие от MDASS в шкале IPSS-R наибольшее негативное влияние на прогноз приобретают исключительно цитогенетические абберации.

Если по результатам стадирования, выполненного исключительно по шкале IPSS-R, больной действительно попадает в одну из групп относительно благоприятного прогноза и получает терапию, направленную преимущественно на снижение зависимости от трансфузий донорских эритроцитов, то в качестве метода коррекции тромбоцитопении я в первую очередь рассматриваю даназол.

Что касается назначения агонистов рецепторов тромбопоэтина больным МДС низкого и промежуточного риска, то личного опыта у меня нет. Отчасти это обусловлено отсутствием официальной регистрации ромиплостима и элтромбопага для этой цели. Тем не менее я бы полностью не исключал такой возможности и рассматривал бы агонисты рецепторов тромбопоэтина в качестве некоей опции «спасения» больных МДС с угрожающей жизни тромбоцитопенией на период до получения ответа на основную терапию. При этом, согласно опубликованным данным,

вероятность прогрессирования в ОМЛ, в частности при назначении ромиплостима, минимальная [Fenaux P, et al. Br J Haematol. 2017;178:906–13].

11. Хорошо известно, что основу современного лечения больных МДС высокого риска составляют гипометилирующие агенты 5-азациитидин и децитабин. В такой же степени известно, что перечисленные препараты могут улучшать показатели общей выживаемости, но речь не идет об излечении. Это связано с тем, что эпигенетическая терапия недостаточно препятствует клональной эволюции МДС. И, как следствие, рецидивы или прогрессирование болезни неизбежны. А что делать дальше?

Вы задаете мне очень непростые вопросы. Но хочу сразу отметить, что эти вопросы возникают каждый день!

Да, как бы мы ни хотели, но кривые выживаемости больных МДС, которым назначаются гипометилирующие препараты, не выходят на плато, несмотря на то что на графиках они расположены значимо выше кривых при назначении малых доз цитарабина. А поскольку лечение является дорогостоящим, то, соответственно, возникает два принципиальных вопроса: 1) можно ли прогнозировать вероятность ответа; 2) возможно ли повышение эффективности терапии гипометилирующими препаратами?

К настоящему времени имеется значительное число сообщений о позитивных и негативных предикторах эффективности гипометилирующих агентов. Большинство из них посвящено молекулярно-генетическим абберациям. Предполагается, что информативность биологических маркеров выше в случае одновременного анализа мутационного статуса нескольких генов.

Однако в рутинной клинической практике представляется оправданным ориентироваться на клинические и более доступные лабораторные показатели.

В качестве подходов, связанных с большей вероятностью достижения противоопухолевого ответа, я выбираю следующие:

- назначение гипометилирующих препаратов в первой линии терапии;
- достижение санации периферической крови на первых курсах, предполагающее отсутствие бластных клеток в лейкоцитарной формуле, если таковые имели место перед началом терапии;
- повышение или нормализация уровня тромбоцитов после первых 2–3 курсов терапии;
- число проведенных курсов не менее 6;
- соблюдение, по возможности, суточной дозы и длительности межкурсовых интервалов при проведении первых курсов;
- соблюдение дозы даже в случае необходимости увеличения межкурсового интервала.

Негативными предикторами ответа на лечение я считаю неблагоприятные варианты кариотипа, и

в первую очередь комплексный и моносомный. Последняя ситуация пересекается со вторым вопросом: что делать, если нет ответа или зарегистрировано прогрессирование?

Конечно, следует однозначно понимать, что данная ситуация сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом. И если больной не является кандидатом на аллоТГСК, то речь может идти только об увеличении продолжительности жизни с улучшением ее качества. Поскольку большинство из этих больных — лица старшей возрастной группы с сопутствующими заболеваниями и низким соматическим статусом, то вопрос о высокодозной терапии как методе «спасения» и подготовки к аллоТГСК чаще всего не рассматривается. Слишком велика возможность летального исхода от токсических осложнений при небольшой вероятности достижения продолжительного ответа.

В такой ситуации я нередко назначаю малые дозы цитарабина с кладрибином, что сопровождается стабилизацией болезни приблизительно у 50 % пациентов.

