

**ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ И ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У  
БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**(Лекция)**

Романенко Н.А.

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и  
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, Санкт-  
Петербург, ул. 2-ая Советская, 16, тел. (812)717-5857, E.mail. RNIИHT@mail.ru*

**РЕЗЮМЕ**

В лекции представлена ВОЗ классификация 2008 г. миелодиспластического синдрома, прогностические шкалы IPSS и WPSS, рассмотрены механизмы развития анемии и пути коррекции ее с использованием трансфузий эритроцитов и препаратов рекомбинантного эритропоэтина, а также показаны возможные факторы развития перегрузки железом в организме и пути ее профилактики и лечения.

***Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, анемия, эритропоэтин, эпоэтин альфа, гемоглобин, трансфузии эритроцитов, перегрузка железом*

**THERAPY AND PREVENTION OF ANEMIA AND IRON OVERLOAD IN  
MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS**

**(Lecture)**

Romanenko N.A.

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-  
biological Agency, Saint-Petersburg, 191024, 2nd Sovietskaya str., 16.*

In the lecture are presented WHO classification (2008) of myelodysplastic syndrome, IPSS and WPSS prognostic scoring scales, discussed any mechanisms of development anemia and the ways of its correction by red blood cells transfusion and recombinant epietin agents, and also shown possible factors of iron overload development and the ways of its prevention and treatment.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, anemia, erythropoietin, epoetin alfa, hemoglobin, red blood cells transfusion, iron overload

### ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) – гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы кроветворения, при которых поражается полипотентная гемопоэтическая клетка, они характеризуются дисплазией более 10 % клеток костного мозга (КМ), неэффективным гемопоэзом. Основными диагностическими признаками МДС являются одно-, двух- или трехростковая цитопении: 1) анемия (с уровнем гемоглобина <110 г/л), 2) нейтропения (с абсолютным содержанием нейтрофилов <1,5×10<sup>9</sup>/л), 3) тромбоцитопения (с уровнем тромбоцитов <100×10<sup>9</sup>/л), выявляющиеся при повторных исследованиях, не имеющие иной причины для их возникновения. Наиболее часто выявляется анемия (у 85-90% пациентов), несколько реже – лейкопения с нейтропенией (около 50%) и тромбоцитопения (приблизительно у 50% больных) [1]. Анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л у больных МДС выявляется в 80% [2]. Также следует отметить, что анемия среди всех вариантов МДС является основным проявлением заболевания и выявляется у большинства пациентов, за исключением рефрактерной цитопении с унилинейной дисплазией (РЦУД) или билинейной дисплазией, проявляющихся поражением изолированного нейтрофильного или/и тромбоцитарного ростков (Табл. 1).

Анемия при онкологических заболеваниях приводит к ухудшению качества жизни, вызывая многообразную симптоматику, включающую: депрессию (угнетенность, нервозность, раздражительность, адинамию), быструю утомляемость, слабость, тошноту, головокружение, одышку, сердцебиение, потерю трудоспособности. Все вышесказанное, в конечном счете, ведет к дезадаптации в семейной и общественной жизни [4].

Таблица 1

ВОЗ классификация миелодиспластического синдрома 2008 г [3]

Вариант миелодиспластического синдрома	Вариант цитопении		
	Анемия	Нейтро-	Тромбоцито-

		пения	пения
РЦУД - Рефрактерная анемия	+	-	-
РЦУД - Рефрактерная нейтропения	-	+	-
РЦУД - Рефрактерная тромбоцитопения	-	-	+
Рефрактерная цитопения с билинейной дисплазией	±	±	±
РАКС - Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами	+	-	-
РЦМД - Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	+	+	+
С изолированной del (5q)- синдромом	+	-	
РАИБ-1 (Рефрактерная анемия с избытком бластов 1)	+	±	±
РАИБ-2 (Рефрактерная анемия с избытком бластов 2)	+	±	±
РАИБ-Ф – (МДС с миелофиброзом)	+	±	±
МДС неклассифицируемый	+	±	±

### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АНЕМИИ ПРИ МДС**

Анемия у пациентов МДС имеет некоторые особенности, отличающие ее от анемии хронического заболевания у соматических больных: 1) нестабильность течения анемии за счет прогрессирования заболевания и самой анемии; 2) токсическое влияние химиотерапии (ХТ) на кроветворную и другие ткани организма; 3) панцитопения, иммуносупрессия; 4) сердечная или другая органная недостаточность, особенно у пациентов пожилого возраста.

Все эти особенности требуют адекватной коррекции анемии, позволяющей обеспечить безопасность для жизни пациента, особенно в период ХТ лечения, а также улучшить выживаемость и качество жизни больных МДС. Однако коррекция анемии с помощью переливаний эритроцитарной массы (ЭМ) может в дальнейшем вызывать последствия (гемосидероз, трансмиссивные инфекции), требующие специального лечения. Поэтому, с вышесказанным необходимо сформулировать цели для сопроводительной терапии у больных МДС:

- Компенсировать состояние, угрожающее жизни больного. Например, при тяжелой степени анемии (Табл. 2) назначают переливания ЭМ.
- Увеличить общую продолжительность жизни. Например, для профилактики и лечения гемосидероза, возникающего вследствие неэффективного эритропоэза и

многочисленных трансфузий эритроцитов (ТЭ), применяют препараты, способствующие выведению железа из организма [5].

