

Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля

С.В. Семочкин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Московский научный-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Анемия представляет собой один из наиболее частых симптомов онкогематологических заболеваний, а с другой стороны – часто встречающееся осложнение миелосупрессивной противоопухолевой терапии. Для коррекции анемического синдрома в онкологической практике применяются препараты железа, витамины группы В (В12, фолиевая кислота), биологические аналоги человеческого эритропоэтина (ЭПО) и некоторые новые таргетные препараты (леналидомид, луспатерсепт, роксастат и др.). В целом стимуляторы эритропоэза объединяются в общую группу эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП). Применение ЭСП позволяет обходиться без заместительной терапии эритроцитарной массой (ЭМ) и улучшает качество жизни пациента. В данном обзоре литературы освещены вопросы физиологической регуляции эритропоэза и молекулярные предпосылки клинического применения ЭСП. Представлены исторические сведения по созданию рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), структурные и биологические характеристики препаратов этой группы стимуляторов эритропоэза. В соответствии с рекомендациями ESMO 2018 г., назначение рч-ЭПО показано пациентам, получающим миелосупрессивную химиотерапию с симптомной анемией с Hb < 100 г/л и бессимптомной анемией с Hb < 80 г/л. Рекомендации ASCO/ASH 2019 г. также поддерживают положение не назначать ЭСП пациентам, не получающим химиотерапию. Исключение – МДС низкого риска, когда назначение рч-ЭПО может быть основным методом терапии. Заместительную терапию препаратом железа пациентам, получающим рч-ЭПО, следует назначать вне зависимости от того, есть исходно дефицит железа или нет, поскольку в процессе лечения возникает его функциональный недостаток. Оптимальными кандидатами для терапии рч-ЭПО являются пациенты с МДС низкого риска с уровнем эндогенного ЭПО < 500 мМЕ/мл и невысокой трансфузионной нагрузкой, составляющей менее 2 ед. ЭМ в месяц. Статья иллюстрируется клиническим наблюдением пациента с МДС промежуточного риска по R-IPSS, получавшего эпоэтин альфа. Обсуждаются вопросы профилактики тромбозомболических осложнений, связанных с применением ЭСП.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, миелодиспластический синдром, множественная миелома, эпоэтин альфа, дарб-эпоэтин альфа, леналидомид, луспатерсепт, роксастат

Для цитирования: Семочкин С.В. Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля. *Медицинский совет*. 2022;16(22):74–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy

Sergey V. Semochkin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Anemia is one of the most common symptoms of hematological malignancy and, on the other hand, a common complication of myelosuppressive anticancer therapy. Iron, vitamin B12, folate, biological analogs of human erythropoietin (EPO), and new targeted drugs (lenalidomide, luspatercept, roxadustat, etc.) are used in clinical practice to correct anemic syndrome in cancer patients. All these activators of erythropoiesis are combined into a single group called erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). Issues of physiological regulation of erythropoiesis, historical information on the creation of recombinant human erythropoietin (rh-EPO), structural and biological characteristics of this group of drugs are covered in this literature review. In accordance with ESMO guidelines (2018), rh-EPO is indicated for patients receiving myelosuppressive chemotherapy with symptomatic anemia with Hb < 100 g/L and asymptomatic anemia with Hb < 80 g/L. ESAs are not used in patients not receiving chemotherapy, similarly to ASCO/ASH (2019) guidelines. Iron replacement therapy in patients receiving rh-EPO should be used regardless of whether there is an initial iron deficiency or not, since its functional deficiency occurs during treatment. The low-risk MDS is exception, where rh-EPO may be the mainstay of therapy. Low-risk MDS patients with endogenous EPO levels < 500 mIU/mL and

a low transfusion load of less than 2 RBCs per month are optimal candidates for rh-EPO therapy. The article is illustrated by clinical observation of a patient with R-IPSS intermediate-risk MDS treated with epoetin alfa. The problems of prevention of thromboembolic complications associated with the use of ESA are also discussed.

Keywords: erythropoietin, anemia, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, epoetin alfa, darbepoetin alfa, lenalidomide, luspatercept, roxadustat

For citation: Semochkin S.V. Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) – это группа лекарственных средств, используемых с целью активации эритропоэза в костном мозге пациентов с анемией. Формально к указанной группе относят препараты железа, витамины группы В (В12, фолиевая кислота), биологические аналоги человеческого эритропоэтина (ЭПО) и некоторые другие медикаменты, однако чаще всего под ЭСП понимают непосредственно аналоги эритропоэтина [1]. Основными целями применения ЭСП в онкологии являются повышение концентрации гемоглобина крови, снижение потребности в трансфузиях донорских эритроцитов, коррекция симптомов анемии и улучшение качества жизни больных [2]. Терминологически под анемией при злокачественных новообразованиях (АЗН) понимают снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормальных значений, обычно менее 120 г/л, или снижение более чем на 20 г/л от исходных значений, что может быть обусловлено как самой опухолью, так и проводимым лечением.

Важно отметить, что, помимо значительной клинической пользы от применения препаратов эритропоэтинового ряда в терапии АЗН, в ряде ранних клинических исследований был показан риск тромбоемболических осложнений, связанных с их применением [3]. Проблема индуцированных тромбозов наиболее значима для пациентов с исходными значениями гемоглобина более 100 г/л – в ситуации, когда от применения ЭСП в принципе можно воздержаться. Кроме того, было высказано предположение, что эритропоэтины могут стимулировать рост имеющейся у пациента злокачественной опухоли. И хотя эта позиция не является столь однозначной, в свое время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) опубликовало предупреждение ограничить использование ЭСП пациентами, получающими паллиативное лечение [4]. В то же время несколько недавно опубликованных хорошо организованных рандомизированных клинических исследований по применению эритропоэтинов у онкологических больных не выявили ухудшения общей выживаемости (ОВ) или риска прогрессии опухоли [5–7].

Исходя из сказанного выше, представленная статья преследует цель осветить молекулярные предпосылки действия ЭСП и обсудить показания к их применению

и его особенности, изложенные в международных и отечественных клинических рекомендациях. Представленный анализ ограничен практикой лечения онкогематологических пациентов и не затрагивает солидные опухоли.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

Эритропоэтин (ЭПО) – гормон, регулирующий продукцию эритроцитов. ЭПО представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа, существующий в виде нескольких изоформ, различающихся особенностями гликозилирования молекулы [8]. Белковая часть гормона состоит из 165 аминокислотных остатков, сформированных в четыре α -спирали. Трехмерная структура эритропоэтина, придающая молекуле шаровидную форму, поддерживается за счет двух межцистеиновых дисульфидных мостиков. Углеводная часть составляет около 40–50% молекулярной массы эритропоэтина. Взаимодействие между белковым и углеводным компонентами молекулы поддерживается с помощью одной О- (серин) и трех N-гликозидных (аспарагин) связей. Гликозидная связь защищает ЭПО от воздействия протеолитических ферментов плазмы. В целом углеводный компонент и насыщение сиаловыми кислотами (сиалирование) определяют стабильность ЭПО и его биологическую активность, опосредованную передачей сигналов к клеткам-мишеням [9]. Период полувыведения гликолизированного эритропоэтина из плазмы крови составляет около 7–8 ч, в то время как негликозилированная молекула почти сразу выводится из циркуляции.

