Selection of patients for iron-chelating therapy

S.V. Gritsayev, B. Davaasambuu, N.A. Romanenko, and K.M. Abdulkadyrov

ABSTRACT

Emergence of iron aggressive forms in patients with hematological or oncohematological diseases is potentially life-threatening. This can be caused by several situations: multiple allogeneic RBC transfusions, increased intestinal absorption of iron, or damaging effects of chemotherapeutic agents. The objective of the study was to identify candidates for iron-chelating therapy. The data on 727 patients with screening blood tests were analyzed. The highest serum ferritin level was revealed in patients with thalassemia, PMF, or MDS. They received 80, 37, or 35 RBC transfusions, respectively. The lowest serum ferritin levels were found in patients with CLL or hemolytic anemia that received lesser number of RBC transfusions, namely, 18.5 and 16.5, respectively. The correlation between serum ferritin level and the total number of RBC transfusions was revealed: $r = 0.462$; $p = 0.000$. We concluded that iron-chelating therapy is primarily indicated to the patients with MDS or PMF in whom the high serum ferritin level is due to excessive post-transfusion iron.

Keywords: myelodysplastic syndromes, primary myelofibrosis, thalassemia, acute leukemia, multiple myeloma, serum ferritin, allogeneic RBC transfusions.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA
191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation

S.V. Gritsayev, Principal scientific worker,
Clinical department of hematology, MD, PhD, Dsci
gritsaevsv@mail.ru

B. Davaasambuu, Postgraduate student
rniiht@ mail.ru

N.A. Romanenko, Chief scientific worker,
Clinical department of hematology, MD,PhD
rniiht@ mail.ru

K.M. Abdulkadyrov, Head of Clinical department of hematology,
MD, PhD, Dsci, Prof.
rniiht@ mail.ru

Correspondence should be sent to S.V. Gritsayev
191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation
Tel.: +79112731583

Корреспондентский адрес:
С.В. Грицаев
191024, ул. 2-я Советская, 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Тел.: +79112731583

Принято в печать: 13 апреля 2013 г.

Отбор больных для терапии хелаторами железа

С.В. Грицаев, Б. Даваасамбуу, Н.А. Романенко, К.М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

Появление в организме пациентов с гематологическими заболеваниями агрессивных форм железа представляет потенциальную опасность для жизни. Перегрузка организма железом связана с регулярными переливаниями донорских эритроцитов и/или повышенным всасыванием железа в кишечнике, а также повреждающим действием цитостатических препаратов. Цель исследования — выявить больных, нуждающихся в хелаторной терапии. Проведен анализ результатов скринингового обследования 727 пациентов с различными гематологическими заболеваниями. Максимальная концентрация ферритина выявлена у больных с талассемией, первичным миелофиброзом (ПМФ) и миелодиспластическими синдромами (МДС), которым было проведено наибольшее количество трансфузий эритроцитной массы: 80, 37 и 35 доз соответственно. Наименьшая концентрация ферритина была у больных хроническим лимфолейкозом и гемолитической анемией, которым было перелито 18,5 и 16,5 доз эритроцитов соответственно (медиана количества трансфузий). Выявлена корреляция между уровнем ферритина и общим числом перелитых доз донорских эритроцитов: $r = 0,462$; $p = 0,000$. В онкогематологии кандидатами на хелаторную терапию в первую очередь являются больные МДС и ПМФ, у которых высокий уровень ферритина отражает избыток посттрансфузионного железа.

Ключевые слова:
миелодиспластические синдромы, первичный миелофиброз, талассемия, острый лейкоз, множественная миелома, ферритин, переливания донорских эритроцитов.

ВВЕДЕНИЕ

Появление в организме пациентов с гематологическими заболеваниями агрессивных форм железа представляет значительную опасность для жизни [1–5]. Инициированный ими процесс свободнорадикального окисления с последующим повреждением липидов и белков клеточных мембран приводит к нарушению функции внутренних органов, развитию тяжелых осложнений и, как следствие, ухудшению показателей выживаемости.

Существует несколько причин появления в организме свободного железа. Самая частая — перегрузка железом, которая развивается в результате переливаний донорских эритроцитов и/или неэффективного гемопоэза. Трансфузии эритроцитной массы осложняются накоплением избыточного железа из-за отсутствия физиологических механизмов его выведения. Неэффективный эритропоэз приводит к перегрузке железом из-за компенсаторной дисрегуляции продукции гепсидина с усилением всасывания железа в кишечнике [3, 6, 7].