- Улучшить качество жизни больных путем коррекции анемии с помощью трансфузий эритроцитов и назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО).
- Удлинить период без трансфузий эритроцитов или сократить зависимость от трансфузий у пациентов, ранее неоднократно получавших переливания ЭМ (назначением препаратов ЭПО).

Таблица 2

ВОЗ классификация хронической анемии по степени тяжести

Степень тяжести	Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л)
1 – легкая	95-110
2 – умеренная	80-94
3 – выраженная	65-79
4 – тяжелая (угрожающая жизни)	<65

В развитии анемии при МДС участвуют многочисленные механизмы, среди которых выделяют следующие: 1) неэффективный эритропоэз (в КМ при МДС часто наблюдается резко усиленный эритроидный росток, в то время как в периферической крови – анемия); 2) гемолиз (уменьшается период жизни эритроцитов со 120 до 60-90 суток); 3) вытеснение нормального гемопоэза и замещение его патологическими - опухолевыми клетками (больше характерно для РАИБ-2); 4) нарушение метаболизма железа и поступления его в клетки эритрона, вследствие развития функционального дефицита железа; 5) низкая чувствительность эритропоэтиновых рецепторов (ЭР) к эндогенному эритропоэтину (ЭЭ) или недостаточная продукция самого ЭЭ в организме пациента; 6) супрессия эритроидных предшественников провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерферон- $\gamma$  и др.); 7) миелосупрессивный эффект ХТ; 8) нарушение питания (дефицит железа, витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты); 9) хронические кровотечения, ДВС-синдром.

### ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ МДС

Исходя из особенностей патогенеза анемии при МДС, существует ряд подходов к ее терапии:

- Антицитокиновая терапия. На практике показала низкую эффективность, так как для достижения антицитокинового эффекта, по-видимому, необходимы препараты, не

просто уменьшающие концентрацию цитокинов в крови, а практически полностью блокирующие их выход в кровоток.

- Химиотерапия – чаще применяется у пациентов МДС с РАИБ 1 или 2.
- Терапия гипометилирующими препаратами (например, 5-азоцитидин, децитабин).
- Иммуномодуляторы (например, леналидомид) – у пациентов МДС с изолированной делецией 5q.
- Препараты рекомбинантного эритропоэтина эффективны преимущественно у пациентов с низким и промежуточным риском по шкале IPSS (Табл. 3).
- Препараты железа при МДС применяются редко (в основном еще до постановки диагноза) в связи с тем, что при данном заболевании в генезе анемии преимущественно имеет место неэффективный эритропоэз и гемолиз эритроцитов, что справедливо настораживает врача в отношении перегрузки организма железом.
- Витамины показаны, прежде всего, при их дефиците.
- Трансфузии эритроцитов – это заместительный метод лечения, имеющий самое широкое применение у пациентов МДС.

Таблица 3

Балльная оценка прогностических факторов по шкале IPSS [6]

Показатель	Количество баллов				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Прогностический фактор					
Бласты в костном мозге	меньше 5 %	5-10 %	—	11-20 %	21-30 %
Прогноз с учётом характеристик кариотипа	Хороший: норма, del(5q), del(20q), -Y	Промежуточный: +8 хромосома, 2 аномалии и др.	Плохой: аномалии 7 хромосомы, ≥ 3 аномалии	—	—
Цитопения (количество пораженных линий)	0/1	2/3	—	—	—

По сумме баллов определяется прогноз: 1) низкий – 0 баллов, 2) промежуточный-1 – 0,5-1 балл, 3) промежуточный-2 – 1,5-2 балла, 4) высокий – 2,5 балла.

### ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ

Переливания эритроцитов используют для коррекции выраженной и угрожающей жизни пациента степени тяжести анемии (Табл. 2). Они позволяют быстро повысить уровень Hb до 90-100 г/л. Однако возможны осложнения и побочные реакции: гемосидероз внутренних органов (при трансфузии более 20 доз эритроцитной массы),

аллоиммунизация, латентные трансмиссивные инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, ЦМВ и др.), иммуносупрессия (особенно у пациентов, получающих ХТ), острая легочная недостаточность, посттрансфузионная пурпура, реакция трансплантат против хозяина, острые и отсроченные трансфузионные реакции. Все вышесказанное диктует необходимость соблюдения жестких критериев для назначения переливаний эритроцитов.

Следует подчеркнуть, что в Европе переливания ЭМ обычно начинают при снижении уровня гемоглобина менее 80-100 г/л [7]. Однако рекомендуется индивидуально оценить потребность в гемотрансфузиях в зависимости от пола, возраста, пристрастия к курению, наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Иными словами, необходимость в трансфузиях ЭМ определяется не только лабораторными показателями (уровнем гемоглобина или гематокрита), но и клинической ситуацией конкретного больного, которую может оценить врач. Поэтому для пациентов МДС условно можно выделить три категории в зависимости от клинической ситуации и возраста пациента.

1. Пациенты молодого возраста без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, которым впервые проводят ТЭ. Им стараются по возможности, если позволяет состояние больного, отодвинуть начало трансфузий эритроцитов (например, назначая препараты ЭПО), так как в будущем существует риск перегрузки организма железом. Для этих пациентов показанием для ТЭ служит уровень гемоглобина  $\leq 70-80$  г/л, и доводят его обычно до 80-90 г/л.