Основными клетками, отвечающими за синтез и секрецию ЭПО, являются околоканальцевые фибробласты коркового вещества паренхимы почек. Сигналом к выработке эритропоэтина служит снижение парциального давления кислорода в крови. При нормальной оксигенации мРНК эритропоэтина в почечной ткани практически не определяется [10]. При развитии гипоксемии запускается транскрипция гена эритропоэтина (*EPO*). При этом менее чем за 30 мин концентрация соответствующей мРНК может увеличиться более чем в 200 раз по сравнению с исходной. Помимо почек, небольшая секреция ЭПО (10–15%) была найдена в ткани печени, селезенке, костном мозге, легких и головном мозге [11]. Во внутриутробном периоде эритропоэтин синтезируется сперва желточным мешком, затем печенью, а после рождения данную функцию берут на себя почки [1].

Ген *EPO* у человека располагается на хромосоме 7 и состоит из 5 экзонов и 4 интронов [12]. Продукция эритропоэтина регулируется специальными участками ДНК, расположенными в 3'-нетранслируемой области гена *EPO*, получившими название элементов, реагирующих на гипоксию (HRE) [13]. Активация HRE происходит при участии фактора транскрипции HIF (фактор, индуцируемый гипоксией). HIF представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц. В α -субъединице находится т. н. домен кислородзависимой деградации (ODD), который в условиях нормоксии подвергается утилизации посредством гидроксилирования ферментом HIF-пролилгидроксилазой (HIF-PHD) [14]. Продукция HIF происходит в печени и почках. Известны три изоформы HIF: HIF-1 α и HIF-2 α действуют как активаторы транскрипции гена *EPO*, а HIF-3 α – как ингибитор [13]. В ситуации нормальной оксигенации паренхимы почек все три α -субъединицы HIF подвергаются убиквитированию и протеасомной деградации при участии онкосупрессорного белка von Hippel-Lindau (VHL) [15].

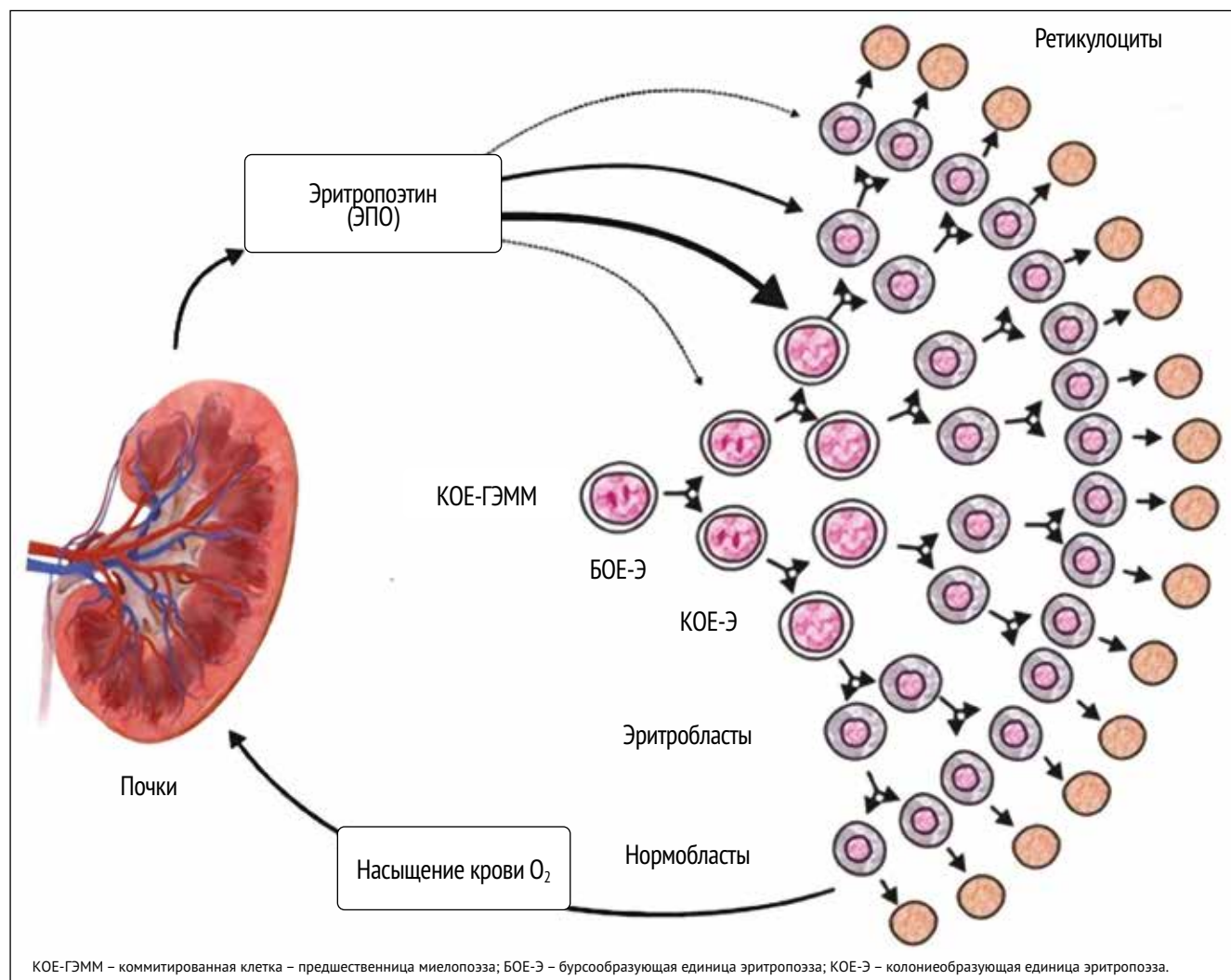
Медикаментозное ингибирование фермента HIF-PHD с помощью препарата роксадустат приводит к накопле-

нию активного HIF, увеличению продукции эндогенного ЭПО и, таким образом, усилению эритропоэза [16]. Кроме того, применение роксадустата сопровождается непрямым подавлением гепсидина – белка, регулирующего высвобождение железа из эритроцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, что улучшает биодоступность железа и выработку гемоглобина в эритроцитах.

РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА

Источником происхождения эритроцитов является CD34+-полипотентная стволовая клетка крови (СКК) [17]. В процессе асимметричного деления СКК переходит в стадию коммитированной клетки – предшественницы миелопоэза (КОЕ-ГЭММ) и далее в случае эритропоэза – последовательно в бурсообразующую единицу эритропоэза (БОЕ-Э) и унипотентную клетку колониеобразующей единицы эритропоэза (КОЕ-Э). Следующей стадией дифференцировки после КОЕ-Э является эритробласт, который через образование пронормобластов дает морфологически различные клетки-потомки – нормобласты и далее ретикулоциты (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Упрощенная схема регуляции контроля эритропоэза [17]
- **Figure 1.** Simplified scheme of the feedback control of erythropoiesis [17]



Рецептор ЭПО – гликопротеин, принадлежащий к семейству цитокиновых рецепторов и представленный на мембране клеток в виде гомодимеров [18]. Структурно рецептор ЭПО содержит белковую цепь из 484 аминокислотных остатков и один N-гликан. При связывании с лигандом происходит активационное изменение конфигурации его структуры. Поздняя БОЕ-Э и КОЕ-Э *in vivo* чувствительны к действию эритропоэтина и в его отсутствие подвергаются апоптозу. Под воздействием эритропоэтина КОЕ-Э делятся около 3–5 раз, образуя за 7–8 дней от 8 до 64 эритробластов. В конце процесса созревания из клеток удаляются ядра и образуются ретикулоциты. Ретикулоциты и зрелые эритроциты лишены рецепторов ЭПО. Активированный лигандом рецептор запускает гены-мишени, необходимые для дифференцировки и выживания клеток эритроидного ряда посредством сигнальных систем JAK2/STAT5, MAPK и PI3K/AKT [8].

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН

Эритропоэтин впервые был выделен в 1960 г. из плазмы овец с анемией. В 1977 г. эндогенный эритропоэтин в небольшом количестве был обнаружен в моче больных апластической анемией [19]. Клиническое применение нативного эндогенного эритропоэтина было ограничено иммуногенностью данного продукта и рядом технических трудностей, связанных с его производством. Первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО) был одобрен в качестве средства для лечения анемии у взрослых пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в 1989 г. Это был эпоэтин бета. До разработки рч-ЭПО трансфузии донорских эритроцитов были единственной опцией лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе. Терапия

рч-ЭПО позволяет этим пациентам обходиться без регулярных переливаний крови и избегать рисков и осложнений, связанных с подобным лечением [20].

Эпоэтин – это международное название рч-ЭПО, получаемого в культуре эукариотических клеток с внедренным вектором гена *EPO*. Аминокислотная последовательность белковой части всех эпоэтинов, разрешенных для клинической практики, тождественна нативному человеческому ЭПО, а отличаются молекулы по молекулярному составу N-гликана. Выделяют четыре основные изоформы рч-ЭПО – альфа (α), бета (β), дельта (δ) и омега (ω), характеризующиеся уникальным гликозилированием терапевтической молекулы. Период полувыведения и индивидуальные фармакодинамические свойства этих изоформ влияют на конечную активность. Значимо от эпоэтинов отличается дарбэпоэтин. Препарат был разработан как производное эпоэтина альфа с пролонгированным полупериодом жизни в циркуляции (25,3 против 8,5 ч) за счет увеличения массы углеводного компонента и степени сialiрования [21]. Аминокислотная последовательность дарбэпоэтина альфа была изменена в пяти позициях с целью присоединения дополнительных олигосахаридов. Пролонгированным производным эпоэтина бета является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета [22]. Текущие рекомендации ASCO/ASH по выбору стартовой дозы рч-ЭПО и дальнейшему алгоритму действий представлены в *табл. 1*.

Перед тем как назначить пациенту с онкогематологическим заболеванием терапию ЭСП необходимо тщательно оценить анамнез, результаты физикального осмотра, данные инструментального и лабораторного обследования с целью выявления альтернативных причин анемии, помимо миелосупрессивной химиотерапии и собственно злокачественной опухоли. Например, в дебюте множественной миеломы (ММ) у отдельных

● **Таблица 1.** Рекомендации ASCO/ASH по использованию эритропоэстимулирующих препаратов [23]

● **Table 1.** ASCO/ASH recommendations for the use of ESA [23]

Действия с препаратом	Эпоэтин альфа		Дарбэпоэтин альфа	
Стартовая доза	150 МЕ/кг 3 раза в неделю	40 000 МЕ или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю	500 мкг каждые 3 недели
Пример расчета дозы на пациента весом 80 кг	150 МЕ/кг x 80 кг = 12 000 МЕ (3 раза в неделю)	450 МЕ/кг x 80 кг = 36 000 МЕ (1 раз в неделю)	2,25 мкг/кг x 80 кг = 180 мкг (1 раз в неделю)	не применимо
Эскалация дозы	до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 4 нед. терапии	до 60 000 МЕ 1 раз в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 4 нед. терапии	до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 6 нед. терапии	не проводится
Редукция дозы	снизить на 25%, когда Hb достигнет концентрации, позволяющей не проводить гемотрансфузии, или прирост Hb составляет более 10 г/л за 2 нед.		такой же алгоритм, как в случае эпоэтина альфа, но снизить на 40%	
Перерывы в лечении	если Hb превысит оптимальный уровень, позволяющий не проводить гемотрансфузии, следует остановиться, а затем возобновить в момент времени, когда Hb приблизится к уровню, при котором может потребоваться переливание донорских эритроцитов в дозе на 25% ниже предшествующей		такой же алгоритм, как в случае эпоэтина альфа, но возобновить в дозе ниже на 40%	
Завершение терапии	после полного завершения химиотерапии или при отсутствии ответа (не достигнут целевой уровень Hb или сохраняется потребность в гемотрансфузиях) через 8 нед. терапии			

пациентов может быть дефицит витамина В12, устранение которого позволяет, по крайней мере, в части случаев компенсировать анемию [24].

Заместительную терапию препаратом железа пациентам, получающим рч-ЭПО, следует назначать вне зависимости от того, есть исходно дефицит железа или нет, поскольку в процессе лечения, как правило, все равно возникает его функциональный недостаток [23]. В процессе лечения следует периодически контролировать концентрацию сывороточного железа, ферритина, общую железосвязывающую способность и насыщение трансферрина железом. Приемлемы как пероральные, так и внутривенные препараты железа. Выбор зависит от предпочтений пациента и врача, доступности отдельных препаратов и прочих обстоятельств. Преимущество парентерального препарата заключается в том, что необходимую дозу элементарного железа можно ввести одномоментно и, конечно, не возникает проблем с плохой переносимостью, характерной для пероральных форм [25]. Метаанализ 41 клинического исследования, включавшего 4 200 пациентов, получавших ЭСП по поводу анемии, индуцированной химиотерапией, не выявил различий по частоте гематологического ответа и приросту гемоглобина между супплементацией с помощью перорального или внутривенного железа [26]. Если анемия вызвана не химиотерапией, а происходит по механизму «анемии хронических болезней», когда гепсидин блокирует систему ферропортина, – пероральный прием железа работать не будет [27].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению анемии при злокачественных новообразованиях 2021 г., назначение ЭСП возможно всем онкологическим пациентами с симптомами анемии при $Hb < 100$ г/л и во всех случаях анемии тяжелой степени [2]. Дополнительных указаний нет.