Другой причиной может быть цитостатическая терапия. Токсическое

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
191024, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация

действие химиопрепаратов на печень сопровождается, с одной стороны, высвобождением большого количества железа из гепатоцитов, служащих основным местом депонирования железа в организме, а с другой — снижением синтеза трансферрина и нарушением эритропоэза [5].

Для определения содержания железа применяют разные методы: биопсию печени, окрашивание гистологических препаратов костного мозга по Гомори, магнитно-резонансную томографию (МРТ) внутренних органов.

Вместе с тем в ежедневной практической деятельности наиболее удобным малоинвазивным методом оценки запасов железа и эффективности хелаторной терапии является определение концентрации ферритина в сыворотке. Ферритин — железосвязывающий белок, который функционирует во внутри- и внеклеточном пространствах. Принципиальная роль ферритина в поддержании гомеостаза железа обусловлена его способностью секвестрировать железо в форме ферригидритного минерала. При этом ферритин функционирует как ферроксидаза, переводя Fe^{2+} в Fe^{3+} [8].

Изменения концентрации ферритина отражают дисбаланс обмена железа в организме в целом и в отдельных органах [8]. Так, у больных с талассемией, серповидноклеточной анемией, миелодиспластическими синдромами (МДС) и острыми миелоидными лейкозами выявлена прямая корреляция уровня ферритина с содержанием железа в печени, определяемым методом Т2-взвешенной МРТ [9–12].

Информативность определения концентрации ферритина может быть существенно повышена при дополнительном анализе такого показателя, как насыщение трансферрина, что позволяет косвенно оценить вероятность циркуляции в сыворотке железа, не связанного с трансферрином (ЖНСТ). Установлено, что ЖНСТ и его наиболее агрессивная форма, так называемое лабильное железо плазмы, появляются при истощении связывающей способности трансферрина, когда уровень его насыщения железом достигает 80 % и более [13–15].

Не менее простым и удобным в рутинной врачебной практике методом прогнозирования срока развития перегрузки посттрансфузионным железом оказывается подсчет количества перелитых доз эритроцитной массы. При регулярных трансфузиях донорских эритроцитов, каждая доза которых содержит 200–250 мг железа, предполагается ежедневный прирост объема избыточного железа не менее чем на 0,5 мг/кг [16]. Таким образом, перегрузку посттрансфузионным железом следует ожидать уже после переливаний 10–20 доз [17].

Так, при ретроспективном анализе данных у больных МДС было установлено, что истощение связывающей способности трансферрина связано с концентрацией ферритина более 1000 мкг/л, которую предложено рассматривать как уровень, разграничивающий умеренную и клинически значимую перегрузку железом [18]. В свою очередь, L. Malcovati и соавт. [19] обнаружили, что у больных МДС медиана концентрации ферритина более 1000 мкг/л достигается после переливаний 21 дозы эритроцитной массы.

Несмотря на достоинства разных методов исследования обмена железа, каждый из трех перечисленных показателей не лишен недостатков. Прежде всего, это касается ферритина, концентрация которого в сыворотке изменяется не только при избытке железа в организме, но и при воспалительных, инфекционных и (нередко) онкологических заболеваниях. Уровень ферритина может повышаться и после курсов химиотерапии, что снижает его прогностическую ценность как маркера перегрузки железом по сравнению, например, с количеством перелитых доз эритроцитной массы [9]. Возможны случаи, когда, несмотря на наличие избытка железа, концентрация ферритина остается низкой. Данный феномен отмечен у больных с преимущественной аккумуляцией железа в гепатоцитах при его избыточной абсорбции в кишечнике [20]. Не всеми авторами подтверждена корреляция концентрации ферритина с содержанием железа в печени [21, 22].

Вот почему в большинстве руководств по хелаторной терапии рекомендован анализ концентрации ферритина в совокупности с показателями насыщения трансферрина, печеночных ферментов, фибриногена, С-реактивного белка и количества перелитых донорских эритроцитов. Более того, обязательным считается лабораторный мониторинг. Так, длительная персистенция уровня ферритина более 2000 мкг/л может рассматриваться как надежный показатель избытка железа, но при условии отсутствия тяжелых сопутствующих воспалительных состояний и активных заболеваний печени [23].