Опять хочу вернуться к данным нашего доктора И.И. Костромы. Им и сотрудниками лаборатории биохимии было обнаружено aberrантное метилирование значительного числа генов у больных МДС с избытком бластных клеток. Для меня эти результаты являются основанием рассматривать гипометилирующие препараты в качестве основы для назначения комбинированной терапии больным МДС высокого риска с неблагоприятным прогнозом.

В клинике есть опыт последовательного назначения 5-азациитидина и цитарабина в малых дозах, а также применения комбинации 5-азациитидина с идазурбицином в сниженной дозировке. Усиления токсичности не отмечено. Однако малое число наблюдений не позволяет сделать однозначное заключение.

Следует отметить, что в настоящее время проводится большое число клинических исследований, в которых 5-азациитидин используется в комбинации с иммуномодуляторами, ингибиторами гистондеацетилазы, белка bcl-2. Перспективными представляются комбинации 5-азациитидина с ингибиторами контрольных иммунных точек и антиангиогенными препаратами. К сожалению, приходится констатировать, что во многих случаях получить обнадеживающие результаты не удалось. Но мне кажется, что здесь мы забываем о выраженной биологической гетерогенности МДС. Следовательно, для каждой новой комбинации мы должны находить свою группу больных, с конкретным биологическим профилем лейкозных клеток.

Большие надежды мы возлагаем также и на целый ряд новых препаратов, которые были зарегистрированы FDA в прошлом году: мидостаурин, эназидениб, CPX-351, гемтузумаб озогамидин. Надеюсь, что их регистрация на территории РФ позволит значительно улучшить качество медицинской помощи, оказываемой больным МДС.

12. Сотатерсепт и луспатерсепт. Нельзя ли на этих новых препаратах остановиться более подробно? А что Вы скажете о других препаратах, зарегистрированных FDA в

2017 г.: мидостаурине, эназиденибе, CPX-351, гемтузумабе озогамидине?

Следует признать тот факт, что упомянутая Вами регистрация четырех принципиально новых молекул для лечения больных с миелоидными неоплазиями, является настоящим прорывом в онкогематологии. Коротко о препаратах.

Мидостаурин (Rydapt) — препарат для приема внутрь, обладает способностью подавлять функцию нескольких киназ, включая FLT3. В клиническом исследовании III фазы RATIFY было установлено значимое увеличение 4-летней общей выживаемости больных FLT3⁺ ОЛЛ, которые одновременно со стандартной химиотерапией получали мидостаурин, по сравнению с пациентами из группы плацебо — 51,4 и 44,3 % соответственно ($p = 0,009$).

Эназидениб (Idhifa) — обладает преимущественно дифференцирующим, нежели цитостатическим свойством и воздействует на мутации в гене *IDH2*, т. е. является препаратом с эпигенетическим механизмом действия. В клиническое исследование I-II фазы AG221-C-001 были включены пациенты с рецидивами или резистентным ОМЛ, не ответившие на 1 или 2 курса предшествующей химиотерапии, у которых была выявлена мутация в гене *IDH2*. При монотерапии эназиденибом частота общего ответа составила 40 %, медиана длительности ответа — 5,8 мес., а медиана общей выживаемости — 9,3 мес. Медиана общей выживаемости больных, достигших полной ремиссии, составила 19,7 мес.

CPX-351 (Vuxeos) представляет собой комбинацию цитарабина и даунорубицина в молярном соотношении 5:1 внутри крошечной липидной оболочки. Препарат зарегистрирован для лечения больных со вторичным или *de novo* ОМЛ с миелодисплазией. В клиническом исследовании III фазы было продемонстрировано значимое увеличение частоты полных ремиссий (37,3 vs 25,6 % при назначении схемы «7+3»; $p = 0,04$) и медианы общей выживаемости (9,56 vs 5,95 мес. соответственно; $p = 0,005$).

Гемтузумаб озогамидин (Mylotarg) — моноклональное анти-CD33-антитело, связанное с цитостатиком (calicheamicin), которое получило повторную регистрацию. В регистрационных исследованиях было установлено значимое улучшение показателей 1- и 2-летней общей выживаемости при включении гемтузумаба озогамидина в состав курсов химиотерапии. Препарат назначался внутривенно в дозе 3 мг/м² в 1, 4 и 7-й дни индукционного курса и в 1-й день каждого из двух консолидирующих курсов химиотерапии.

