

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Резюме. Проанализирована эффективность лечения анемии с помощью эритропоэстимулирующих препаратов (ЭПСП) у 42 больных миелодиспластическим синдромом (МДС). Эпоэтин α ($n = 17$) и эпоэтин β ($n = 14$) назначали по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, дарбэпоэтин α ($n = 11$) — по 500 МЕ 1 раз в 3 нед (медиана длительности лечения 5,5 мес). Показанием для назначения ЭПСП была концентрация гемоглобина менее 100 г/л. В контрольную группу вошли 70 больных, которым ЭПСП не назначали. Эффективность эритропоэстимулирующей терапии оценивали по эритроцитарному ответу (ЭО) в соответствии с критериями IWG. Большой ЭО расценивали как увеличение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более у больных, не получавших трансфузии эритроцитов (ТЭ), или полное прекращение трансфузий у больных, ранее зависимых от ТЭ; малый ЭО — увеличение концентрации гемоглобина на 10—19 г/л или снижение зависимости от ТЭ на 50%. В целом в основной группе ЭО составил 35,7%, при этом большой ЭО наблюдали у 11 (26,2%) больных, малый — у 4 (9,5%). В контрольной группе малый ЭО наблюдали лишь у 3 (4,3%) из 70 больных. Установлена обратная корреляция ($r = -0,57$; $p < 0,05$; $n = 17$) исходного содержания сывороточного эритропоэтина с эффективностью эритропоэстимулирующей терапии. При концентрации сывороточного эритропоэтина до 200 мМЕ/мл положительный ответ констатирован у 60% больных, при концентрации эритропоэтина выше 500 мМЕ/мл положительного ответа не наблюдали. Таким образом, исходная концентрация эритропоэтина может быть рекомендована в качестве фактора прогноза ответа на терапию ЭПСП у больных МДС.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром; анемия; гемоглобин; трансфузии эритроцитов; эритропоэтин; эритропоэстимулирующие препараты.

EFFICIENCY OF ERYTHROPOIESIS-STIMULATING DRUGS IN ANEMIA IN PATIENTS WITH THE MYELODYSPLASTIC SYNDROME

N.A.Romanenko, S.V.Gritsaev, S.S.Bessmeltsev, K.M.Abdulkadyrov

Russian Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Summary. The efficiency of erythropoiesis-stimulating drugs (EPSD) in the treatment of anemia was evaluated in 42 patients with the myelodysplastic syndrome (MDS). Epoetin α ($n = 17$) and epoetin β ($n = 14$) were administered in a dose of 150 Units/kg 3 times weekly, darbepoetin α ($n = 11$) in a dose of 500 units once in 3 weeks (treatment duration median 5.5 months). The indication for EPSD was hemoglobin level < 100 g/l. Control group included 70 patients who did not receive EPSD. The efficiency of EPSD was evaluated by the erythrocytic response (ER) in accordance with IWG criteria. Increase of Hb concentration by 20 g/l in patients who did not receive red blood cells (RBC) transfusions or complete discontinuation of transfusions in previously RBC transfusion-dependent patients were considered as high ER. Increase of Hb concentration by 10—19 g/l or 50% reduction of RBC transfusions dependence were regarded as minor ER. ER in the entire group was 35.7%: high ER in 11 (26.2%) and minor in 4 (9.5%) patients. In controls minor response was attained in just 3 (4.3%) of 70 patients. An inverse correlation ($r = -0.57$; $p < 0.05$; $n = 17$) between the initial serum erythropoietin concentration and efficiency of EPSD therapy was detected. Positive response was attained in 60% patients with serum erythropoietin concentration below 200 mUnit/ml. No positive response was attained at erythropoietin concentration above 500 mUnit/ml. Hence, the initial concentration of erythropoietin can be recommended as a prognostic factor for response to EPSD therapy in MDS patients.

