

3-20-2019

COMPLEX PATHOGENETIC APPROACH OF IRON DEFICIENCY CORRECTION IN PATIENTS WITH LOW RISK MYELOPLASTIC SYNDROME

S.V. Gritsaev

The Federal State Scientific Institution Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal Medical -Biological Agency, ndm2@mail.ru

Z.D. Yusupova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

N.Ah. Boymatova

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

Sh.D. Babadzhanova

Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of Uzbekistan

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics>

Recommended Citation

Gritsaev, S.V.; Yusupova, Z.D.; Boymatova, N.Ah.; and Babadzhanova, Sh.D. (2019) "COMPLEX PATHOGENETIC APPROACH OF IRON DEFICIENCY CORRECTION IN PATIENTS WITH LOW RISK MYELOPLASTIC SYNDROME," *Central Asian Journal of Pediatrics*: Vol. 2 : Iss. 1 , Article 28. Available at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics/vol2/iss1/28>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Pediatrics by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

COMPLEX PATHOGENETIC APPROACH OF IRON DEFICIENCY CORRECTION IN PATIENTS WITH LOW RISK MYELOPLASTIC SYNDROME

Cover Page Footnote

The Federal State Scientific Institution Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal Medical -Biological Agency. Tashkent Medical Academy, Uzbekistan. Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of Uzbekistan.

УДК: 616-41-06: 616- 085

КОМПЛЕКСНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В КОРРЕКЦИИ ЖЕЛЕЗО ДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЗКОГО РИСКА**¹Грицаев С.В., ²Юнусова З.Д., ²Байматова Н.А., ³Бабаджанова Ш.Д., ³Жахонов А.Х., ¹Кострома И.И.,
¹Жернякова А.А.****¹ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, ²Научно-исследовательский институт гематологии и
переливания крови МЗРУз, ³Ташкентская медицинская академия.***Резюме*

Больные МДС низкого риска остаются зависимыми от регулярных трансфузий, приобретая вторичный, пост-трансфузионный избыток железа, что соответственно является показанием к назначению хелаторной терапии (ХТ). Во всем мире данная проблема продолжает изучаться, подтверждение тому, что в данной статье приведены около 40 источников литературного обзора. Актуальность изучения избытка железа и лечения у больных МДС низкого риска приобретает не столько уменьшение показателей ферритина, сколько проблема возможного снижения летальности, не связанной с прогрессией МДС, и улучшения общей выживаемости данного контингента. В Узбекистане такие исследования проводились только у больных с талассемией. В связи, с чем появилась необходимость изучения данной проблемы и у больных с МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром (МДС), острый лейкоз, больные МДС низкого риска, анемия, ферритин, эритропоэстимулирующие препараты, хелаторная терапия, эксиджад.

**ПАСТ ХАВФЛИ МИЕЛОДИСПЛАСТИК СИНДРОМЛИ БЕМОРЛАРНИНГ ТЕМИР ЕТИШМОВЧИЛИГИ
СИНДРОМИНИ КОМПЛЕКС-ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШ КОНЦЕПЦИЯСИ****¹Грицаев С.В., ²Юнусова З.Д., ²Байматова Н.А., ³Бабаджанова Ш.Д., ³Жахонов А.Х., ¹Кострома И.И.,
¹Жернякова А.А.****¹ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, ²Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
МЗРУз, ³Ташкентская медицинская академия.***Резюме*

Хавф даражаси паст бўлган МДС беморлар мунтазам трансфузияга муҳтож бўлиб, иккиламчи, яъни трансфузиядан кейинги темир тўпланиб қолиши юзага келади, бу эса хелатор терапия (ХТ) ўтказишига кўрсатма ҳисобланади. Бутун дунёда бу муаммони ўрганиш давом этмоқда ва бу мақолада 40 тага яқин адабиёт манбалари келтирилган. Хавф даражаси паст бўлган МДС беморларда ортиқча йиғилган темирни аниқлаш ва уни даволаш долзарблиги ферритин кўрсаткичларини камайтиришдан иборат бўлмасдан, балки МДС ривожланиши билан боғлиқ бўлмаган ўлим кўрсаткичларини камайтириши ва шу беморларда умумий яшовчанлигини яхшилашдан иборатдир. Ўзбекистонда бундай тадқиқотлар фақат талассемия билан оғриган беморларда ўтказилган. Шу муносабат билан МДС билан оғриган беморларда ушбу муаммони ўрганиш зарурати юзага келди.