Как видно, препараты весьма обнадеживающие. Тем не менее потребуются дополнительные исследования для определения их места в лечении больных с миелоидными неоплазиями.

Помимо вышеуказанных не менее ожидаемыми молекулами являются новые гипометилирующие агенты (гуадецитабин), а также препараты, назначение которых может оказаться эффективным при отсутствии или потере ответа на гипометилирующую терапию (ригосертиб). Кроме того, большой интерес вызывают препараты, снижающие зависимость больных МДС низкого риска от трансфузий донорских эритроцитов.

В последнем случае речь идет о сотатерсепте (АСЕ-011) и луспатерсепте (АСЕ-536). Это новый класс ЭПСП, механизм действия которых направлен не на стимуляцию рецепторов эритропоэтина, а на нейтрализацию негативных регуляторов эритропоэза, в частности суперсемейство TGF- β . Предварительные результаты свидетельствуют о возможности достижения гематологического улучшения у 40–50 % больных в случае неэффективности ранее назначенной терапии, а также у больных МДС с кольцевыми сидеробластами.

13. Почему при МДС нередко встает вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии? Что служит основанием для такого решения и какие препараты имеются в виду?

При выборе лечебного пособия больным МДС низкого риска я ориентируюсь на совокупность целого ряда клинико-гематологических показателей. Это возраст, зависимость от гемотрансфузий, вариант кариотипа, клеточность и фиброз костного мозга, уровень эндогенного эритропоэтина, параметры обмена железа. Сниженная клеточность костного мозга, выявленная при изучении гистологических препаратов и соотношенная с возрастными показателями нормы, рассматривается мною как основание для возможного назначения иммуносупрессивной терапии.

Если же чуть подробнее остановиться на гипопластическом варианте МДС, то это одна из наиболее дискуссионных проблем гематологии. Следует особо отметить тот факт, что данный вариант, к сожалению, не выделяется отдельно в рамках классификации ВОЗ. Отчасти это обусловлено разночтением в прогностической значимости сниженной клеточности костного мозга, в частности, при избыточном числе бластных клеток.

Характеризуя МДС, мы все время подчеркиваем, что одним из его типичных признаков является неэффективный гемопоэз, в основе которого лежит повышенный апоптоз костномозговых клеток. Следствием этого биологического феномена, присущего преимущественно вариантам с количеством бластных клеток менее 5 %, является цитопения, обнаруживаемая на фоне повышенной или нормальной клеточности костного мозга. Почему же тогда у ряда больных МДС имеет место гипоплазия? Не исключено, что это следствие избыточной реакции иммунной системы на появление патологического клона. Вовлечение иммунных механизмов в формирование клинико-гематологической картины МДС, с одной стороны, обосновывает целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии, а с другой — служит основанием для проведения дифференциальной диагностики с апластической анемией, при которой, в свою очередь, нередко выявляются признаки дизэритропоэза.

Так же как и при выборе любого другого вида лечения, перед назначением иммуносупрессивной терапии я оцениваю вероятность ответа. В данной ситуации основными ориентирами для меня являются следующие показатели:

- возраст, т. к. вероятность ответа у больных старшей возрастной группы значимо ниже, нежели у молодых;

- морфологический и прогностический варианты. Я не назначаю иммуносупрессивные препараты больным с избыточным числом бластных клеток и неблагоприятным прогнозом;
- в качестве факторов, связанных с эффективностью иммуносупрессивной терапии, некоторые авторы учитывают также результаты HLA-типирования и обнаружение трисомии хромосомы 8.

В качестве иммуносупрессивной терапии я обычно выбираю циклоспорин А. В случае невозможности поддержания терапевтической концентрации циклоспорина А в крови (200–400 мг/мл) или при развитии токсических осложнений, препятствующих эскалации суточной дозы, я добавляю препараты микофеноловой кислоты. Опыт назначения антитимоцитарного глобулина небольшой, но, ориентируясь на сообщение D. Steensma [Blood. 2003;101:2156–58], я стараюсь не использовать его для лечения больных МДС.

Данные литературы свидетельствуют о возможности значимого улучшения общей выживаемости в случае эффективности иммуносупрессивной терапии. Тем не менее это не должно расцениваться как основание для отказа от аллоТГСК, особенно при обнаружении неблагоприятных хромосомных aberrаций у потенциальных кандидатов на данный вид лечения.