2. Пациенты, которым ранее уже проводили переливания эритроцитов, не имеющие сердечной недостаточности. Для них показания могут несколько расширяться (уровень гемоглобина  $\leq 80-85$  г/л), а планка целевого уровня Hb повышается до 85-100 г/л, что позволяет сократить частоту госпитализаций.

3. Пациенты пожилого возраста (75 лет и старше), а также больные с сердечной недостаточностью. Для них показанием для ТЭ может служить гемоглобин с уровнем  $< 100$  г/л.

Очень важно в ходе переливаний ЭМ контролировать их эффективность. Поэтому для их оценки на следующий день после гемотрансфузий исследуют гемограмму и общий анализ мочи. Оптимальным ответом на каждую перелитую дозу ЭМ, содержащую 200-260 мл эритроцитов, следует считать повышение уровня Hb на 10 г/л из расчета на 70-80 кг массы тела [8]. Однако такой прирост гемоглобина чаще можно ожидать у пациентов с нормальным кроветворением. У пациентов же, имеющих дефект эритропоэза, не всегда удается получить оптимальный ответ. У них часто констатируется частичный ответ после

трансфузии ЭМ в виде увеличения уровня гемоглобина на 5-9 г/л или (реже) минимальный ответ – повышение Нб лишь на 1-4 г/л. Минимальный ответа на гемотрансфузию следует расценивать как недостаточно эффективным, что требует поиска причины резистентности, иногда необходимо поменять вид противоопухолевой терапии.

### СЛУЧАИ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение 1. Больной ЛВВ, 67 лет, (масса тела 108 кг) наблюдался в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА с сентября 2009 года с диагнозом: МДС, рефрактерная анемия с избытком бластов 2. Сопутствующий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения II ФК. Сердечная недостаточность II ст. Гипертоническая болезнь II ст.

Гемограмма (02.12.2009): Эритроциты -  $2,31 \times 10^{12}/л$ , Нб - 72 г/л, гематокрит (Ht) – 20,1%, лейкоциты -  $0,9 \times 10^9/л$ . Формула: бласты - 4%, нейтрофилы палочкоядерные (п/я) - 4%, сегментоядерные (с/я) - 3%; эозинофилы (эоз) - 1%, базофилы (баз) - 0%, лимфоциты (лфц) – 85%, моноциты (мон) - 3%. Тромбоциты -  $14 \times 10^9/л$ .

Миелограмма (03.12.09): миелокарициты (мкц) -  $153 \times 10^9/л$ , мегакарициты (меги) -  $18,6 \times 10^6/л$ . Нейтрофильный ряд: бласты - 10,8%, промиелоциты (промц) - 2,6%, миелоциты (мц) - 8%, метамиелоциты (метамц) - 10,6%, п/я - 14,6%, с/я - 15,4% (всего: 62%). Эоз. - 12,8%, баз. - 0,4%, лфц-9%, мон.-2,6%. Плазматические клетки – 1,6%. Эритроидный росток (всего) - 11,8%. Костномозговой пунктат нормоцеллюлярный, богатый гемопоэтическими элементами всех ростков гемопоэза. Нейтрофильный и эритроидный ростки с выраженными признаками дисплазии. Бластные элементы с признаками анаплазии.

Цитогенетическое исследование КМ (03.12.09): кариотип комплексный: 43XY, add (2)(q37), -7, -8, add(12)(q13), -14, -5 с вариациями [20].

Проводилась терапия: децитабин по 20 мг 1-5 дни (4 цикла), эпоэтин альфа по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно (12 недель) – без эффекта. Проведено 9 переливаний ЭМ (2200 мл – 9 единиц ЭМ: по 1 ЭМ ч/з день) в течение 2,5 недель (Табл. 4).

Таблица 4

Динамика уровня гемоглобина в процессе и после переливаний эритроцитной массы

Пациент ЛВВ		Пациентка ПГИ	
Период исследования	Нб (г/л)	Период исследования	Нб (г/л)
До начала ТЭ (День 0)	72	До начала ТЭ (День 0)	51
1-й день после ТЭ (17 день)	102	1-й день после ТЭ (7 день)	82
11-й день после ТЭ (28 день)	63	22-й день после ТЭ (29 день)	78

В ходе ТЭ у больного отмечался минимальный ответ: переливание на одну ЭМ привело к приросту уровня гемоглобина дозу в среднем на 3,3 г/л. Учитывая, что пациент часто получал ТЭ (в течение 7 месяцев составило 52 ТЭ), возник риск перегрузки организма железом: уровень ферритина с 686 нг/мл в течение 7 месяцев повысился до 1790 нг/мл. Однако, с учетом высокого риска по шкале IPSS (Табл. 3), составившей 2,5 балла и плохого прогноза в отношении выживаемости, проведение терапии хелаторами железа было не целесообразно.

Клиническое наблюдение 2. Больная ПГИ., 57 лет (масса тела 67 кг), наблюдается нами с марта 2010 года с диагнозом: МДС, изолированная del 5q-

Гемограмма (05.04.10): Эритроциты –  $2,64 \times 10^{12}/л$ , Нб - 81 г/л, Нт – 24,3%, лейкоциты –  $2,6 \times 10^9/л$ . Формула: бласты - 0%, нейтрофилы метамц – 1%, п/я - 4%, с/я - 36%, эоз - 1%, баз - 0%, лфц - 55%, мон - 3%. Тромбоциты -  $298 \times 10^9/л$ .