В соответствии с рекомендациями ASCO/ASH 2019 г., от применения ЭСП следует воздержаться у онкологических пациентов, не получающих химиотерапию [23]. Единственным исключением является миелодиспластический синдром (МДС) низкого риска с концентрацией эндогенного ЭПО менее 500 МЕ/мл, поскольку в этой ситуации назначение рч-ЭПО рассматривается в качестве одного из ведущих методов лечения симптомной анемии [28]. Пациентам с немиелоидными гематологическими злокачественными новообразованиями, включая ММ, неходжкинские лимфомы (НХЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), которым лечение проводится с паллиативными целями и у которых прогнозируется относительно короткая ОВ, разумно рассматривать назначение ЭСП, если шансы на купирование анемии в результате противоопухолевой терапии отсутствуют, а регулярные гемотрансфузии затруднительны из-за логистических проблем или прочих обстоятельств [23].

В соответствии с клиническим руководством ESMO, назначение ЭСП рекомендуется пациентам с симптомной анемией, получающим химиотерапию (I, A) или химиолучевое лечение (II, B), при уровне $Hb < 100$ г/л, а также пациентам с бессимптомной анемией и $Hb < 80$ г/л, получающим химиотерапию [29]. Если химиотерапия не проводится, то назначение ЭСП нецелесообразно. Исключение – это МДС низкого риска, когда назначение рч-ЭПО может быть основным методом терапии.

Следует отметить, что эффективность применения ЭСП у пациентов с гемобластомами, как правило, ниже, чем в случае солидных опухолей [3].

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

В повседневной практике (вне клинических исследований) для оценки эритроидного ответа чаще всего используют критерии IWG 2006 г., подразумевающие под таковым увеличение концентрации гемоглобина на величину ≥ 15 г/л и/или снижение количества единиц переливаемой эритроцитарной массы (ЭМ), по крайней мере, на 4 единицы в течение 8 нед. по сравнению с исходным числом переливаемых единиц за предшествующий аналогичный период [30]. При оценке интенсивности трансфузионной терапии учитываются только гемотрансфузии, выполненные у пациентов с $Hb \leq 90$ г/л.

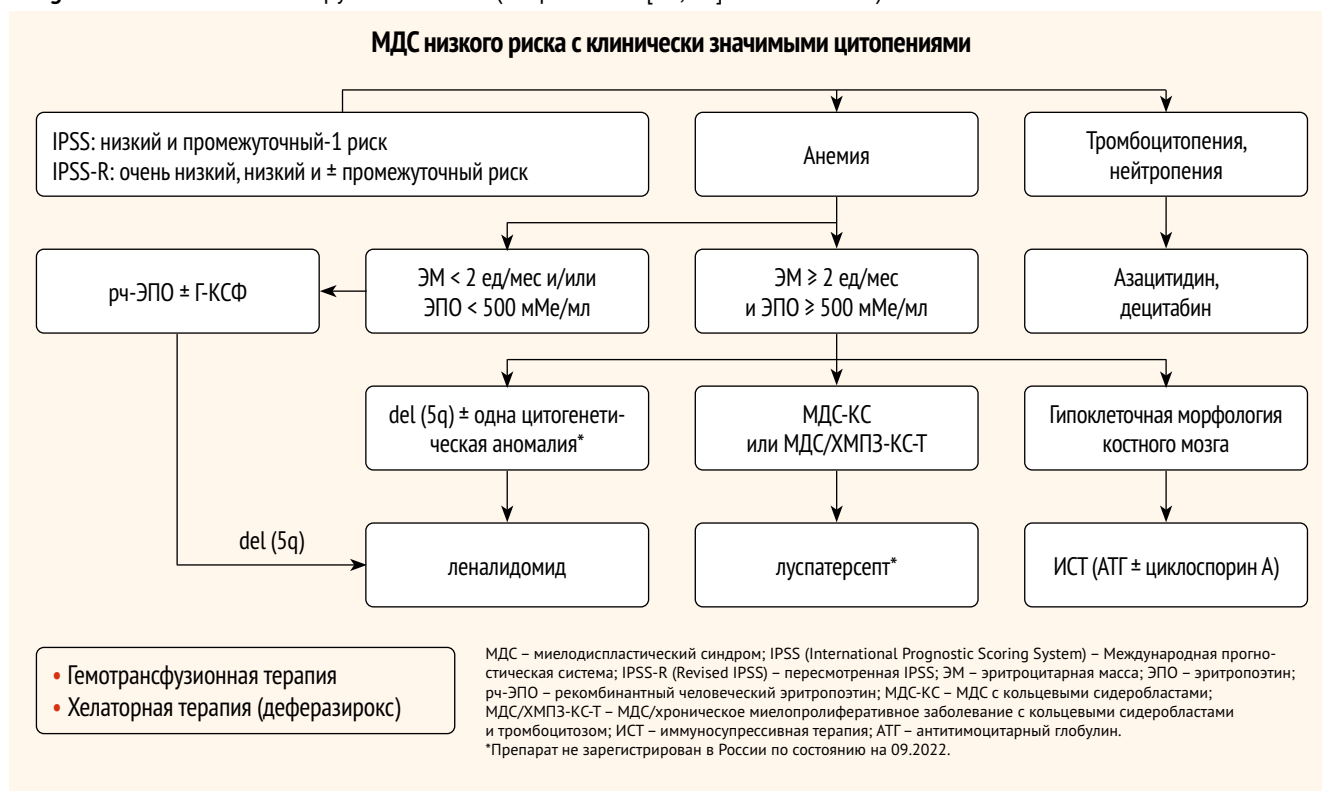
Целевой уровень гемоглобина, которого следует достичь при назначении ЭСП, строго не определен. По мнению американских экспертов (ASH/ASCO 2019), это должно быть минимальное пороговое значение, при котором пациенту не требуется проведения заместительных гемотрансфузий [23]. В рекомендациях ESMO 2018 г. предписывается ориентироваться на стабильный уровень $Hb 120$ г/л без гемотрансфузий (I, A) [29].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) – это гетерогенная группа клональных заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих цитопениями (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) в результате неэффективности гемопоэза [31]. МДС характеризуется высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Анемия является ведущим клиническим симптомом 80–85% случаев МДС [32]. Алгоритм выбора первой линии терапии при МДС низкого риска представлен на рис. 2.