Калит сўзлар: миелодиспластик синдром (МДС), ўткир лейкоз, хавф даражаси паст бўлган МДС беморлар, анемия, ферритин, эритропоэзни кучайтирувчи препаратлар, хелатор терапия, эксиджад.

**COMPLEX PATHOGENETIC APPROACH OF IRON DEFICIENCY CORRECTION IN PATIENTS
WITH LOW RISK MYELOPLASTIC SYNDROME****¹Gritsaev S.V., ²Yusupova Z.D., ²Boymatova N.Ah., ³Babadzhanova Sh.D., Akhanov Kh., ¹Kostroma I.I.,
¹Zhernakova A.A.****¹The Federal State Scientific Institution Russian Research Institute of Hematology and
Transfusiology of Federal Medical -Biological Agency, ²Tashkent Medical Academy,****³Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of Uzbekistan,***Resume*

Patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (MDS) remain regular transfusions dependent, acquiring a secondary post-transfusion excess of iron, which is an indication for prescribing chelation therapy. This problem continues to be studied all over the world, in confirmation of that, there are around 40 sources of literature review are given in this article. The relevance of studying excess of iron and treatment of patients with lower-risk MDS acquires not so much a decrease in ferritin, as the problem of possible reduce of mortality, not related to the progression of MDS and improving the overall survival rate of this contingent. Such kind of researches in Uzbekistan were conducted only in patients with thalassemia. Therefore it's needed to study this problem in patients with MDS.

Keywords: myelodysplastic syndrome (MDS), acute leukemia, lower-risk MDS patients, anemia, ferritin, erythro-ester-stimulating drugs, chelator therapy, exidjade.

Актуальность

Миелодиспластический синдром (МДС) — группа гетерогенных клональных заболеваний, характеризующаяся наличием цитопении в периферической крови (ПК), дисплазии в костном мозге (КМ) и риском трансформации в острый лейкоз (ОЛ). МДС сегодня является одной из самых сложных проблем гематологии. Лишь недавно лечение МДС вышло за рамки поддерживающей терапии, проводившейся с целью облегчения симптомов. МДС — это патология старшей возрастной группы. 80 % случаев МДС приходится на лица старше 60 лет. МДС в детском возрасте встречается крайне редко. Известно, что выбор терапевтической тактики во многом определяется возрастом пациента, соматическим статусом, степенью риска по шкале IPSS, WPSS, наличием совместимого донора.

Выбор варианта терапии больных миелодиспластическим синдромом (МДС) — достаточно сложный процесс и, в первую очередь, это касается больных из группы низкого риска. Избыточное количество бластных клеток в костном мозге, особенно в совокупности с неблагоприятным вариантом кариотипа, предполагает лечение, направленное на предупреждение дальнейшей прогрессии заболевания и/или подготовку к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Т.е. гематолог, основываясь преимущественно на данных о возрасте, соматическом статусе и коморбидности выбирает одну из трех возможных опций. Это протоколы лечения острого миелоидного лейкоза, гипометилирующие препараты в режиме монотерапии или комбинации с другими препаратами и сдерживающая терапия, предполагающая назначение преимущественно таблетированных цитостатиков.