Миелограмма (06.04.10): мкц -  $75 \times 10^9/л$ , мег -  $43,4 \times 10^6/л$ . Нейтрофильный ряд: бласты - 0,4%, промц - 2,2%, мц – 8,8%, метамц – 13,0%, п/я – 18,4%, с/я – 22,2% (всего нейтрофил. 65%). Эоз. – 5,6%, баз. - 0,4%, лфц – 18,4%, мон - 2,6%. Плазматические клетки – 2,8%. Эритроидный росток (всего) – 5,2%. КМ нормоцеллюлярный, умеренное число жировых пустот, достаточное число участков синцития, богатых гемопозитическими элементами. Признаки дисплазии выражены. Эритропоэз резко сужен. Мегакариоцитов в препарате >100 форм, большинство диспластичны, отделяют повышенное число пластинок.

Цитогенетическое исследование костного мозга (06.04.10): 46XX, del 5q(q15;q33) [20].



Проводилась терапия: Сандиммун (5мг/кг) + Дарбэпоэтин альфа (6,75 мкг/кг подкожно один раз в 3 недели) в течение 3-х месяцев – без эффекта – анемия прогрессировала (с апреля по сентябрь 2010 г. уровень Hb с 81 г/л упал до 51 г/л), что потребовало назначения ТЭ (Табл. 4).

После переливаний 3-х доз ЭМ (720 мл) уровень Hb вырос с 51 г/л до 82 г/л, т.е. прибавка гемоглобина в расчете на 1 дозу составила в среднем 10,3 г/л, что расценено оптимальный ответ. В дальнейшем пациентке ежемесячно переливали в среднем по 2 дозы ЭМ, что в сумме составило за 1 год 23 единицы эритроцитов, которые привели к избытку железа (ферритин в течение 1 года с 489 нг/мл повысился до 1108 нг/мл). С учетом низкого риска по IPSS (0 баллов) и предполагаемой длительностью жизни более 5 лет, для профилактики развития гемосидероза внутренних органов была назначена терапия хелаторами железа (эксиджад по 20 мг/кг).

### **ОПАСНОСТИ ПЕРЕГРУЗКИ ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ И ПУТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Переливания ЭМ у больных с выраженной и тяжелой степенью тяжести анемии (Табл. 2) применяются по жизненным показаниям, чтобы предотвратить развитие тяжелой гипоксии тканей, представляющей опасность для жизни пациентов. Благодаря своевременному назначению ТЭ, спасается жизнь больного. С другой стороны, многочисленные трансфузии, например, ежемесячные переливания даже по 1-2 дозы ЭМ, уже через 2 года ведут к накоплению избыточного количества железа, которое постепенно пропитывает все ткани, вызывая гемосидероз внутренних органов. Так, высокое содержание железа в организме, оказывая токсическое действие на органы, может приводить к: 1) задержке роста при действии на гипофиз, особенно в молодом возрасте (характерно для таласемии); 2) сахарному диабету, оказывая свое отрицательное влияние на поджелудочную железу; 3) развитию цитопений, действуя на костный мозг; 4) фиброзу, циррозу печени с последующей ее недостаточностью, действуя на гепатоциты; 5) развитию сердечной недостаточности, поражая кардиомиоциты.

Известно, что в организме здорового человека общий пул железа составляет 3-5 г, из которых 1,8-2,1 г содержится в гемоглобине эритроцитов и миоглобине мышечной ткани, в печени – до 1 г, в макрофагах – до 0,6 г, в ферментативных системах организма – до 0,4-0,6 г. В 1 мл нормохромных эритроцитов содержание железа составляет в среднем 1,16 мг; следовательно, в 1 дозе эритроцитной массы (200-260 мл) содержится 230-300 мг

Fe. Учитывая, что один объем циркулирующей крови (ОЦК) взрослого человека с гематокритом 40-45% составляет 5-6 л (2000-2700 мл эритроцитов), что соответствует примерно 10 единицам эритроцитарной массы, то становится очевидным, что переливание 20 доз эритроцитов будет соответствовать двум ОЦК, или полному содержанию пула железа взрослого человека. Иными словами, трансфузия 20 доз ЭМ удваивает запасы железа в организме: с 5 г повышается до 10 г. Однако, если на начальных этапах избыток железа «захватывается» ферментативными системами и «уходит» в органы депо, то со временем наступает их перегрузка, что приводит в конечном счете к развитию гемосидероза внутренних органов. Косвенным биохимическим маркером избыточного содержания железа может служить уровень ферритина в организме, увеличивающийся более 1000 нг/мл. А, как известно, высокий уровень ферритина может существенно уменьшать медиану выживаемости у больных МДС. Например, если ферритин составляет 1000 нг/мл, то выживаемость больных МДС составляет 70-80 месяцев; если ферритин составляет 2500 нг/мл, то медиана выживаемости – около 40 месяцев.

Для диагностики избытка железа используется T2\*-взвешенная МРТ сердца (МРТ-T2\*), биопсия печени, изучение пунктата костного мозга при специфической окраске (по Перлсу), при которой оценивают макрофаги и синцитий, исследование сывороточной концентрации ферритина, определение насыщения трансферрина. Наиболее широкое распространение в рутинной практике гематолога получила оценка уровня ферритина. Однако не стоит забывать и о том, что уровень ферритина является все же суррогатным маркером, так как он повышается не только при увеличении содержания железа в организме, но и при воспалительных реакциях на инфекционный процесс, при высокой активности опухоли, а также в период химиотерапевтического лечения, являясь белком острой фазы воспаления. Поэтому при диагностике избытка железа необходимо учитывать и фактор «воспаления».