Вопрос о целесообразности дополнительного назначения ростовых факторов остается открытым. Может ли включение в состав терапии агонистов рецепторов тромбопоэтина способствовать увеличению частоты ответов, неизвестно. Что касается ЭПСП, то их назначение на более отдаленных этапах иммуносупрессивной терапии, когда отмечается повышение клеточности костного мозга и увеличение объема клеток эритроидного ряда, может способствовать более быстрой нормализации уровня гемоглобина.

14. В чем сходство и различия азацитидина и децитабина? Ваши предпочтения?

Децитабин — первый гипометилирующий препарат, зарегистрированный в РФ. Мною с коллегами накоплен значительный опыт работы с данным препаратом, который был отражен в ряде статей, опубликованных в т. ч. и в Вашем журнале. Препарат интересен прежде всего возможностью применения в виде двух режимов, отличающихся не только разовой дозой, но и частотой введения, что в итоге отражается в различии суммарного объема — 100 и 135 мг/м². Анализ собственных результатов в совокупности с данными литературы позволил сделать вывод об оправданности в ряде случаев увеличения сроков введения децитабина, а именно по 20 мг/м² внутривенно в течение 10 дней. Такой режим не сопровождался увеличением токсичности. Хочу заметить, что данный режим используется в настоящее время в ряде гематологических клиник.

5-азацитидин привлекает прежде всего механизмом действия, т. е. «работает» на уровне и РНК, и ДНК. Одним из удобств использования 5-азацитидина является возможность модификации схемы, т. е.

можно назначать не только 7-дневный курс, который считается наиболее оптимальным, но и 5-дневный, а также курс по схеме 5–2–2, т. е. с 2-дневным перерывом в субботу и воскресенье.

Если же сопоставлять оба препарата, то мое личное предпочтение — 5-азациитидин. Отчасти это обусловлено данными собственного исследования, показавшего улучшение выживаемости больных МДС высокого риска. Не знаю, может быть, такие же результаты были бы получены и при анализе лечения больных децитабином.

Более весомым аргументом для меня является следующее. Мне не встречались исследования, в которых было бы проведено сравнительное изучение эффективности 5-азациитидина и децитабина. В связи с этим я ориентируюсь на результаты нескольких метаанализов, в которых продемонстрировано, что при одинаковой частоте ответов показатели общей выживаемости выше при использовании 5-азациитидина.

15. Кратко: каковы основные принципы лечения гипометилирующими препаратами при МДС?

Если мы хотим получить ответ на гипометилирующую терапию, то она, конечно, должна быть первой линией. Обязательное условие — соблюдение точной дозы и длительности межкурсового интервала, особенно при значительном числе бластных клеток и неблагоприятном кариотипе. При уменьшении дозы важно сохранить длительность цикла. При необходимости модифицировать схему предпочтение следует отдать удлинению межкурсового интервала, нежели редукации дозы.

Минимальное число курсов при отсутствии явного прогрессирования должно быть не менее 6. При отсутствии увеличения количества бластных клеток и признаков трансформации в острый лейкоз терапия должна быть продолжена. При достижении гематологического ответа, т. е. повышении уровня гемоглобина не менее чем на 15 г/л и/или снижении потребности в трансфузиях донорских эритроцитов не менее чем в 2 раза, показатели общей выживаемости значимо лучше. При стабилизации заболевания продолжение лечения может сопровождаться достижением одного из вариантов ответа, включая полную ремиссию. Улучшение показателей периферической крови и костномозгового кроветворения с уменьшением количества бластных клеток не должно рассматриваться как основание для прекращения терапии — ее следует продолжить. Данный тезис обоснован обратимостью статуса гипометилирования, а также быстрой потерей достигнутого эффекта в случае отмены лечения.

16. Когда необходимо решать вопрос о целесообразности выполнения аллоТГСК? Сохраняет ли силу тезис о том, что единственным методом излечения МДС до настоящего времени остается аллоТГСК?

К сожалению, Евгений Александрович, мы с Вами вынуждены констатировать тот факт, что в настоящее

время аллоТГСК — действительно единственный метод излечения. На мой взгляд, вопрос о том, является ли больной потенциальным кандидатом на данный вид лечения, должен решаться в момент постановки диагноза.

Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности, что значимо расширило возрастные границы для выполнения аллоТГСК. Во-вторых, появившейся возможностью контролировать частоту и тяжесть иммуноопосредованной реакции «трансплантат против хозяина» путем внедрения новых медикаментозных подходов. В-третьих, увеличением количества больных с низким риском, которым выполняется аллоТГСК. Таким образом, оптимальным сроком для HLA-типирования необходимо рассматривать период после окончательной верификации диагноза МДС.

Высказанные мною тезисы не могут толковаться однозначно. В каждом отдельном случае нужен индивидуальный подход с учетом возраста больного, его общесоматического статуса и наличия сопутствующих заболеваний. Не менее сложным вопросом является и возраст сиблинга, особенно в случае полной совместимости с пациентом, у которого диагностирован благоприятный вариант МДС. Прогноз МДС у больного может не измениться в течение длительного периода, особенно в случае удачно подобранной терапии, но сиблинг за это время, к сожалению, «постареет» и может выпасть из списка потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Вот почему я придерживаюсь мнения о целесообразности получения экспертного заключения из федеральных или специализированных центров о показаниях и сроках проведения аллоТГСК. Однако следует понимать, что обоснованное заключение может быть сделано только по результатам комплексного обследования, позволяющего в полной мере оценить и статус болезни, и состояние больного.

В заключение я бы хотел подчеркнуть еще раз, что мы все с большой надеждой ждем регистрации на территории РФ новых препаратов для лечения миелоидных неоплазий. Но, несмотря на таргетный механизм действия, присущий некоторым из них (мидостаурин, эназидениб), их место в лечении больных МДС окончательно не установлено. Не уверен, что подобно ингибиторам тирозинкиназ, применяемых при хроническом миелолейкозе, они смогут заменить аллоТГСК. Думаю, что применение новых лекарственных средств совместно с гипометилирующими препаратами позволит значимо повысить циторедуктивный эффект индукционных курсов без увеличения токсичности. В посттрансплантационный период, возможно, удастся существенно снизить частоту рецидивов, особенно в случаях с неблагоприятными молекулярно-генетическими aberrациями.

17. Возможно ли использование гипометилирующих препаратов для подготовки больных МДС к последующей аллоТГСК?

Думаю, Евгений Александрович, что мой ответ не будет столь оригинальным, как бы мне этого ни

хотелось! Да, действительно, гипометилирующие препараты в настоящее время широко используются гематологами для предтрансплантационной подготовки больных МДС.

Но опять-таки в заданном Вами вопросе много подводных камней. Ведь каждый раз, сталкиваясь с больным МДС высокого риска, приходится решать одну и ту же непростую задачу, что выбрать: стандартную индукционную схему «7+3» или гипометилирующую терапию?

В исследовании MDS-001 было убедительно продемонстрировано, что назначение 5-азацитина значительно улучшает общую выживаемость больных МДС высокого риска. Но в группе сравнения больные получали три вида терапии, различающиеся по своей интенсивности: наилучшую терапию поддержки, низкодозный цитарабин и индукционную схему «7+3». Результаты же непосредственного сравнения эффективности гипометилирующих препаратов и схемы «7+3» различаются. Это вполне объяснимо ретроспективным характером большинства проведенных исследований и, как следствие, неоднородностью сравниваемых групп больных по клинико-гематологическим показателям. Важно отметить, что в тех случаях, когда не удавалось продемонстрировать убедительного различия в общей выживаемости, оказывалось, что частота ответов была выше при использовании схемы «7+3», нежели после гипометилирующей терапии. Однако высокая летальность вследствие токсических осложнений нивелировала приоритет интенсивного лечения.

В целом следует понимать, что успешность аллоТГСК не зависит от того, каким путем был достигнут ответ. Подходит назначение и 5-азацитина, и схемы «7+3». Другое дело, что для достижения ответа на гипометилирующую терапию необходимо провести 4–6 курсов, в то время как полная ремиссия может быть констатирована уже после 1-го индукционного курса «7+3». Фактором, значительно затрудняющим выбор интенсивности индукционной терапии, является отсутствие предикторов, позволяющих прогнозировать эффективность отдельных видов лечения. В этом случае немаловажным аргументом должен быть опыт сотрудников в проведении агрессивных курсов цитостатической терапии и обеспеченность отделения медикаментами и компонентами крови, позволяющими предупредить и купировать тяжелые токсические осложнения в период постцитостатической цитопении.