Задачей лечения больных МДС низкого риска является коррекция цитопении и, прежде всего, анемии [1-4]. Для этой категории больных проблема не столько в выборе из эритропоэстимулирующих, иммуносупрессивных, иммуномодулирующих или гипометилирующих препаратов. Анализ предикторов, ассоциированных с эффективностью, позволяет в случае корректного проведенного отбора больных добиться уменьшения частоты переливаний донорских эритроцитов или даже полного отказа от них. Проблема в том, что ответ удается достичь не у всех больных. Более того, в большинстве случаев ответ носит транзиторный характер. Т.е. если больной МДС низкого риска не является кандидатом на трансплантацию, то он остается зависимым от регулярных трансфузий той или иной степени интенсивности и как следствие приобретает вторичный, посттрансфузионный, избыток железа и соответственно появляются показания к назначению хелаторной терапии (ХТ) [5].

Эффективность хелаторов железа оценивается по уровню ферритина в сыворотке крови и содержанию железа в печени и миокарде, определяемому методом магнитно-резонансной томографии. Однако учитывая негативное воздействие избытка железа на жизненно важные внутренние органы, опосредованные повреждением клеточных структур продуктами свободно радикального окисления, актуальность приобретает не столько уменьшение показателей ферритина [6-8], сколько проблема возможного снижения летальности, не связанной с про-

грессией МДС, и улучшения общей выживаемости (ОВ) [3,9-11]. Принимая во внимание факт повреждающего действия избытка железа на костномозговое кровотоечение, не исключено, что назначение ХТ одновременно может способствовать и улучшению показателей крови. Данное положение имеет принципиальное значение, так как хроническая анемия, как известно, является самостоятельным фактором ухудшения выживаемости больных МДС [11].

Известно, что поддержание гомеостаза железа обеспечивается путем баланса между абсорбцией и рециркулирующей микроэлемента в организме в отсутствии механизмов по выведению его избытка. При этом поступление железа из кишечника в кровь, осуществляемое с участием ферропоетина, контролируется гепсидином [12,13]. Генетически опосредованное снижение экспрессии и, соответственно, продукции гепсидина, наблюдаемое в частности у больных врожденным гемохроматозом, сопровождается повышением уровня сывороточного железа. Пониженная экспрессия гепсидина может быть и следствием неэффективного эритропоэза, как, например, у больных талассемией, не нуждающихся в трансфузиях [14].

Другая причина избытка железа — переливания донорских эритроцитов с аккумуляцией железа преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной системы [15]. Трансфузия 4-5 доз донорских эритроцитов добавляет приблизительно 1 грамм железа к содержащимся в организме 4 граммам. В этих условиях истощение связывающей способности ферритина сопровождается появлением железа несвязанного с ферритином, включая его агрессивную форму — лабильное железо плазмы. Итогом накопления избытка железа, образования лабильного железа плазмы и продуктов свободно радикального окисления становится повреждение клеток миокарда, печени, поджелудочной железы и ряда других органов с нарушением их функциональной активности, что в итоге может послужить причиной смерти больного [16]. Не исключено, что избыток железа может быть ассоциирован и с риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [17].

К настоящему времени опубликовано несколько работ, в которых продемонстрировано улучшение выживаемости больных МДС низкого риска, получавших ХТ. R. Lyons с соавт. [18] в 2017 году в журнале *Leukemia Research* опубликовали результаты 5-летнего проспективного неинтервенционного исследования, в которое было включено 599 больных МДС низкого риска в возрасте от 18 лет из 118 центров США. Диагноз устанавливали по классификации ВОЗ или FAB, вариант прогноза по шкале IPSS. Посттрансфузионную перегрузку железом верифицировали, если были перелиты 20 и более доз донорских эритроцитов или трансфузии продолжались с частотой ≥ 6 доз каждые 12 недель, и/или уровень сывороточного ферритина был более 1000 нг/мл. Период от диагностики МДС до включения в исследование варьировал от 0 до 429,9 месяцев. У 54,4% больных были выявлены сосудистые заболевания: артериальная гипертензия у 50,8% и ишемическая болезнь сердца у 25,2%. Сахарный диабет и заболевания щитовидной железы имели место у 24,5% и 21,0% больных соответственно. Больные были распределены в три группы: без ХТ, ХТ и