Назначение ЭСП при МДС имеет определенные особенности по сравнению с таковым при солидных и лимфопролиферативных опухолях. У большинства больных с МДС, как правило, не бывает дефицита железа, а, наоборот, актуальна хелаторная терапия для устранения вторичной перегрузки железом, являющейся следствием неадекватного эритропоэза и регулярных трансфузий донорских эритроцитов.

● **Рисунок 2.** Модель выбора терапии МДС низкого риска (адаптировано из [29, 33] с дополнениями автора)
 ● **Figure 2.** Low risk MDS therapy choice model (adapted from [29, 33] with additions)



ЭПОЭТИН АЛЬФА И ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА

Эффективность применения рч-ЭПО у пациентов с МДС анализируется в трех метаанализах. В первой работе обобщены результаты 56 контролируемых исследований (n = 2004) по применению эпоэтина альфа при МДС низкого риска [34]. Общая частота эритроидного ответа по всем исследованиям составила 32,1%. Вероятность ответа была выше у пациентов с концентрацией ЭПО сыворотки крови < 500 мМЕ/мл при длительном применении эпоэтина (>20 нед.) по сравнению с коротким (≤12 нед.) и у пациентов, получающих супплементацию препаратами железа. Вклад сопутствующего назначения Г-КСФ оказался незначительным (38,3% ответов против 32,1%). Во второй метаанализ было включено 22 исследования эпоэтина альфа (n = 925) и 8 работ по дарбэпоэтину альфа (n = 389) [35]. Авторы не нашли различий по частоте ответа между двумя препаратами (57,6% против 59,4%; p = 0,8). Вероятность успеха была выше у пациентов с такими морфологическими вариантами МДС по классификации FAB, как рефрактерная анемия (РА) и рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС) (p < 0,001), уровнем ЭПО сыворотки крови < 500 МЕ/л (p = 0,007) и в случае применения фиксированных, а не рассчитанных по массе тела дозировок рч-ЭПО (p < 0,001). И наконец, в третьей статье авторы проанализировали 15 соответствующих исследований (n = 741) и показали большую частоту ответа в случае эскалации дозы эпоэтина альфа (при недостаточном ответе) до 60–80 тыс. МЕ в неделю

(64,5%) по сравнению с неизменяемыми стандартными 30–40 тыс. МЕ в неделю (49%; p = 0,001) и по сравнению с комбинацией рч-ЭПО с Г-КСФ или ГМ-КСФ (50,6%; p = 0,007) [36]. В когорте пациентов с МДС, зависящих от переливания донорских эритроцитов, частота достижения независимости от гемотрансфузий составила 28,8% на монотерапии эпоэтином альфа и 24,8% – в случае комбинации препарата с Г-КСФ, таким образом, демонстрируя отсутствие значимых различий.

Риск тромботических осложнений у пациентов с МДС, получающих рч-ЭПО, по всей видимости, практически отсутствует. Объяснение в данном случае заключается в том, что при МДС, в отличие от пациентов с солидными опухолями, проблематично получить Hb > 120 г/л, когда, собственно, и появляется риск соответствующих венозных и артериальных тромбозов [37].

Согласно текущим клиническим рекомендациям оптимальными кандидатами для терапии рч-ЭПО являются пациенты с МДС низкого риска с уровнем эндогенного ЭПО < 500 мМЕ/мл и невысокой трансфузионной нагрузкой, составляющей менее 2 ед. ЭМ в месяц (рис. 2) [29, 33]. Особенности применения рч-ЭПО у пациентов с МДС иллюстрируются представленным ниже клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 69 лет обратился за консультативной помощью гематолога с жалобами на общую слабость и нарастающую одышку при физической нагрузке, которые беспокоили его в течение последних 3 мес. Около

20 лет страдает бронхиальной астмой. Принимает ингаляционные кортикостероиды. Курил более 20 лет по 1 пачке сигарет в день. Последние 10 лет не курит. Хроническая обструктивная болезнь легких. Дыхательная недостаточность II ст. Две недели назад выписался из терапевтического стационара, где по поводу анемии было перелито 2 дозы ЭМ. Из семейного анамнеза известно, что мать пациента страдала гипертонической болезнью. Отец умер в возрасте 85 лет от рака предстательной железы. Других сведений нет.

Пациенту проведено следующее обследование:

Общий анализ крови: Hb 88 г/л, лейкоциты $3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $1,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $96 \times 10^9/\text{л}$. Бластов и других ранних форм в мазке периферической крови нет (рис. 3).

Миелограмма: клеточность костного мозга составляет 70–80% от возрастной нормы за счет умеренной гипоплазии эритроидного ростка. Бласты – 3%. Признаки дизэритропоэза (неровные контуры клеток, двудерные формы), дисгранулоцитопоэза (гипогранулярные формы) и дисмегакариоцитопоэза (микроформы, разделение ядер на доли).

Кариотип: 46, XY, del(20q).

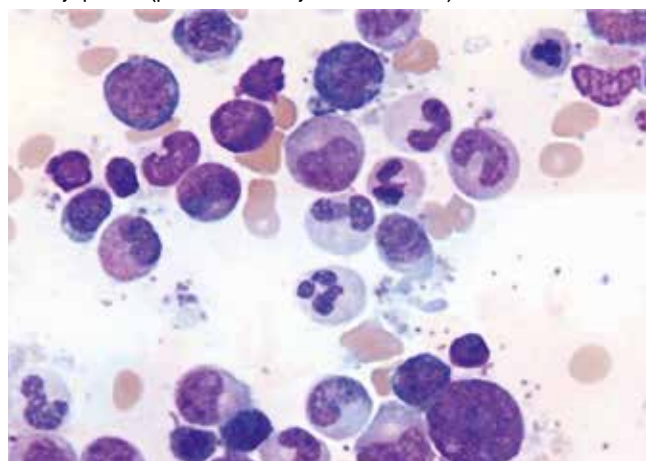
ЭПО сыворотки крови: 380 мМЕ/мл.

По результатам обследования был установлен диагноз МДС с мультилинейной дисплазией, промежуточно-го риска 1 по IPSS (0,5 баллов) и промежуточного риска по R-IPSS (3,5 баллов). Пациенту был назначен эпоэтин альфа (Эральфон®) в дозе 40 000 МЕ в неделю. Через 4 нед. концентрация Hb повысилась до 110 г/л. Ответ продержался около 16 нед., после чего Hb вновь снизился. Увеличение дозы эпоэтина альфа до 60 000 МЕ в неделю успеха не имело. По данным проведенного обследования подтверждена прогрессия и клональная эволюция МДС:

Общий анализ крови: Hb 73 г/л, лейкоциты $1,1 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $0,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $80 \times 10^9/\text{л}$. Бластов нет.