Key words: myelodysplastic syndrome, anemia, hemoglobin, erythrocyte transfusion, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating drugs

Анемия при миелодиспластическом синдроме (МДС) является наиболее частым проявлением болезни, а степень ее выраженности зависит от длительности и варианта заболевания. На момент постановки диагноза МДС анемия часто является ведущим клиническим симптомом заболевания [1, 2]. Вместе с тем частота анемии может существенно возрастать при проведении терапии цитостатически-

ми и гипометилирующими препаратами (5-азацидин, децитабин) и при прогрессировании болезни с нарастанием количества бластных клеток в костном мозге, особенно при рефрактерной анемии с избытком бластов (РАИБ) или при трансформации МДС в острый лейкоз.

Персистирующая анемия существенно ухудшает качество жизни, вызывая симптоматику, обусловленную коронарной недостаточностью, в виде общей слабости, снижения толерантности к физической нагрузке, одышки, болей за грудиной, головной боли, тахикардии, различных нарушений ритма сердца, снижения умственной и физической активности, а также подавленности. У больных старшей возрастной категории учащаются приступы стенокардии. Многообразная симптоматика анемии сопровождается

Для корреспонденции:

Романенко Николай Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России.

Адрес: 191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Телефон: +7 (812) 717-58-57.

E-mail: rom-nik@yandex.ru

Таблица 1

Характеристика больных МДС

Показатель	Больные МДС		
	основная группа (получавшие ЭПСП) (n = 42)	контрольная группа (не получавшие ЭПСП) (n = 70)	всего (n = 112)
Возраст, годы	70 (52—88)	72 (24—89)	72 (24—89)
Концентрация гемоглобина, г/л	76 ± 15,7 (35—100)	78,5 ± 18,7 (36—104)	77,6 ± 17,6 (35—104)
РА	18 (42,9%)	20 (28,6%)	38 (33,9%)
РЦМД	2 (4,8%)	12 (17,1%)	14 (12,5%)
РАКС	6 (14,3%)	6 (8,6%)	12 (10,7%)
Синдром 5q-	4 (9,5%)	3 (4,3%)	7 (6,3%)
РАИБ-1	5 (11,9%)	8 (11,4%)	13 (11,6%)
РАИБ-2	4 (9,5%)	8 (11,4%)	12 (10,7%)
ХММЛ	3 (7,1%)	13 (18,6%)	16 (14,3%)
Зависимые от ТЭ	22 (52,4%)	39 (55,7%)	61 (54,5%)
Количество ТЭ (каждые 2 мес)	4 ± 1,2 (2—7)	4,5 ± 2,4 (2—12)	4,2 ± 1,9 (2—12)

ется депрессией, потерей трудоспособности и дезадаптацией в семейной и общественной жизни [1—3].

Основным методом коррекции анемии у больных МДС является трансфузия эритроцитов (ТЭ). Однако если в начале заболевания переливания проводят редко (1—2 дозы в 2 мес), то с течением времени в процессе прогрессирования количество переливаний может возрастать до 4—6 доз в 1 мес. Большое количество ТЭ приводит к перегрузке организма железом, а в последующем — к развитию (через 1—3 года) гемосидероза внутренних органов [1, 2]. Альтернативным методом коррекции анемии является назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП). Благодаря внедрению ЭПСП у больных МДС, как показали многочисленные исследования [2, 4, 5], увеличивается продолжительность жизни больных и улучшается ее качество.

Эффективность ЭПСП определяется многими факторами. Согласно критериям международной рабочей группы IWG (International Working Group) [6, 7], в зависимости от группы риска по IPSS при назначении этих препаратов положительный эритроцитарный ответ (ЭО) по результатам исследований M. Jadersten и соавт. [8] отмечался у 24% больных группы высокого риска МДС, по данным S. Park и соавт. [9] — у 30—50% больных группы среднего риска МДС. A. Villegas и соавт. [10] показали, что у больных с низким и промежуточным риском МДС, получавших не более 2 ТЭ в месяц, ЭО достигается к 8-й неделе у 70,5%, а к 24-й неделе — у 72,2% больных.

В то же время, по данным A. Azzara и соавт. [11], в зависимости от группы риска по шкале WPSS положительный ЭО наблюдался у 14% больных группы среднего риска, у 19% — низкого, у 67% — очень низкого риска. На результаты ответа на ЭПСП также может влиять и исходный уровень сывороточного эритропоэтина (СЭ). При низком содержании СЭ положительный ответ ожидается с большей вероятностью, чем при высоком, что служит прогностическим фактором эффективности терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина [10]. Кроме того, важную роль в достижении ЭО при различных вариантах МДС играет и проведение курсовой химиотерапии, назначение иммуномодулирующих, гипометилирующих препаратов, трансретиновой кислоты [2, 4, 5].