Что касается личной практики, то в настоящее время я отдаю предпочтение 5-азацитину. Причины этого следующие: 1) меньшая токсичность и, как следствие, меньшая вероятность развития осложнений, из-за которых больной может потерять статус кандидата на аллоТГСК; 2) наличие периода времени, необходимого для поиска HLA-совместимого донора; 3) возможность инициации предтрансплантационной подготовки при снижении числа бластных клеток до уровня, не соответствующего критериям полной ремиссии.

Одновременно мне бы хотелось отметить факт, на который уже обращают внимание и зарубежные авторы. Редукция объема бластных клеток в кост-

номозговом пунктате в совокупности со снижением потребности в трансфузиях компонентов крови и улучшением качества жизни нередко настраивает больных на возможность отдаления сроков проведения аллоТГСК. В этом случае, на мой взгляд, принципиальную позицию, конечно, должен занимать лечащий врач.

18. Если у больного с низким риском сохраняется потребность в заместительной трансфузионной терапии, может ли это рассматриваться как показание к инициации поиска донора и проведению аллоТГСК?

Если возраст и соматический статус позволяют рассматривать больного МДС низкого риска с зависимостью от трансфузий как кандидата на аллоТГСК, то я бы инициировал его HLA-типирование.

Что же касается поиска HLA-совместимого донора и вопроса о целесообразности выполнения аллоТГСК, то я прежде всего оценил бы, действительно ли у больного имеет место увеличение потребности в трансфузиях донорских эритроцитов, или большая частота переливаний была обусловлена удлинением межтрансфузионного интервала. А также следующие показатели:

- динамика изменений уровня гемоглобина, абсолютного числа нейтрофилов и тромбоцитов;
- содержание бластных клеток в миелограмме;
- кариотип;
- вариант прогноза по шкале IPSS-R;
- уровень ферритина в сыворотке и/или содержание железа в печени и миокарде по результатам МРТ-T2*-исследования.

Таким образом, в первую очередь установил бы, нет ли признаков прогрессирования заболевания и перехода из одного прогностического варианта в другой, более неблагоприятный, а также развития осложнений, ассоциированных с вероятностью смерти по причинам, не связанным непосредственно с МДС.

Если нет очевидной прогрессии, то следующий этап — оценка корректности выполнения ранее назначенной терапии. Например, доза и частота инъекций ЭПСП, своевременность добавления препаратов железа или, напротив, хелаторов железа, длительность иммуносупрессивной терапии. Если и в этом случае нет замечаний, то для больных, являющихся потенциальными кандидатами на аллоТГСК, у которых нет ответа на предшествующее лечение, я бы рассмотрел назначение 5-азацитина. У больных, которые не могут рассматриваться в перспективе как кандидаты на аллоТГСК, я бы не исключал и присоединение хелаторов железа, если ранее они не назначались.

В случае прогрессирующей цитопении, увеличения частоты гемотрансфузий, неэффективности ранее проводимой терапии, включая гипометилирующую, то даже в отсутствие повышения числа бластных клеток в костном мозге я бы инициировал вопрос о целесообразности выполнения аллоТГСК.

Почему я выбрал термин «инициировал»? Проведение аллоТГСК у больных МДС низкого риска —

ответственный шаг. Данный вопрос должен быть решен коллегиально путем взвешивания всех «за» и «против», даже несмотря на то, что общая выживаемость этой категории больных после аллоТГСК значимо лучше, нежели больных из группы высокого риска. Камнем преткновения, как всегда, является риск развития тяжелой реакции «трансплантат против хозяина», особенно в случае неродственного или гаплоидентичного донора.

19. Пациенты с МДС — это преимущественно лица старшей возрастной группы, как правило, со множеством сопутствующих заболеваний. Каков Ваш лечебный выбор именно у этой категории больных МДС из группы высокого риска?

Да, Евгений Александрович, я полностью с Вами согласен: больные МДС — это прежде всего лица старшей возрастной группы, у которых к моменту диагностики МДС нередко имеется ряд сопутствующих заболеваний, и прежде всего сердечно-сосудистой системы. Проблема сопутствующих заболеваний не менее, а может быть и в большей степени, актуальна и для больных, у которых констатировано прогрессирование ранее диагностированного МДС в виде повышения числа бластных клеток в костном мозге. Сохраняющаяся анемия и повреждающее действие железа, поступающего в избытке с регулярными трансфузиями донорских эритроцитов, назначаемых в период относительно благоприятного прогноза, служат самостоятельными причинами повреждения миокарда.