ХТ длительностью ≥ 6 месяцев. Авторами было установлено, что назначение хелаторов железа и, прежде всего, длительная ХТ сопровождалась достоверным улучшением выживаемости: 86,3 и 98,7 месяца соответственно против 47,8 месяцев в группе больных без ХТ; $p < 0,0001$. Одна из причин – значимо большая частота летальных исходов среди больных, которым не назначались хелаторы: 73,3% против 62,2% в группе ХТ и 59,6% в группе ХТ ≥ 6 месяцев. Одновременно было продемонстрировано улучшение без прогрессивной выживаемости. Медиана времени от диагностики МДС до трансформации в ОМЛ в группах составила 46,7, 86,3 и 97,8 месяцев соответственно; $p < 0,0001$.

Н. Leitch с соавт. [19] проанализировали данные 239 больных МДС низкого и промежуточного-1 IPSS риска, из которых 83 получали (деферазирокс, дефероксамин или оба препарата последовательно) и 156 не получали ХТ. В группе ХТ было больше молодых больных и больных МДС с кольцевыми сидеробластами, с более поздним развитием зависимости от трансфузий и более высокими показателями сывороточного ферритина. До или во время ХТ больные получали один из вариантов терапии, стандартно используемой для лечения МДС. Длительность ХТ была от 1,2 до 123,5 месяцев, медиана 12,4 месяца. Также как и в предыдущей работе было обнаружено значимое улучшение выживаемости больных при назначении хелаторов железа: 5,2 года против 2,1 года без ХТ; $p < 0,0001$. Учитывая неоднородный состав больных, авторы оценили ОВ в группах с сопоставимыми клинико-гематологическими показателями (возраст, IPSS-R вариант, частота переливаний в месяц, длительность периода от диагностики МДС до начала трансфузий) и вновь выявили достоверно худшую выживаемость больных, которые не получали ХТ. При этом различия в причинах смерти и без лейкозной выживаемости в сопоставимых группах обнаружено не было.

Результаты 8 наблюдательных исследований, опубликованных за период 2008-2014 годы, были использованы А. Mainous с соавт. для мета-анализа [20]. И вновь было продемонстрировано значимое улучшение выживаемости больных МДС низкого риска, получавших ХТ. Различия в медиане ОВ составило 61,2 месяца, т.е. назначение хелаторов железа увеличивало выживаемость на 5 лет. Так как в 3-х публикациях были представлены промежуточные данные, в 2017 году I. Abraham с соавт. [21] представили результаты нового мета-анализа результатов 7 наблюдательных исследований по причине увеличения сроков наблюдения [18]. Итогом стало повторение вывода о непосредственной зависимости ОВ больных МДС низкого риска от назначения хелаторов железа. Более того, различия в медиане выживаемости достигло уже 74 месяцев, т.е. при назначении ХТ возможно увеличение продолжительности жизни на 6,2 года.

Механизмы, обуславливающие улучшение выживаемости больных МДС низкого риска при назначении хелаторов, не известны. Наиболее привлекательным объяснением представляется снижение запасов железа. Однако непродолжительный мониторинг за уровнем сывороточного ферритина и содержания железа в печени недостаточны для обоснования данного предположения [7,8,22]. Более того отдельным исследователям не удалось продемонстрировать значимое снижение уровня ферритина даже при длительной ХТ, что позволяет