Необходимо также подчеркнуть, что в регуляции обмена железа в организме человека ключевую роль играет гормон – гепсидин [9]. Синтез этого гормона индуцируется избытком железа и липополисахаридами мембран разрушенных микробных частиц. Гепсидин приводит к торможению абсорбции железа клетками крипты в энтероцитах и снижению высвобождения железа из макрофагов и зрелых энтероцитов (из депо), за счет снижения концентрации ферропортина [9, 10]. Поэтому этот гормон наряду с ферритином, являясь белком острой фазы воспаления, при инфекционных процессах и

злокачественных новообразованиях увеличивается, что приводит к функциональному дефициту железа и развитию анемии.

В то же время можно наблюдать и противоположную ситуацию при дефекте (мутации) гена, кодирующего гепсидин. Отсутствие гепсидина в организме приводит к тяжелейшему переизбытку железа в организме с развитием гемохроматоза, при котором уровень железа во много раз превышает нормальное его содержание. Такое железо оказывает токсическое действие на сердечную, эндокринную и другие системы организма, приводя к гибели пациента.

При МДС избыток железа наблюдается не у всех пациентов. Высокий уровень ферритина, превышающий 1000 нг/мл, отмечается приблизительно у 10% больных. Как правило, это пациенты, получившие более 20-30 трансфузий ЭМ. Нормальный или умеренно повышенный уровень ферритина (100-1000 нг/мл) наблюдается у 60% больных; низкий уровень ферритина (<100 нг/мл) – приблизительно у 30% пациентов. Об избыточном содержании железа в организме обычно судят при увеличении ферритина свыше 1000 нг/мл.

По тяжести избыток железа в организме принято делить на степени в зависимости от уровня ферритина в сыворотке крови:

1. Легкая степень тяжести – уровень ферритина менее 2000 нг/мл.
2. Средняя степень тяжести – 2000-4000 нг/мл.
3. Тяжелая степень тяжести – свыше 4000 нг/мл.

Для профилактики и лечения перегрузки организма железом у пациентов МДС существует два основных направления: 1) назначение препаратов, выводящих железо из организма – хелаторы железа; 2) назначение препаратов ЭПО, направленных на борьбу с анемией, тем самым снижая потребность в ТЭ.

Главной целью хелаторной терапии у больных МДС является борьба с накоплением железа в миокарде (это чаще пациенты пожилого возраста, имеющие сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания) и печени, так как у этих больных наиболее частой причиной смерти является нарушение функции сердца и печени [11, 12]. Среди препаратов, связывающих и способствующих выведению железа, используются: для внутривенного введения – дефероксамин (десферал) по 20-40-60 мг/кг/сут.; для перорального – деферипрон (феррипрокс) по 75-100 мг/кг/сут и деферазирокс (эксиджад) по 20-40 мг/кг/сут. Терапия хелаторами железа показана при наличии у больных МДС клинически значимого избытка железа [13]. Поэтому клиницисту, планирующему

назначение хелаторной терапии, необходимо ориентироваться на следующие клинические и лабораторные показатели:

- Уровень сывороточного ферритина более 1000 нг/мл и наличие других признаков перегрузки железом.
- Число трансфузий эритроцитов более 20 доз у больных, продолжающих нуждаться в трансфузиях эритроцитов.
- Пациентам МДС низкого и промежуточного 1 риска по IPSS (Табл. 3), преимущественно с РА, РАКС, 5q- синдромом.
- Пациентам МДС, с предполагаемой медианой выживания более 1 года.
- Кандидаты на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Необходимо подчеркнуть, что эффект от терапии хелаторами железа развивается не сразу. Чаще он возникает через 3-6 месяцев в виде снижения уровня ферритина в крови на 500-1000 нг/мл. Однако у некоторых пациентов, особенно у тех, кто получал ТЭ на протяжении более 3-5 лет, отчетливое снижение уровня ферритина может наблюдаться лишь спустя 2-2,5 года от начала непрерывного приема препарата. С учетом длительности терапии у части пациентов возможны побочные реакции в виде сыпи, болей в животе, диареи, повышения креатинина в крови. Нередко для уменьшения болей помогает назначение препарата в вечернее время.

### **НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА**

Как ранее уже было сказано, в патогенезе анемии больных МДС важную роль играет не только дисэритропоэз, но и неадекватная продукция ЭЭ: недостаточный синтез эритропоэтина и/ или низкая чувствительность (нередко сниженная экспрессия) рецепторов, воспринимающих сигналы от эритропоэтина.

Гормон эритропоэтин является основным регулятором эритропоэза в организме человека и большинства млекопитающих. Эритропоэтин является гликопротеином и синтезируется фибробластами интерстиция почек (70-90%) и гепатоцитами печени (10%). Он кодируется геном, расположенным на 7 хромосоме. В ходе транскрипции образуется мРНК, транслирующаяся в аминокислотную последовательность, созревание которых происходит при переходе гормона в секреторный аппарат клетки. Синтезированный таким образом гликопротеин, являясь зрелой молекулой эритропоэтина, выходит в окружающее клетки пространство и кровь, с последующим достижением клеток-мишеней. Уровень ЭЭ в сыворотке крови достигает, в среднем, 20 мМЕ/мл (3-34 мМЕ/мл) или 100 пг/мл.