● **Рисунок 3.** Мазок крови пациента с миелодиспластическим синдромом с мультилинейной дисплазией (фото из архива автора)

● **Figure 3.** Blood smear of a patient with MDS with multilineal dysplasia (photo courtesy of the author)



Миелограмма: костный мозг гиперклеточный, бласты 17 и 19% (в мазках костного мозга с интервалом в 2 нед.), признаки дисплазии 3 ростков миелопоэза.

Кариотип: 45, XY, -7, del(20q), add(6)(q21).

Таким образом, у пациента была выявлена клональная прогрессия заболевания и потребовался переход на терапию для МДС высокого риска. Ограниченная эффективность терапии (ответ около 16 нед.) может быть связана с промежуточным риском МДС по R-IPSS и мультилинейным характером миелодисплазии. Известно, что результаты применения ЭСП лучше при нормальной ширине эритроидного ростка и однолинейной дисплазии [28]. В адекватно подобранной популяции пациентов в среднем ответ удерживается около 2 лет.

ЛЕНАЛИДОМИД

Препаратом выбора для пациентов с МДС низкого риска в случае обнаружения del(5q) является противоопухолевый иммуномодулятор (IMiD) леналидомид [38]. При назначении леналидомида, помимо непосредственно del(5q), допустимо наличие одной любой дополнительной хромосомной аберрации, за исключением патологии хромосомы 7. Основным механизмом действия леналидомида при МДС с del(5q) является опосредованная через цереблон протеасомная деградация фермента казеинкиназы 1α (СК1α) [39]. Для МДС с del(5q) характерна гаплонедостаточность гена CSNK1A1, расположенного на длинном плече хромосомы 5 и кодирующего СК1α [40]. Ключевую ролью СК1α является регуляция канонического сигнального пути Wnt/β-катенин, осуществляющего контроль пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток [41]. Деградация СК1α в процессе терапии леналидомидом приводит к селективной эрадикации опухолевого клона, несущего del(5q) [42].

Рекомендуемая доза леналидомида составляет 10 мг в сутки с 1-го по 21-й день 28-дневных повторяющихся циклов (схема 1–21/28). Эффективность леналидомида была доказана в исследовании 3-й фазы MDS-004 в сравнении с плацебо по лучшей частоте эритроидного ответа (61,0% против 5,9%), случаев достижения независимости от гемотрансфузий (длительность ≥ 18 дней; 57,7% против 2,2%) и цитогенетическому ответу (56,8% против 0%) [43, 44]. Риск прогрессии в ОМЛ в течение 2 лет составил 12,6% против 16,7%, а медиана ОВ – 4,0 против 2,9 года соответственно (p = 0,28). Еще в одном исследовании было показано, что комбинирование леналидомида с эпоэтином альфа позволяет повысить частоту эритроидного ответа у пациентов МДС с del(5q) до 86%, однако данные получены на ограниченном количестве пациентов [45].

Целесообразность профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с МДС, получающих леналидомид, не определена, однако в одном из исследований тромбозы возникли у 4 (17%) из 24 пациентов, что говорит о значимом риске [46]. Тромбозы имели место в основном у ответивших пациентов с относительно высоким гемоглобином. По всей видимости, профилактика тромбозов все же рациональна.

ЛУСПАТЕРСЕПТ

Терапевтическая молекула луспатерсепта представляет собой специфический химерный белок, состоящий из внеклеточного домена рецептора активина IIA (ActRIIA) и присоединенного к нему Fc-домена иммуноглобулина G1 (IgG1) человека [47]. Лигандами для ActRIIA являются белки, относящиеся к семейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Одной из регуляторных функций TGF- β является способность к индукции апоптоза и остановке клеточного цикла, что в случае МДС-КС реализуется патологическим ингибированием поздних стадий дифференцировки эритробластов. Луспатерсепт блокирует данный механизм посредством связывания с таргетными лигандами TGF- β с последующим зависимым подавлением подконтрольных белков системы сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (Smad2/3). В итоге удается активировать созревание клеток на поздних стадиях эритропоэза и восстановить гемопоэз.

Данные по эффективности и безопасности луспатерсепта были получены в результате проведения исследования 3-й фазы MEDALIST у пациентов с МДС-КС, зависимых от гемотрансфузий [48]. Преимущество луспатерсепта в сравнении с плацебо за первые 24 нед. терапии получено по частоте достижения независимости от трансфузий донорских эритроцитов (≥ 8 нед.; 38% против 13%; $p < 0,001$) и большей вероятности эритроидного ответа (53% против 9%; $p < 0,001$). Препарат назначается в дозе 1 мг/кг в виде подкожной инъекции каждые 3 нед. и предназначен для лечения пациентов с МДС-КС и МДС/хроническое миелопролиферативное заболевание с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/ХМПЗ-КС-Т). Луспатерсепт был одобрен FDA в США в качестве второй линии терапии у пациентов с неэффективностью ЭСП.

РОКСАДУСТАТ

Роксадустат представляет собой пероральный ингибитор HIF-PH. Одобрение на клиническое применение препарата было получено в Китае, Японии, ЕС в 2020–2021 гг. и России в 2022 г. для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих и не получающих заместительную почечную терапию. Разрешение FDA в США не было получено из-за опасений повышенного риска тромботических осложнений по сравнению с плацебо. Для подтверждения эффективности и безопасности роксадустата у пациентов с анемией, ассоциированной с ХБП, было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы [49, 50].

В настоящее время роксадустат изучается в рамках исследования 2/3 фазы у пациентов от очень низкого до промежуточного риска по R-IPSS и ограниченной трансфузионной нагрузкой (1–4 единицы ЭМ за 8 нед.) [51]. По условиям протокола у пациентов должен быть низкий уровень эндогенного ЭПО (< 400 мМЕ/мл)

и не должна проводиться терапия ЭПС в течение последних 8 нед. В начале 2022 г. были опубликованы результаты открытой части исследования ($n = 24$), нацеленной на определение оптимальной дозы препарата. Пациенты прослежены в течение 52 нед. Независимости от гемотрансфузий достигли 38% пациентов, а снижение потребности на $\geq 50\%$ к 54-й нед. было подтверждено в 58% случаев. Профиль нежелательных явлений соответствовал ранее полученным данным. Летальных исходов или прогрессии в ОМЛ не было.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Использование иммуносупрессивной терапии (циклоsporин А, АТГ) при МДС низкого риска в основном ограничено случаями с гипоклеточной морфологией костного мозга (клеточность $< 20\%$), приближающими их к апластической анемии [52].