Однако я бы хотел специально обратить внимание практических врачей на тот факт, что если мы хотим корректно обосновать выбор интенсивности терапевтического пособия, принимая во внимание сопутствующие заболевания, то необходимо учитывать не их перечень в анамнезе, а ориентироваться на прочитанный индекс коморбидности с использованием одной из специальных шкал. Нередко индекс коморбидности может оказаться ниже ожидаемого, и тогда даже указание на целый «букет» заболеваний не может рассматриваться как противопоказание к проведению интенсивных схем терапии, включая аллоТГСК.

Одновременно с оценкой индекса коморбидности я бы рекомендовал учитывать и общесоматический статус больного, используя шкалу Карновского или шкалу ВОЗ.

Немаловажным фактором является и выбор самого больного. Но в последнем случае многое зависит от позиции и мнения лечащего врача, основанного на результатах комплексного обследования больного, собственном опыте и знании данных литературы.

Возвращаясь к заданному вопросу, а именно к ситуации с пожилыми больными с высоким индексом коморбидности, то первое, что я рекомендую, — это проведение мероприятий по компенсации общего статуса больного путем коррекции уровня гемоглобина и тромбоцитов, купирования кровоточивости и инфекционных осложнений, если таковые имеются, улучшения функции жизненно важных органов (сердца, печени, почек, легких). Немаловажным фак-

тором является также коррекция гипопропротеинемии, которая сопряжена с высоким уровнем смертности во время проведения терапии. После повторной оценки общего статуса я определяю цель лечения конкретного больного даже в тех случаях, когда речь идет только о продлении жизни и улучшении ее качества.

Выбор лечебных опций в подобных ситуациях небольшой, но он все-таки существует. Это гипометилирующие препараты, курсы малых доз цитарабина в монорежиме или комбинации с другими препаратами, малых доз мелфалана или этопозида, 6-меркаптопурин и наилучшая терапия поддержки. Но первым делом я рассматриваю возможность включения пациента в клинические исследования, проводимые не только в институте, но и в других лечебных учреждениях города.

При отсутствии такой возможности обсуждается целесообразность назначения гипометилирующих препаратов, применение которых, как было продемонстрировано в исследованиях, имеет несомненное преимущество перед цитарабином в малых дозах и связано со значимым улучшением выживаемости даже у лиц старше 75 лет. При выборе данной опции я ориентируюсь преимущественно на прогнозируемые вероятность ответа и продолжительность жизни больного. Последний тезис, как бы это сурово ни звучало, обусловлен сопряженностью эффективности гипометилирующих препаратов с количеством проведенных курсов, число которых должно быть не менее 4–6, а иногда и 9. Из прогностических факторов принципиальное значение для меня имеет указание на неэффективность ранее проводимой терапии, а также характер хромосомных aberrаций, прежде всего наличие комплексного и/или моносомного кариотипа, при обнаружении которых вероятность успеха минимальна.

Во всех остальных случаях, а также при неэффективности гипометилирующих препаратов выбор терапии индивидуален. Определяющим фактором является совокупность таких показателей, как общесоматический статус больного, показатели периферической крови, клеточность костного мозга, характер и тяжесть инфекционных и геморрагических осложнений, зарегистрированных во время предшествующего лечения.

Вместе с тем следует обратить внимание на ряд перспективных молекул, которые, как ожидается, могут оказаться эффективными в случае неудачи гипометилирующей терапии в виде отсутствия или потери ответа. Это ригосертиб, ингибитор сигнального пути Ras, и эназидениб, ингибитор мутации гена *IDH2*. Эназидениб, таблетированный препарат, зарегистрированный FDA для лечения больных с рецидивами и резистентным ОМЛ, продемонстрировал высокую терапевтическую активность и у больных МДС с избыточным содержанием бластных клеток.

20. Насколько возможен прогноз эффективности терапии, назначаемой больным МДС высокого риска?

Евгений Александрович, если лаконично ответить на заданный Вами вопрос, то он может быть таким: это крайне неблагоприятное дело!