Основным регулятором эритропоэтина является гипоксия любого генеза, в том числе и анемического. Гипоксия стимулирует выработку субъединиц HIF-1 и -2 (фактор индуцируемый гипоксией), которые «включают» ген эритропоэтина и тем самым запускают транскрипцию мРНК эритропоэтина. Противоположным действием обладает рост напряжения кислорода в крови, так как снижает концентрацию субъединицы HIF -1 и -2 за счет гидроксирования их в протеосомах с помощью фермента HIF-PH (HIF-пролил-гидроксилаза) – так называемый «сенсор эритропоэтина». Происходит «выключение» транскрипции мРНК эритропоэтина и уровень ЭЭ в сыворотке падает [9]. Таким образом, и гипоксия, и анемия увеличивают концентрацию ЭЭ в десятки и даже сотни раз.

Важную роль играют и рецепторы, воспринимающие сигнал эритропоэтина. ЭР кодируются геном, расположенном на коротком плече 19-й хромосомы (19p). Ген экспрессирует мРНК, которая транслируется в аминокислотный протеин. Менее 10% его транспортируется на поверхность клетки, а остальная часть находится во внутриклеточных органеллах: эндосомах, эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи. Период полураспада эритропоэтиновых рецепторов составляет около 90 мин. ЭР в основном экспрессируются на клетках-предшественниках эритропоэза, прежде всего, на эритроидных колониобразующих единицах (КОЕ-Э) и эритроблестах. Бурст образующие эритроидные единицы (БОЕ-Э) содержат рецепторы к эритропоэтину, но для значимой стимуляции БОЕ-Э требуются дополнительно и другие цитокины – интерлейкин-3, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.

Как же работает гормон эритропоэтин? Эритропоэтин связывается с двумя субъединицами ЭР, расположенного на мембране эффекторной клетки, в процессе чего происходит демеризация эритропоэтинового рецептора. При активации ЭР, включающих фосфорилирование самого эритропоэтинового рецептора и гена JAK2, происходит инициация внутриклеточных сигнальных путей (STAT 5, MARK, PI-3-Kinase), которые активируют гены, ответственные за пролиферацию, дифференцировку, созревание, блокаду апоптоза клеток-предшественников эритропоэза [14]. Таким образом, эритропоэтин оказывает свой эффект на КОЕ-Э и эритробласты в виде усиленной пролиферации, быстрого созревания клеток до зрелых форм (ретикулоцитов, эритроцитов) с выходом их в периферическую кровь, что и необходимо при лечении анемии в том числе у больных МДС. Кроме стимуляции клеток эритроидного ряда, эритропоэтин может оказывать свое действие и на другие органы и ткани. Так, в

литературе упоминается о нейропротективном эффекте на клетки мозга (при инсультах и ишемиях), о кардиопротективном эффекте, при котором эритропоэтин оказывает свое влияние непосредственно на клетки миокарда, увеличивая фракцию выброса желудочков и улучшая перфузию миокарда, что способствует уменьшению площади ишемии и инфаркта миокарда [15, 16, 17, 18, 19].

## **ПРЕПАРАТЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ У БОЛЬНЫХ МДС**

Эффект гормона эритропоэтина на эритроидный росток в клинической практике стали использовать, начиная с 80-х годов, у больных хронической почечной недостаточностью, так как у них часто выявляется хроническая анемия, обусловленная низким синтезом ЭЭ. Поэтому назначение рекомбинантного эритропоэтина этой категории больных для лечения анемии часто имеет положительный ответ. По аналогии анемии больных хронической почечной недостаточностью было предложено и лечение анемии у больных со злокачественными опухолевыми заболеваниями, в том числе и при многих гемобластозах. Однако эффективность и безопасность эритропоэстимулирующих препаратов у больных с заболеваниями системы крови была доказана лишь у пациентов лимфопролиферативными заболеваниями и МДС.

Показанием к назначению ЭПО при МДС является анемия с уровнем  $Hb \leq 100$  г/л. Данные препараты позволяют нередко улучшить качество жизни больных, сократить потребность в ТЭ и даже у некоторых пациентов повысить уровень Hb до нормальных значений. Препараты ЭПО редко вызывают опасные для жизни побочные эффекты. В отличие от переливаний ЭМ, препараты рекомбинантного эритропоэтина безопасны в отношении трансмиссивных инфекций, не приводят к перегрузке организма железом, имеют продолжительный эффект от терапии после их отмены. Кроме того, возможно их сочетанное применение с ТЭ.

Тем не менее, до начала терапии ЭПО необходимо провести ряд лабораторных исследований, оценив уровень сывороточного железа, ферритина, витамина  $B_{12}$ , ЭЭ (должен быть не более 500 мМЕ/мл), билирубина, а также гемограмму.

Препараты ЭПО не рекомендуется использовать у пациентов, имеющих:

- Высокую активность опухолевого процесса (например, до начала противоопухолевой терапии при РАИБ 2).
- Активный инфекционный процесс (острая пневмония, сепсис, остеомиелит и др.).

- Выраженный гемолиз (непрямой билирубин более 30 мкмоль/л).
- Выраженный железодефицит, дефицит витамина В<sub>12</sub>.
- Совместно с иммуномодуляторами, для которых характерен высокий риск тромбозов, например, леналидомид.