усомниться в целесообразности использования данного показателя в качестве маркера оценки эффективности хелаторов железа [18]. В качестве возможных механизмов улучшения ОВ рассматриваются также уменьшение потребности в переливаниях донорских эритроцитов и снижение риска прогрессии в ОМЛ [19,23]. Но более вероятным представляется биологический эффект хелаторов в виде уменьшения уровня железа не связанного с ферритином, лабильного железа плазмы и продуктов свободно радикального окисления, что позволяет предупредить повреждение жизненно важных органов [22,24]. Косвенным подтверждением может быть снижение риска смерти при длительном приеме деферазирокса в адекватной дозе [19,25,26]. Так А. Zeidan с соавт. [25] было установлено, что каждая дополнительная неделя приема хелатора сопровождается снижением риска смерти, особенно в случае длительности ХТ более 53 недель (HR: 0,395; 95% CI: 0,197–0,792; $p = 0,009$).

Назначение хелаторов железа привлекательно для клиницистов не только возможностью улучшить ОВ. Не менее важным представляется шанс снизить зависимость больных МДС от трансфузий. По этому вопросу в литературе можно найти описание, как отдельных наблюдений, так и анализ значительного числа случаев. Наибольшее количество больных МДС, в историях болезней, которых были проанализированы на предмет частоты достижения гематологического ответа (ГО), было включено в исследование EPIC – проспективное, 1-летнее, многоцентровое, открытое, III b стадии по изучению эффективности деферазирокса у больных с избытком железа [23]. Критериями включения были пост-трансфузионная перегрузка железом, определяемая как уровень ферритина ≥ 1000 нг/мл или переливание более 20 доз донорских эритроцитов (если уровень ферритина был < 1000 нг/мл), или концентрация железа в печени > 2 мг Fe/г сухого веса (метод МРТ T2*), а также прогнозируемая продолжительность жизни не менее 1 года и отсутствие другого вида специфической терапии. Для проведения post-hoc анализа были отобраны больные, которые приняли хотя бы одну дозу деферазирокса. Из 341 больного МДС, включенных в исследование, эритроцитарный, тромбоцитарный и нейтрофильный ответы были оценены у 247, 100 и 50 больных соответственно. Эритроцитарный ответ был зафиксирован у 21,5% больных с медианой времени до ответа 109 дней. При этом у 11,3% больных было только снижение зависимости от трансфузий, у 8,9% только повышение концентрации гемоглобина и у 1,2% оба варианта ответа одновременно. Тромбоцитарный ответ имел место у 13,0% больных с медианой времени до ответа 169 дней. Нейтрофильный ответ был констатирован у 22,0% больных с медианой времени до ответа 226 дней. Ответ сопровождался снижением уровня ферритина.

Снижение ферритина было выявлено и другими авторами [27], что дает основание предположить зависимость ответа от уменьшения запасов железа. Для более корректного выделения возможных причин улучшения показателей крови и снижения потребности в трансфузиях при назначении деферазирокса М. Врессиа и соавт. [28] проанализировали 9 публикаций с описанием отдельных случаев с ГО, 4 с результатами клинических исследований и 3 с показателями из реальной клинической

практики. Совокупный анализ позволил авторам допустить роль следующих механизмов. Непосредственное воздействие хелаторов на патологический клон и клетки гемопоэтического микроокружения. Стимуляция механизмов по выведению железа из мест хранения с последующей его утилизацией гемопоэтической тканью. Снижение уровня лабильного железа плазмы и свободных радикалов кислорода. Подавление функции транскрипционного фактора NF- κ B. Подавление внутриклеточного сигнального пути m-TOR. Следует предположить, что гематологический ответ – это результат совместного или последовательного функционирования нескольких из выше приведенных механизмов, инициированных приемом хелаторов железа. Этим, отчасти, можно объяснить отсутствие ГО у остальных больных МДС.