Хорошо известно, что аллоТГСК по своей эффективности превосходит все другие методы лечения больных МДС и рассматривается в настоящее время как единственный метод излечения. Было также неоднократно продемонстрировано, что выживаемость после интенсивной химиотерапии выше, чем при назначении гипометилирующих препаратов, а малые дозы цитарабина, в свою очередь, уступают 5-азациитидину и децитабину.

В то же время мы знаем и другие данные литературы о том, что долгосрочные результаты после аллоТГСК у больных МДС с неблагоприятными хромосомными, IPSS-R и ВОЗ-вариантами хуже, чем у больных с более благоприятным морфологическим и цитогенетическим прогнозом. Более того, у лиц старшего возраста эффективность гипометилирующих препаратов может быть сопоставима с результатами высокодозной химиотерапии и аллоТГСК по причине их токсичности и, как следствие, высокой смертности.

Сложившаяся ситуация обусловлена не только выраженной биологической гетерогенностью МДС у больных, включенных в то или иное исследование. Прогнозируя эффективность лечения больных МДС высокого риска, мы ориентированы прежде всего на факторы, связанные с больным (возраст, соматический статус, наличие сопутствующих заболеваний) и болезнью (вариант по классификации ВОЗ, характер молекулярно-генетических аберраций), определяемые перед назначением лечения. Но мы порой не принимаем в расчет прогностические факторы постремиссионного периода. И в данном случае я имею в виду не столько объем минимальной остаточной болезни, сколько интенсивность, характер, срок начала и длительность постремиссионной терапии, которые также необходимо рассматривать в качестве факторов прогноза.

Хорошо известно влияние 5-азациитидина и трансфузий донорских лимфоцитов, назначаемых с превентивной целью в посттрансплантационный период, на длительность безрецидивной и общей выживаемости. Собственный опыт свидетельствует о необходимости продолжения гипометилирующей терапии, даже если полная ремиссия длится в течение 2 лет. Это вполне объяснимо, если принять во внимание тот факт, что полная эрадикация МДС-клона, биологический фенотип клеток которого принципиально отличается от фенотипа клеток больных МДС низкого риска, практически невозможна.

Таким образом, мы с Вами подошли к выводу о том, что прогнозирование эффективности терапии больных МДС высокого риска — динамический процесс, основанный на регулярном анализе показателей, отражающих состояние больного и статус болезни,

а также адекватность выбора и своевременность назначения терапии в постремиссионный период. Не исключаю, что применение в постремиссионный период моноклональных анти-CD33-антител (гемтузумаб озогомицин) и/или новых таргетных препаратов (эназидениб, ригосертиб, мидостаурин) будет обеспечивать более жесткий контроль над клетками патологического клона, препятствовать клональной эволюции и тем самым способствовать значимому улучшению показателей выживаемости у больных МДС высокого риска.

21. Не могу не задать заключительный вопрос, связанный с выходом в свет 3-го издания классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 г. Что изменилось в разделе «Миелодиспластические синдромы»?

Изменился, прежде всего, подход к формулировке диагноза. Теперь уже нет привычного для нас акцента на рефрактерную анемию и цитопению. В частности, нам теперь рекомендованы термины «МДС с односторонней дисплазией», «МДС с избытком бластных клеток» и т. д. Следует согласиться, что в этом есть рациональное зерно: тяжесть и прогноз заболевания определяет не только анемия, но и нейтропения и/или тромбоцитопения. Более того, дисплазия клеток одного из миелоидных ростков не всегда сопровождается соответствующим снижением показателей крови.

Что же касается принципиальных изменений, то я бы выделил следующие три.

1. Не рекомендован пересчет содержания бластных клеток в костном мозге на незритроидные элементы, если объем клеток эритроидного ростка превышает 50 %.
2. Не рекомендовано ориентироваться на результаты FISH и секвенирования для верификации МДС в затруднительных случаях.
3. Диагноз «МДС с изолированной делецией длинного плеча хромосомы 5» допускает наличие еще одной хромосомной аберрации, за исключением поломок хромосомы 7.

Не менее важным представляется расширение списка молекулярно-генетических аберраций, используемых для диагностики отдельных вариантов МДС. Представляется возможным верифицировать один из вариантов МДС с кольцевыми сидеробластами в случае обнаружения мутации гена *SF3B1*, даже если количество кольцевых сидеробластов и не достигает пограничного уровня 15 %.