Среди эритропоэзстимулирующих препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации для применения у онкологических больных, широкое распространение получили следующие препараты: 1) эпоэтин альфа (эральфон, эпокрин, эпрекс); 2) эпоэтин бета (рекормон, мицера, эритрогим); 3) дарбэпоэтин альфа (аранесп). Эффективность препаратов доказана многочисленными исследованиями и практически не различается [20].

В клинической практике принято выделять стандартный и пролонгированный алгоритмы лечения ЭПО. При стандартном алгоритме эпоэтин альфа или бета вводится подкожно в дозе по 150 МЕ/кг (обычно 10000 МЕ) 3 раза в неделю на протяжении не менее 6 недель. При отсутствии ответа дозу удваивают и/или добавляют к терапии гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Результаты оценивают по изменению уровня гемоглобина и трансфузионной зависимости от ЭМ в соответствии критериям международной рабочей группы IWG (the International Working Group) [21, 22]. Большим эритроцитарным ответом считается увеличение уровня Hb до 110 г/л, или его прирост на  $\geq 20$  г/л от исходного (без переливаний эритроцитов), а также полное прекращение ТЭ у пациентов, ранее зависимых от трансфузий ЭМ. Под трансфузионной зависимостью принято считать переливание 2-х и более доз эритроцитарной массы в течение последних 8 недель. Малым эритроцитарным ответом считается сокращение объема трансфузионной зависимости на  $\geq 50\%$ , по сравнению с исходным, или увеличение уровня гемоглобина на 10-19 г/л у пациентов, не получавших ТЭ [22]. При пролонгированном алгоритме препарат вводится 1 раз в неделю. Так, эпоэтин альфа назначают по 40000 МЕ, эпоэтин бета – по 30000 МЕ, дарбэпоэтин альфа – по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в три недели.

По данным литературы, эффективность эпоэтинов у больных МДС зависит, прежде всего, от группы риска по IPSS (Табл. 3) или WPSS (Табл. 5). Так, положительный эритроцитарный ответ при назначении ЭПО у больных высокого риска МДС по IPSS достигается в 24% случаев [23], у пациентов промежуточного-2 риска – в 30-50% случаев [24], низкого и промежуточного-1 риска – в 70,5% случаев [25]. В то же время, в зависимости от группы риска по шкале WPSS, у пациентов среднего риска положительный ответ наблюдается у 14% больных, низкого – у 19%, очень низкого риска

– у 67% пациентов [26]. На результаты терапии с помощью ЭПО также может влиять и исходный уровень сывороточного эритропоэтина. Известно, что при низком (<200 мМЕ/мл) уровне ЭЭ положительный ответ ожидается с большей вероятностью, чем при высоких его цифрах, что служит прогностическим фактором эффективности терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина. Кроме того, важную роль в достижении эритроцитарного ответа при различных вариантах МДС играет и проведение специфической курсовой химиотерапии, назначение иммуномодулирующих, гипометилирующих препаратов, препаратов трансретиноевой кислоты [27, 28, 29]. Таким образом, рациональный отбор пациентов на терапию эритропоэтинами может существенно сократить финансовые затраты на лечение больных МДС и получить положительный результат терапии с большей вероятностью у этой категории больных.

Таблица 5

Балльная оценка прогностических факторов по шкале WPSS

Графы	Баллы	0	1	2	3
1	Вид МДС по ВОЗ	РА, РАКС, 5q-	РЦМД, РЦМД-КС	РАИБ-1	РАИБ-2
2	Кариотип	Хороший нормальный, -Y, del(5q), del(20q)	Средний: все другие аномалии хромосом	Плохой: более 3-х аномалий или аномалии 7 хромосомы	–
3	Потребность в гемотранфузиях	Нет	Регулярная	–	–

Графы 1, 2, 3 суммируются по баллам. В зависимости от баллов определяется прогноз: 1) очень низкий – 0 баллов, 2) низкий – 1 балл, 3) средний – 2 балла, 4) высокий – 3-4 балла, 5) очень высокий – 5-6 баллов.

Необходимо подчеркнуть, что препараты ЭПО переносятся пациентами хорошо. Среди побочных реакций и осложнений могут возникать гриппоподобный синдром (повышение температуры до 38°C, озноб, головная боль), аллергические реакции (крапивница, отек Квинке), ухудшение течения артериальной гипертензии и даже гипертонический криз, венозные и артериальные тромбозы, парциальная красноклеточная аплазия (за счет антител IgG к эритропоэтину). Следует отметить, что среди всех осложнений артериальные и венозные тромбозы у онкологических пациентов наиболее актуальны, так как использование ЭПО увеличивает их частоту в 1,5 раза [30]. Однако при ТЭ частота тромбозов возрастает еще больше: в 2 раза – для венозных тромбозов (с 3,7%