Цель исследования — изучить эффективность ЭПСП у больных с различными формами МДС и определить прогностическую значимость уровня СЭ при назначении препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением с 2008 по 2012 г. находились 112 больных МДС (63 женщины и 49 мужчин) с анемией (концентрация гемоглобина колебалась от 35 до 104 г/л) в возрасте от 24 до 89 лет (медиана 72 года). Диагноз МДС устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. [12]. Больных МДС с рефрактерной анемией (РА) было 38 (33,9%), рефрактерной цитопенией с мультилинейной дисплазией (РЦМД) — 14 (12,5%), рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами (РАКС) — 12 (10,7%), синдром 5q- отмечался у 7 (6,3%), РАИБ-1 — у 13 (11,6%),

РАИБ-2 — у 12 (10,7%), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) с наличием изменений, характерных для МДС, — у 16 (14,3%). Длительность заболевания колебалась от 2 до 76 мес (табл. 1). В качестве основного лечения больные МДС с РАИБ-1 и РАИБ-2 получали гипометилирующую терапию (дакоген), ХММЛ — гидреа и/или интерферон α . В то же время больные МДС с РА, РАКС, РЦМД, синдромом 5q- получали в основном сопроводительную терапию. Большинство больных предъявляли жалобы, связанные с анемией: слабость, головокружение, одышка при ходьбе, боли в грудной клетке, головная боль, снижение работоспособности. Больных разделили на 2 группы: в 1-ю группу, основную (n = 42, возраст от 52 до 88 лет, медиана возраста 70 лет), вошли больные, получавшие ЭПСП, во 2-й, контрольной, группе (n = 70, возраст от 24 до 89 лет, медиана возраста 72 года) терапию ЭПСП не проводили. При низкой концентрации гемоглобина, до 80 г/л, больные обеих групп получали ТЭ с целью повышения его концентрации до 85—100 г/л. В основной группе переливания эритроцитарной массы получили 22 (52,4%) больных, в контрольной — 39 (55,7%).

В основной группе для коррекции анемии назначали ЭПСП. Перед их назначением исследовали показатели гемограммы и исходное содержание сывороточного эритропоэтина, который оценивали методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы для определения эритропоэтина Biomerica (США). В качестве ЭПСП использовали эпоэтин α — эпрекс (n = 17), эпоэтин β — рекормон (n = 14) и дарбэпоэтин α — аранесп (n = 11). Больным с анемией (концентрация гемоглобина не более 100 г/л) эпоэтин α и β вводили подкожно 3 раза в неделю в дозе из расчета 150 МЕ на 1 кг массы тела (450 МЕ/кг в неделю), дарбэпоэтин α — по 500 мкг 1 раз в 3 нед. Медиана длительности лечения составляла 5,5 мес. Лечение препаратами рекомбинантного эритропоэтина прекращали при достижении концентрации гемоглобина 120 г/л. Если в течение 2—3 мес увеличение концентрации гемоглобина составляло менее 10 г/л и сохранялась трансфузионная зависимость в прежнем режиме, то констатировали отсутствие ответа и ЭПСП отменяли. В ис-