Несмотря на ряд недостатков в исследованиях по оценке эффективности хелаторов, включая отсутствие рандомизации и возможную селекцию больных с более благоприятным прогнозом в группу ХТ, имеющиеся данные позволяют рассчитывать на улучшение выживаемости и снижение трансфузионной зависимости при назначении хелаторов железа. Для этого, как следует из уже упоминаемых исследований [18,25] и работы М. Delforge с соавт. [29], необходимо соблюдение 2 принципиальных условий: адекватность дозы и длительность терапии. Учитывая возможные токсические осложнения при приеме деферазирока, следующее важное условие – клинико-лабораторный мониторинг со своевременной корректировкой дозы. К наиболее частым осложнениям при назначении деферазирока (эксиджад) относятся желудочно-кишечные расстройства и повышение уровня креатинина [30], которые носят обратимый характер при соблюдении прописанных в инструкции рекомендаций, т.е. своевременном снижении дозы, прерывании или отмене. Прием эксиджада за полчаса до ужина и постепенное наращивание дозировки под контролем уровня сывороточного ферритина может предупредить развития нежелательных явлений [31]. Эксиджад, который выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток, больной принимает 30 мг/кг в день [32,33,34,35,36].

Заключение

1. Хелаторная терапия – составляющий элемент алгоритма лечения больных МДС низкого риска с посттрансфузионной перегрузкой железом. Ее назначение в составе комплексно-патогенетически обоснованном не должно носить формальный характер только по причине выявления критериев избытка железа в организме.

2. Назначение хелаторов железа может снизить трансфузионную зависимость и увеличить выживаемость у больных МДС. Условиями для комплексно-патогенетически обоснованного проявления клинической эффективности хелаторной терапии являются тщательный отбор кандидатов, своевременная корректировка дозы и длительный прием хелаторов.

3. В Узбекистане успешно применяется хелаторная терапия с применением эксиджада у больных с талассемией, только комплексно-патогенетически обоснованное назначение лечебных препаратов обеспечивается за счет государственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абрашкина Ю. С. Эффективность метода флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) для выявления скрытых хромосомных перестроек при миелодиспластических синдромах : научное издание / Ю.С. Абрашкина, Ольшанская Ю.В., Удовиченко А.И., Кохно А.В., Домрачева Е.В. // Гематология и трансфузиология. - М., 2008. - №2. - С. 3-8. - Библиогр.: 32 назв.
2. Грицаев С. В. Комплексный кариотип - маркер крайне неблагоприятного протокола у больных острыми миелоидными лейкозами развернутыми вариантами миелодиспластического синдрома старше 70 лет с высоким индексом коморбидности : научное издание /С. В. Грицаев, И. С. Мартынкевич [и др.] //Терапевтический архив. - М., 2012. - №7. - С. 16-21. - Библиогр.: 38 назв.
3. Кохно А.В. Миелодиспластический синдром: обзор / А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Клиническая геронтология. - Москва, 2009. - №3. - С. 33-46. - Библиогр.: 77 назв.
4. Климкович Н. Н.Первичные миелодиспластические синдромы: современные представления о молекулярных механизмах патогенеза /Н. Н. Климкович, Т. И. Козарезова //Гематология и трансфузиология : научно-практический журнал. - М. : Медицина. - ISSN 0234-5730. - 2005. - N 3. - С. 41-46 (Шифр Г375375/2005/3).
5. Рац А. А. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластическом синдроме у детей и подростков : научное издание / А. А. Рац, Н.В. Станчева [и др.] //Вопросы гематологии-онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - М., 2013. - Том 12 N1. - С. 56 (Шифр В28013)
6. Сулейманова Д.Н. соав. «Риск перегрузки железом и хелаторная терапия у больных талассемией» /Методическое пособие. Ташкент, 2017, ст. 39
7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. //Blood 1997; 89(6): 2079-2088.
8. Bennett J.M. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. //Am J Hematol 2008; 83(11): 858-861.
9. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. //J Clin Oncol 2005; 23(30): 7594-7603.
10. Steensma DP, Bennett JM. The myelodysplastic syndromes: Diagnosis and treatment. //Mayo Clin Proc 2006; 81(1): 104-30.
11. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? //Expert Rev Hematol 2013; 6(4): 397-410.
12. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R, et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naïve and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies extend and expanse. // Eur J Haematol 2012; 88(3): 260-208.
13. List AF, Baer MR, Steensma DP et al. Deferasirox reduces serum ferritin and labile plasma iron in RBC transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome. //J Clin Oncol 2012; 30(17): 2134-2139.
14. Greenberg PL, Koller CA, Cabantchik ZI et al. Prospective assessment of effects on iron-overload parameters of deferasirox therapy in patients with myelodysplastic