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В целом показанием для назначения ЭСП у пациентов с лимфопролиферативными опухолями является анемия, индуцированная противоопухолевой терапией [23, 29]. В некоторых исследованиях было показано, что применение ЭСП может стимулировать рост опухоли, поэтому не рекомендуется назначать их на этапе индукционной терапии пациентам, у которых предполагается достижение полной ремиссии и длительная ОВ. В то же время нет очевидных противопоказаний для назначения ЭСП пациентам, которые уже достигли статуса ремиссии и получают химиотерапию консолидации или поддерживающую терапию. Очевидным образом нецелесообразно назначение ЭСП пациентам с прогрессией злокачественной опухоли с целью коррекции анемии, вызванной самой опухолью.

Важным аспектом, который необходимо учитывать при назначении ЭСП, является проблема тромбоэмболических осложнений. Риск тромбозов при ММ достаточно высок. Вероятность возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включая тромбозы глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА, за 5 лет наблюдения выше в 4,6 раза, чем в общей популяции, а артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга) приблизительно в 1,5 раза [53]. Противомиеломная терапия повышает риск тромбозов особенно в случае, если в схемы входят иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид). В частности, при отсутствии профилактики применение схемы RD (леналидомид, дексаметазон) приводит к ВТЭО в 15–19% случаев [54, 55].

Для оценки риска ВТЭО у пациентов с ММ предложен ряд прогностических шкал. Представленная ниже модель (табл. 2) была отработана на когорте из более 4 000 пациентов с ММ в соответствии с прогностическими критериями, рекомендуемыми экспертами

● **Таблица 2.** Шкала рисков ВТЭО у пациентов с множественной миеломой [56]

● **Table 2.** VTE risk assessment in patients with multiple myeloma [56]

Предикторы	Баллы
Пациенты, получающие терапию с применением нижеперечисленных препаратов:	
• IMiDs (талидомид, леналидомид, помалидомид)	4
• Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП)	1
• Доксорубин	3
• Дексаметазон в высоких дозах (≥ 480 мг/месяц)	4
• Дексаметазон в низких дозах (160 мг/месяц)	2
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	1
Переломы костей таза и нижних конечностей	4
Этническое происхождение (Азия, острова Тихого Океана)	-3
ВТЭО в анамнезе до диагностики множественной миеломы	5
Центральный венозный катетер	2
Пациенты, получающие низкомолекулярные гепарины или варфарин:	
• в терапевтических дозах	-4
• в профилактических дозах	-3

IMWG (International Myeloma Working Group) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) [56].

Частота ВТЭО за первые 6 мес. наблюдения у пациентов, набравших по данной шкале ≤ 3 (стандартный риск), 4–7 (высокий) и ≥ 8 баллов (очень высокий), составила 3,3, 8,3 и 15,2% соответственно. Для пациентов стандартного риска профилактика не требуется, однако таких пациентов немного. Применение ЭСП повышает риск ВТЭО (+1 балл). Одобрены опциями для профилактики ВТЭО в соответствии с рекомендациями IMWG/NCCN являются ацетилсалициловая кислота в дозе 81–325 мг/день, низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе, эквивалентной 40 мг/день эноксапари-

на, и полные дозы варфарина (целевое МНО 2–3) [57, 58]. Для пациентов группы очень высокого риска выбором будут НМГ или варфарин.

ВЫВОДЫ

Таким образом, рч-ЭПО являются важной опцией терапии анемии у пациентов со злокачественными опухолями, получающих миелосупрессивную химиотерапию. Не следует назначать ЭСП, если пациент не получает химиотерапию. Единственным исключением является МДС низкого риска, когда применение рч-ЭПО является одним из основных методов активации эритропоэза при симптоматической анемии.

От ЭСП следует воздержаться у пациентов с лимфо-пролиферативными опухолями в ходе проведения индукционной терапии с целью достижения ремиссии и длительной ОВ. Назначение рч-ЭПО целесообразно находящимся в ремиссии больным с анемией, обусловленной проведением консолидационной или поддерживающей химиотерапии. У пациентов с ММ, получающих IMiD и глюкокортикостероиды, назначение ЭСП повышает риск ВТЭО и требует внимательного отношения к мерам профилактики этого осложнения.

Целевой уровень Hb не должен превышать 120 г/л. В процессе лечения следует своевременно корректировать дозу рч-ЭПО в зависимости от ответа.

Супплементацию препаратами железа целесообразно проводить всем пациентам, получающим рч-ЭПО, вне зависимости от исходной концентрации ферритина и сывороточного железа. Исключением являются пациенты с МДС, которые, как правило, страдают вторичной перегрузкой железом.



Поступила / Received 10.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2022

Принята в печать / Accepted 29.09.2022

Список литературы / References

1. Павлов А.Д., Моршакоев Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 304 с.
2. Pavlov A.D., Morshakova E.F., Rumiyansev A.G. *Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 304 p. (In Russ.)
3. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли*. 2021;(3s2–2):17–24. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36>.
4. Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutakova S.I., Kopp M.V., Koroleva I.A., Larionova V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Malignant Tumors*. 2021;(3s2–2):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36>.
5. Tonia T., Mettler A., Robert N., Schwarzer G., Seidenfeld J., Weingart O. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD003407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5>.
6. Hagerty K. Continued regulatory actions affecting the use of erythropoiesis-stimulating agents. *J Oncol Pract*. 2008;4(6):267–270. <https://doi.org/10.1200/JOP0863501>.
7. Leyland-Jones B., Bondarenko I., Nemsadze G., Smirnov V., Litvin I., Kokhreizde I. et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1197–1207. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5649>.
8. Park L.C., Song Y.J., Kim D.J., Kim M.J., Jo J.C., Lee W.S. et al. The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the management of chemotherapy-induced anemia and tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Int J Cancer*. 2019;145(9):2459–2467. <https://doi.org/10.1002/ijc.32328>.
9. Gascón P., Nagarkar R., Šmakal M., Syrigos K.N., Barrios C.H., Sánchez J.C. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):190–202. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.005>.
10. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(5):302–309. <https://doi.org/10.1159/000356193>.
11. Lai P.H., Everett R., Wang F.F., Arakawa T., Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3116–3121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3949763>.
12. Dahl S.L., Bapst A.M., Khodo S.N., Scholz C.C., Wenger R.H. Fount, fate, features, and function of renal erythropoietin-producing cells. *Pflügers Arch*. 2022;474(8):783–797. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02714-7>.
13. Yeo E.J., Cho Y.S., Kim M.S., Park J.W. Contribution of HIF-1 α or HIF-2 α to erythropoietin expression: in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation. *Ann Hematol*. 2008;87(1):11–17. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0359-6>.