Таблица 2

Динамика показателей красной крови на фоне лечения анемии у больных МДС

Группа больных	Концентрация гемоглобина, г/л		Количество эритроцитов, ·10 ¹² /л		Гематокрит, %	
	исходно	через 4—8 мес	исходно	через 4—8 мес	исходно	через 4—8 мес
Большой ЭО (n = 11)	78,7 ± 10,5 (65—97)	103,9 ± 10,7* (85—117)	2,4 ± 0,4 (1,5—2,8)	3,3 ± 0,4* (2,4—4)	26,4 ± 5,8 (19,7—36,5)	29,6 ± 3,2* (25,5—33,2)
Малый ЭО (n = 4)	84,5 ± 10 (74—94)	97,3 ± 12,4 (80—108)	2,6 ± 0,2 (2,4—2,9)	3,1 ± 0,4 (2,5—3,5)	25,3 ± 3,4 (21,4—27,6)	30,4 ± 3,9 (26—33,1)
Отсутствие ЭО (n = 27)	73,2 ± 18,1 (35—100)	87,2 ± 11,8 (54—97)	2,2 ± 0,5 (1—3,1)	2,7 ± 0,4 (1,7—3,3)	23,5 ± 4,9 (15,9—30,3)	24,6 ± 5,2 (14,5—29,5)
Контроль (n = 70)	78,5 ± 18,7 (36—104)	92,4 ± 8,7 (57—100)	2,6 ± 0,8 (1,3—3,9)	3,2 ± 0,3 (2,6—3,7)	25,8 ± 6,7 (12—35,5)	28,6 ± 3,1 (26,1—33,9)

* $p < 0,05$.

следование не включали больных с кровотечением, гемолизом, активной инфекцией. При анемии с содержанием гемоглобина до 80 г/л ($n = 22$) лечение начинали с переливаний эритроцитов, доводя концентрацию гемоглобина до 85—100 г/л, параллельно назначали ЭПСП (табл. 1). Результаты оценивали по изменению концентрации гемоглобина и зависимости от ТЭ в соответствии с критериями международной рабочей группы IWG [7]. Большим ЭО считали увеличение концентрации гемоглобина до 110 г/л или его прирост не менее 20 г/л от исходного (без переливаний эритроцитов), а также полное прекращение ТЭ у больных, ранее зависимых от ТЭ (трансфузионная зависимость — переливание не менее 2 доз в течение последних 8 нед). Малым ЭО считали уменьшение числа переливаний на 50% по сравнению с исходным или увеличение концентрации гемоглобина на 10—19 г/л у больных, не получавших ТЭ [7].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2007) и Statistica 5.0 for Windows. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из наблюдаемых нами 112 больных МДС анемия (по классификации ВОЗ) легкой степени (концентрация гемоглобина 95—104 г/л) выявлена у 21 (18,7%) больного, умеренной (гемоглобин 80—94 г/л) — у 33 (29,5%), выраженной (гемоглобин 65—79 г/л) — у 33 (29,5%) и тяжелой (гемоглобин 53—64 г/л) — у 25 (22,3%). У 58 больных МДС с анемией выраженной и тяжелой степени (гемоглобин 35—79 г/л), у 3 — с умеренной анемией (гемоглобин 81—88 г/л) и наличием признаков недостаточности кровообращения проводили переливания эритроцитов до концентрации гемоглобина 85—100 г/л, позволившие уменьшить симптоматику анемии.

В основной группе 22 (52,3%) из 42 больных получали параллельно ЭПСП и ТЭ. Количество переливаний эритроцитов (в течение последних 2—3 мес), предшествовавшее назначению ЭПСП, составляло в среднем $4 \pm 1,2$ дозы (2—7 доз). В ходе терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у 4 больных, ранее зависимых от трансфузий, через 4—8 мес констатирован ответ в виде полного прекращения ТЭ и у 2 — в виде редукции на 50% числа переливаемых доз эритроцитов. Только у 3 (1 больной с синдромом 5q- и 2 — с РА) основной группы, ранее не полу-

чавших переливания, вследствие прогрессирования заболевания и ухудшения течения анемии потребовались ТЭ.

В целом по группе больных, получавших ЭПСП, положительный ЭО (в соответствии с критериями IWG [7]) наблюдали у 15 (35,7%) из 42 больных (табл. 2). Большой ЭО констатирован у 11 (26,2%) больных. У 5 (11,9%) больных отмечено увеличение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более при монотерапии ЭПСП (3 больных МДС с РА и 2 больных МДС с РАКС); 5 (11,9%) больным, ранее зависимым от ТЭ, полностью

прекратили гемотрансфузии в течение 2 мес и более (2 больных МДС с РА получали монотерапию ЭПСП, 2 больных МДС с РАИБ-1, 1 больной МДС с РАИБ-2 получал ЭПСП и дакоген); у 1 (2,4%) больного МДС с РЦМД, ранее зависимого от переливаний эритроцитов, констатировали нормализацию концентрации гемоглобина без ТЭ. Малый ответ наблюдали у 4 (9,5%) больных. У 2 больных МДС (с РАИБ-1 и РАИБ-2, получавших терапию дакогеном и ЭПСП) констатировано уменьшение числа ТЭ на 50% и у 2 больных (1 больной МДС с РАКС получал монотерапию ЭПСП, 1 больной ХММЛ получал гидреа и ЭПСП) отмечено увеличение концентрации гемоглобина на 10 и 16 г/л.