syndromes. //Leuk Res 2010; 34(12): 1560-1565.

15. Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Canizo C et al. Iron overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. // Ann Hematol 2010 89(2): 147-54.

16. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). //Leuk Res 2010; 34(7): 864-870.

17. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. //Leuk Res 2007; 31 (Suppl 3): S2-6.

18. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. //Int J Hematol. 2008; 88(1): 7-15.

19. Andrews NC. Closing the iron gate. N Engl //J Med. 2012; 366(4): 376-377.

20. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. //Blood 2007; 109(11): 5027-5035.

21. 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; 78(6): 487-494.

22. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes. //Int J Hematol 2018; 107(1): 55-63.

23. Lyons R, Marek B, Paleyc C et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: Registry analysis at 5 years. //Leuk Res 2017; 56: 88-95. 24. Leitch H, Parmar A, Wells R et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. //Br J Haematol 2017; 179(1): 83-97.

25. Mainous A., Tanner R, Hulihan M et al. The impact of chelation therapy on survival in transfusional iron overload: a meta-analysis of myelodysplastic syndrome. //Br J Haematol 2014; 167(5): 720-723.

26. Abraham I, Yam M, Yun S et al. Survival outcomes

in iron chelated and non-chelated patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: Review and pooled analysis of observational studies. //Leuk Res 2017; 57: 104-108.

27. Gattermann N, Jarisch A, Schlag R et al. Deferasirox treatment of iron-overloaded chelation-naive and prechelated patients with myelodysplastic syndromes in medical practice: results from the observational studies eXtend and eXjange. // Eur J Haematol 2012; 88(3): 260-268.

28. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. // Haematologica 2012; 97(9): 1364-1371. 29. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? //Blood 2009; 114(26): 5251-5255.

30. Zeidan AM, Hendrick F, Friedmann E et al. Deferasirox therapy is associated with reduced mortality risk in a medicare population with myelodysplastic syndromes. //J Comp Eff Res. 2015; 4(4): 327-340.

31. Rose C, Brechignac S, Vassilief D et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. //Leuk Res 2010; 34(7): 864-870. 32. Improta S, Villa MR, Volpe A et al. Transfusion-dependent low-risk myelodysplastic patients receiving deferasirox: Long-term follow-up. //Oncol Lett 2013; 6(6): 1774-1778.

33. Breccia M, Voso M, Spiriti M et al. An increase in hemoglobin, platelets and white blood cells levels by iron chelation as single treatment in multitransfused patients with myelodysplastic syndromes: clinical evidences and possible biological mechanisms. //Ann Hematol 2015; 94(5): 771-777. 34. Delforge M, Selleslag D, Beguin Y et al. Adequate iron chelation therapy for at least six months improves survival in transfusion-dependent patients with lower risk myelodysplastic syndromes. //Leuk Res 2014; 38(0): 557-563.

35. Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J et al. A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. //Leuk Res 2013; 37(12): 1612-1615.

36. Nolte F, Angelucci E, Breccia M et al. Updated recommendations on the management of gastrointestinal disturbances during iron chelation therapy with deferasirox in transfusion dependent patients with myelodysplastic syndrome – emphasis on optimized dosing schedules and new formulations. // Leuk Res 2015; 39(10): 1028-1033.

Поступила 17. 05. 2019 год.