12. Powell J.S., Berkner K.L., Lebo R.V., Adamson J.W. Human erythropoietin gene: high level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(17):6465–6469. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.17.6465>.
13. Orlando I.M.C., Lafleur V.N., Storti F., Spielmann P., Crowther L., Santambrogio S. et al. Distal and proximal hypoxia response elements cooperate to regulate organ-specific erythropoietin gene expression. *Haematologica*. 2020;105(12):2774–2784. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236406>.
14. Ziello J.E., Jovin I.S., Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*. 2007;80(2):51–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160990>.
15. Cockman M.E., Masson N., Mole D.R., Jaakkola P., Chang G.W., Clifford S.C. et al. Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25733–25741. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002740200>.
16. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>.
17. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589(6):1251–1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>.
18. Rainville N., Jachimowicz E., Wojchowski D.M. Targeting EPO and EPO receptor pathways in anemia and dysregulated erythropoiesis. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(3):287–301. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1090975>.
19. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977;252(15):5558–5564. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467>.
20. Bruce G., Schulga P., Reynolds B.C. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2022;15(8):1483–1505. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac058>.
21. Egrie J.C., Dwyer E., Browne J.K., Hitz A., Lykos M.A. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol*. 2003;31(4):290–299. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00006-7).
22. Piotr B., Mariusz S., Jacek R. Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta as a Novel Erythropoiesis Stimulating Agent with Possible Nephroprotective and Cardiovascular Protective Effects in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(4):303–308. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170127104801>.
23. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R., Djulbegovic B., Lustberg M.B., Martino M. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019;3(8):1197–1210. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387>.
24. Braschi C., Doucette J., Chari A. Characteristics of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Plasma Cell Disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):e65–e69. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.001>.
25. Buchrits S., Itzhaki O., Avni T., Raanani P., Gafter-Gvili A. Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022;11(14):4156. <https://doi.org/10.3390/jcm11144156>.
26. Tan J., Du S., Zang X., Ding K., Ginzburg Y., Chen H. The addition of oral iron improves chemotherapy-induced anemia in patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Int J Cancer*. 2022;151(9):1555–1564. <https://doi.org/10.1002/ijc.34142>.
27. Koleini N., Shapiro J.S., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest*. 2021;131(11):e148671. <https://doi.org/10.1172/JCI148671>.
28. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G., Ahlgren T., Dahl I.M.S., 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):1037–1046. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x>.
29. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicano M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(4 Suppl):iv271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy323>.
30. 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):419–425. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149>.
31. Семочкин С.В., Толстык Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2012;(2):57–66. Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/63>. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Romyantsev A.G. Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review). *Oncogematologiya*. 2012;(2):57–66. (In Russ.) Available at: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/63>.
32. Santini V. Advances in myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2021;33(6):681–686. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000790>.
33. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015). *Гематология и трансфузиология*. 2016;(1–54):1–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25675108&ysclid=l8oeqzl7sx441245067>. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Semochkin S.V., Afanasyev B.V., Morozova E.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;(1–54):1–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25675108&ysclid=l8oeqzl7sx441245067>.
34. Ross S.D., Allen I.E., Probst C.A., Sercus B., Crean S.M., Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007;12(10):1264–1273. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-10-1264>.
35. Moyo V., Lefebvre P., Duh M.S., Yektashenas B., Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527–536. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0450-7>.
36. Mundle S., Lefebvre P., Vekeman F., Duh M.S., Rastogi R., Moyoet V. An assessment of erythroid response to epoetin alfa as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer*. 2009;115(4):706–715. <https://doi.org/10.1002/cncr.24090>.
37. Smith S.W., Sato M., Gore S.D., Baer M.R., Ke X., McNally D., Davidoff A. Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(1):15–20. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051755>.
38. Santini V., Giagounidis A., Pelligra C.G., Franco-Villalobos C., Tang D., Morison J. et al. Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(9):e874–e883. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.05.001>.
39. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;(2):240–260. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>. Semochkin S.V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs – from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. Russian journal of hematology and transfusiology. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;(2):240–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>.
40. Wang L., Fidler C., Nadig N., Giagounidis A., Porta M.G.D., Malcovati L. et al. Genome-wide analysis of copy number changes and loss of heterozygosity in myelodysplastic syndrome with del(5q) using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Haematologica*. 2008;93(7):994–1000. <https://doi.org/10.3324/haematol.12603>.
41. Clevers H., Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149(6):1192–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>.
42. Schneider R.K., Ademà V., Heckl D., Järås M., Mallo M., Lord A.M. et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell*. 2014;26(4):509–520. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.001>.
43. Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D., Beyne-Rauzy O., Mufti G., Mittelman M. et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Blood*. 2011;118(14):3765–3776. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126>.
44. Giagounidis A., Mufti G.J., Mittelman M., Sanz G., Platzbecker U., Muus P. et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429–438. <https://doi.org/10.1111/ejh.12380>.
45. Komrokji R.S., Lancet J.E., Swern A.S., Chen N., Paleveda J., Lush R. et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012;120(17):3419–3424. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-415661>.
46. Alkharabsheh O.A., Saadeh S.S., Zblewski D.L., Gangat N., Begna K.H., Elliott M.A. et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy. *Ann Hematol*. 2019;98(2):331–337. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3509-0>.
47. Kubasch A.S., Fenaux P., Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv*. 2021;5(5):1565–1575. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002177>.
48. Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G.J., Garcia-Manero G., Buckstein R., Santini V. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140–151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892>.
49. Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M., Escudero E.T., Rastogi A., Vanet B.P. et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia

- in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(4):850–866. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111638>.
50. Csiky B., Schömig M., Esposito C., Barratt J., Reusch M., Valluri U., Sulowicz W. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther*. 2021;38(10):5361–5380. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01904-6>.
 51. Henry D.H., Glaspy J., Harrup R., Mittelman M., Zhou A., Carraway H.E. et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am J Hematol*. 2022;97(2):174–184. <https://doi.org/10.1002/ajh.26397>.
 52. Stahl M., DeVeaux M., de Witte T., Neukirchen J., Sekeres M.A., Brunner A.M. et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Advances*. 2018;2(14):1765–1772. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019414>.
 53. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010(1):437–444. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.437>.
 54. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer A.E. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133–2142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070596>.
 55. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):29–37. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70284-0).
 56. Sanfilippo K.M., Luo S., Wang T.F., Fiala M., Schoen M., Wildes T.M. et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol*. 2019;94(11):1176–1184. <https://doi.org/10.1002/ajh.25603>.
 57. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S., Zamagni E., Romano A., Patriarca F. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(8):986–993. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>.
 58. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Bockenstedt P.L., Chesney C. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1289–1303. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0084>.

Информация об авторе:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, Московский научный-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; semochkin_sv@rsmu.ru

Information about the author:

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; semochkin_sv@rsmu.ru