В контрольной группе больных стабилизацию гемоглобина на уровне 85—100 г/л достигали лишь на короткий срок (на 2—4 нед) за счет ТЭ (табл. 2). У больных данной группы сохранялась зависимость от ТЭ (с $4,5 \pm 2,4$ до $4,6 \pm 2,6$ дозы) в течение наблюдаемого периода. Лишь у 3 (4,3%) из 70 больных отмечен малый ЭО (снижение потребности в ТЭ на 50%).

У 17 больных МДС, получавших ЭПСП, исследовали исходное содержание СЭ и выявили широкую его вариабельность — от 25,8 до 978,1 мМЕ/мл ($433,5 \pm 365,1$ мМЕ/мл). Сопоставив уровень СЭ и эффективность эритропоэстимулирующей терапии, выявили статистически значимую корреляцию ($r = -0,57$; $p < 0,05$; $n = 17$). Данная корреляция показывает, что положительный ЭО на ЭПСП с большей вероятностью ожидается у пациентов с невысоким исходным уровнем СЭ. При концентрации СЭ от 25,8 до 180 мМЕ/мл в целом положительный ответ составил 60%: у 5 больных констатирован большой ЭО, у 1 — малый ЭО, у 4 больных ЭО не выявлен. В то же время из 7 больных с содержанием СЭ 546—978,1 мМЕ/мл положительный ответ на ЭПСП не получен ни в одном случае. Таким образом, у больных с содержанием СЭ менее 200 мМЕ/мл удается получить ответ на терапию ЭПСП, в то время как у больных с содержанием СЭ более 500 мМЕ/мл ответ отсутствует.

В последние годы применение ЭПСП в терапии больных МДС с низким риском по IPSS в качестве 1-й линии терапии на ранних сроках заболевания является методом выбора, в том числе в качестве монотерапии [5, 13]. При этом препараты рекомбинантного эритропоэтина способствуют не только уменьшению количества ТЭ и улучшению качества жизни, но и отсрочке

периода гемотрансфузионной зависимости у больных, ранее не получавших переливания, а по мнению ряда авторов [14, 15], и увеличению общей выживаемости. Однако результативность препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных МДС, по данным разных авторов [10, 11, 16], варьирует — от 14 до 70,5%. Положительный ЭО во многом зависит от фазы заболевания, риска по IPSS, длительности гемотрансфузионного анамнеза, концентрации СЭ, чувствительности опухолевых клеток к гипометилирующим препаратам, химиотерапии и даже от степени тяжести анемии [10, 13, 14, 16—18]. Исследования А. Villegas и соавт. [10] показали, что 70,5% больных с легкой и промежуточной формой МДС по IPSS отвечают на лечение дарбэпоэтином α . Близкие результаты получены S. Park и соавт. [17], наблюдавшими ЭО у 63,1% больных МДС с низким и промежуточным риском по IPSS. При этом авторами обоих исследований отмечено, что результативность выше у больных с низким содержанием СЭ (до 500 МЕ/мл), с низкой зависимостью от ТЭ (до 2 доз в 1 мес), с низким риском по IPSS и более ранним назначением ЭПСП с момента постановки диагноза [10, 17]. В то же время в ходе изучения результатов многоцентровых исследований V. Santini [16] показано, что положительный ответ на ЭПСП достигается у 19—68% больных МДС и зависит во многом от клинического варианта заболевания (хуже при МДС с РАИБ) и длительности гемотрансфузионного анамнеза.