до 7,2%), для артериальных – в 1,7 раза (с 3,0% до 5,2%) [31]. Основной причиной увеличения частоты тромбозов, снижающих выживаемость онкологических пациентов, которые получали ЭПО, является высокий уровень целевого гемоглобина, зачастую более 130-150 г/л [32]. Поэтому, для снижения риска возникновения тромбозов планка целевого уровня гемоглобина снижена до 110-120 г/л [20].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, для коррекции анемии у больных МДС трансфузии эритроцитов играют основную роль и позволяют быстро восстановить гемоглобин до уровня, безопасного для жизни пациента. Однако при многократных переливаниях ЭМ возникает перегрузка организма железом, приводящая к гемосидерозу внутренних органов с развитием сердечной и печеночной недостаточности. Поэтому для профилактики и лечения перегрузки железом у больных МДС, получивших более 20 доз трансфузий эритроцитов и имеющих уровень ферритина выше 1000 нг/мл, необходимо ставить вопрос назначения хелаторов железа. Кроме того, при лечении анемии и профилактики трансфузионной зависимости от ЭМ, косвенным образом предупреждая развитие перегрузки организма железом, доказали свою эффективность эритропоэстимулирующие препараты у больных МДС.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Френкель М.А., Ширин А.Д. Современная диагностика миелодиспластических синдромов взрослых (классификация ВОЗ 2008 г.)// Клин.онкогематол.- 2010.- Т.3, №3.- С. 243-251.
2. Sanz G.F., Sanz M.A., Vallespi T. et al. Two regression models and scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients// Blood.- 1989.- Vol.74, No1.- P. 395-408.

3. Vardiman J.M., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes// *Blood*.- 2009.- Vol.114, No5.- С. 937-951.
4. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями// *Онкогематология*.- 2011.- №3.- С. 39-49.
5. Leitch H.A., Vickers L.M. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron?// *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*.- 2009.- P. 664-672.
6. Germing U., Hildebrandt B., Pfeilstöcker M. et al. Refinement of the international prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS)// *Leukemia*.- 2005.- Vol. 19, No 12.- P. 2223-2231.
7. Murphy M.F., Wallington T.B., Kelsey P. et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions// *Br J of Haematol*.- 2001.- Vol. 113.- P.24-31.
8. Romanenko N.A. Study of efficacy red cell transfusions and their influencing on quality of life in hematological malignancies patients with anemia// *Haematologica – The Hematology journal*.- 2012.- Vol. 97, Suppl.1.- P.163.
9. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа// *Клин.онкогематол*.- 2010.- Т.3, №3. С. 278-283.
10. Pigeon C., Ilyin G., Coursaud B. et al. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload// *J. Biol. Chem*.- 2001.- Vol. 276.- P.7811-7819.
11. Goldberg S.L. Novel treatment options for transfusional iron overload in patients with myelodysplastic syndromes// *Leuk Res*.- 2007.- Vol. 31, Suppl 3.- S. 16-22.
12. Takatoku M., Uchiyama T., Okamoto S. et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality// *Eur J Haematol*.- 2007.- Vol.78.- P.487–494.
13. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М. Эффективность хелаторной терапии больной миелодиспластическим синдромом// *Клин.онкогематол*.- 2011.- Т.4, №4.- С.311-314.
14. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells// *Biologics: Targets and Therapy*.- 2012.- Vol.6.- P.163-189.

15. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury// Proc Natl Acad Sci USA.- 2000.- Vol.97, No19.- P.10526–10531.
16. Hayashi T., Suzuki A., Shoji T. et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure// Am. J. Kidney. Dis.- 2000.- Vol.35, No2.- P.250–256.
17. Kaptanoglu E., Solaroglu I., Okutan O. et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings// Neurosurg. Rev.- 2004.- Vol.27, No2.- 113–120.
18. Kumral A., Uysal N., Tugyan Ket al. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats// Behav. Brain Res.- 2004.- Vol.153, No1.- P.77–86.
19. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart// J. Clin. Invest.- 2003.- Vol. 112, No7.- P.999–1007.
20. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer// Blood.- 2010.- Vol. 116, No20.- P.4045-4059.
21. Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes// Blood.- 2000.- Vol.96, No12.- P. 3671–3674.
22. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia// Blood.- 2006.- Vol.108, No2.- P.419–425.
23. Jadersten M., Malcovati L., Dybedal I. et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome// J Clin Oncol.- 2008.- Vol.26, No21.- P. 3607–3613.
24. Park S., Grabar S., Kelaidi C. et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience// Blood.- 2008.- Vol.111, No2.- P. 574–582.
25. Villegas A., Arrizabalaga B., Fernández-Lago C. et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response// Curr. Med. Res. Opin.- 2011.- Vol. 27, No5.- P.951-960.

26. Azzara A., Carulli G., Galimberti S. et al. High-dose (40,000 IU twice/week) alpha recombinant human erythropoietin as single agent in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes: a retrospective investigation on 133 patients treated in a single institution// *Am J Hematol.*- 2011.- Vol.86, No9.- P.762-767.
27. Crisa E., Foli C., Passera R. et al Long-term follow-up of myelodysplastic syndrome patients with moderate/severe anaemia receiving human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3: independent positive impact of erythroid response on survival// *Br J Haematol.*- 2012.- Vol.158, No1.- P.99-107.
28. Ferrero D., Darbesio A., Giai V. et al. Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13-cis-retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes// *Br. J. Haematol.*- 2009.- 144, No3.- P. 342-349.
29. Itzykson R., Ayari S., Vassilief D. et al. Is there a role for all-trans retinoic acid in combination with recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes? A report on 59 cases// *Leukemia.*- 2009.- Vol.23, No4.- P. 673-678.
30. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia// *JAMA.*- 2008.- Vol. 299, No8.- P.914-924.
31. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients with Cancer// *Arch. Intern. Med.*- 2008.- Vol.168, No21.- P.2377-2381.
32. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer// *J. Natl. Cancer. Inst.*- 2009.- Vol.101, No23.- P.1633-1641.