В наше исследование была включена гетерогенная группа больных МДС с анемией, получавших ЭПСП, на фоне которых положительный ЭО в соответствии с критериями IWG [7] констатирован у 35,7%. При этом большой ЭО наблюдался у 26,2% больных, малый — у 9,5%, что существенно выше, чем в контрольной группе (4,3%). В ходе изучения связи исходного содержания СЭ и ответа на терапию ЭПСП выявлена обратная корреляция ($r = -0,57$; $p < 0,05$; $n = 17$), позволившая сделать вывод, что концентрация СЭ может быть использована в качестве прогностического фактора положительного ответа на препараты рекомбинантного эритропоэтина. Так, при исходной концентрации СЭ до 200 мМЕ/мл (25,8—180 мМЕ/мл) в целом ЭО констатирован у 60% больных. В то же время при высокой концентрации СЭ — более 500 мМЕ/мл (546—978,1 мМЕ/мл) мы не наблюдали положительного ответа ни у одного пациента. Следовательно, такой фактор прогноза, как исходная концентрация СЭ, можно использовать при отборе больных на эритропоэстимулирующую терапию, особенно в группе больных, которым назначают ЭПСП в качестве монотерапии.

Таким образом, применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина в гетерогенной группе больных МДС позволило достичь успеха при коррекции анемии у 35,7% больных. Оценка исходного содержания СЭ в ряде случаев позволяет прогнозировать эффективность ЭПСП у больных МДС. При исходном содержании СЭ менее 200 мМЕ/мл положительный ЭО составлял 60%, в то время как при концентрации СЭ выше 500 мМЕ/мл положительного ответа на ЭПСП не наблюдалось. Поэтому в монорежиме препараты рекомбинантного эритропоэтина этим больным не рекомендованы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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; 664—72.
2. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G., Ahlgren T., Dahl I.M., Dybedal I. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br. J. Haematol.* 2003; 120(6): 1037—46.
3. Platzbecker U., Hofbauer L.C., Ehniger G., Hölig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* 2012; 36(5): 525—36.
4. Ferrero D., Darbesio A., Gai V., Genuardi M., Dellacasa C.M., Sorasio R. 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(3): 342—9.
5. Itzykson R., Ayari S., Vassilief D., Berger E., Slama B., Vey N., 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; 23(4): 673—8.
6. Cheson B.D., Bennett J.M., Kantarjian H., Pinto A., Schiffer C.A., Nimer S.D. et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000; 96(12): 3671—4.
7. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., Lowenberg B., Wijermans P.W., Nimer S.D. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419—25.
8. Jadersten M., Malcovati L., Dybedal I., Della Porta M.G., Invernizzi R., Montgomery S.M. et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(21): 3607—13.
9. Park S., Grabar S., Kelaidi C., Beyne-Rauzy O., Picard F., Bardet V. et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 2008; 111(2): 574—82.
10. Villegas A., Arrizabalaga B., Fernández-Lago C., Castro M., Mayans J.R., González-Porras J.R. 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; 27(5): 951—60.
11. Azzara A., Carulli G., Galimberti S., Baratu C., Fazzi R., Cervetti G., Petrini M. 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; 86(9): 762—7.
12. Vardiman J.M., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., Porwit 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; 114(5): 937—51.
13. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L. 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; 116(20): 4045—59.
14. Crisa E., Folli C., Passera R., Darbesio A., Garvey K.B., Boccardo M., Ferrero D. 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 erythropoietin response on survival. *Br. J. Haematol.* 2012; 158(1): 99—107.
15. Nisson-Echle H., Birgegerd G., Samuelsson J., Antunovic P., Astermark J., Garelius H. et al. Quality of life, physical function and MRI T2* in elderly low-risk MDS patients treated to a haemoglobin level of ≥ 120 g/l with darbepoetin alfa \pm filgrastim or erythrocyte transfusions. *Eur. J. Haematol.* 2011; 87(3): 244—52.
16. Santini V. Clinical use of erythropoietic stimulating agents in myelodysplastic syndromes. *Oncologist*. 2011; 16(Suppl. 3): 35—42.
17. Park S., Kelaidi C., Sapena R., Vassilief D., Beyne-Rauzy O., Coiteux V. et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. *Leuk. Res.* 2010; 34(11): 1430—6.
18. Garcia-Manero G., Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(5): 516—23.

Поступила 09.12.12