Связь уровня ферритина с показателями выживаемости оправдывает назначение хелаторной терапии больным, зависящим от регулярных переливаний донорских эритроцитов и/или которым запланирована трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [5, 24, 25]. Вместе с тем остается открытым вопрос: всегда ли повышенный уровень ферритина соответствует истинной перегрузке организма железом? Во всех ли случаях высокая концентрация ферритина в сыворотке является следствием трансфузионно-зависимого анамнеза? Сопряжено ли ухудшение показателей выживаемости непосредственно с избытком железа или повышенный уровень ферритина отражает в первую очередь активность заболевания? Не менее актуальной представляется проблема срока и объема обследования для решения вопроса о наличии перегрузки железом и определения времени для инициации хелаторной терапии.

Ответ на поставленные вопросы отчасти был получен при обработке результатов обследования больных с предполагаемой посттрансфузионной перегрузкой железом, включенных в скрининговое исследование [26]. Следует отметить, что анализу были подвергнуты данные больных исключительно с диагнозом МДС *de novo*. Учитывая актуальность проблемы ухудшения качества жизни при избытке железа и показателей выживаемости при высокой концентрации ферритина, была инициирована повторная обработка ранее полученных данных с увеличением количества больных посредством расширения спектра заболеваний. Данное исследование преследовало цель выявить группы потенциальных кандидатов на хелаторную терапию среди пациентов с разными гематологическими заболеваниями путем анализа количества перелитых донорских эритроцитов и концентрации ферритина в сыворотке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Скрининговое исследование было проведено с 2008 по 2009 г.

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Талассемия	ПМФ	МДС	АА	НХЛ	ОЛ	ММ	ХЛЛ	ГА
Медиана возраста, лет	10,5	68	62	30	56	38	60	67	27,5
Медиана количества трансфузий	80	37	35	31,5	22	20	14	18,5	16,5
Медиана уровня ферритина, мкг/л	1846,5	1476	1406	1238	1195	1060	1002	797	227
Больные с ферритином > 2000 мкг/л, %	44,9	31,4	41,9	37,6	38,1	28,1	26,1	13,1	17,6

АА — апластическая анемия; ГА — гемолитическая анемия; МДС — миелодиспластические синдромы; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛ — острые лейкозы; ПМФ — первичный миелофиброз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Обязательным критерием включения в данное исследование было подписание больным информированного согласия на взятие образцов венозной крови, а также обработку персональных данных и результатов биохимического анализа крови.

Информация о диагнозе, сопутствующих заболеваниях, общем количестве перелитых доз эритроцитной массы и интенсивности трансфузионной терапии вносилась в специальные графы анкеты лечащими врачами.

Экспертная оценка диагноза, препаратов крови и костного мозга условиями программы не предусматривалась. Вместе с тем предполагалось, что заготовка венозной крови будет осуществляться при отсутствии у больных признаков воспаления или инфекции.

Показатели ферростатуса были изучены в центральной лаборатории «Инвитро». Для определения концентрации железа, трансферрина и ферритина, а также латентной железосвязывающей способности сыворотки были использованы диагностические наборы компании Abbott Laboratories (США). Общая железосвязывающая способность сыворотки и коэффициент насыщения трансферрина железом были рассчитаны по стандартным формулам.

Для достижения цели, обозначенной в данной работе, из базы данных скринингового исследования была получена информация о 727 больных. Условием отбора было наличие в пределах одной нозологии не менее 20 больных.

Распределение больных в соответствии с установленным диагнозом было следующим: МДС (n = 293), апластическая анемия (n = 117), острые лейкозы (n = 103), талассемия (n = 78), первичный миелофиброз (n = 35), гемолитическая анемия (n = 34), множественная миелома (n = 23), хронический лимфолейкоз (n = 23) и неходжкинские лимфомы (n = 21).

Из-за отсутствия во многих анкетах соответствующей информации не было возможности разграничить больных талассемией, острыми лейкозами и неходжкинскими лимфомами на группы с отдельными вариантами.

Обработка данных была проведена с применением стандартных методов статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста больных составила 51 год. В группах пациентов с отдельными вариантами заболеваний медиана возраста существенно различалась. У больных первичным миелофиброзом (ПМФ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), миелодиспластическими синдромами (МДС) и множественной миеломой (ММ) она была 60 лет и старше. Пациенты с неходжкинскими лимфомами, острыми лейкозами (ОЛ), апластической анемией и гемолитической анемией (ГА) были моложе (медиана менее 60 лет). Самая низкая медиана возраста имела место у больных талассемией — 10,5 лет (табл. 1).

Наибольшее количество трансфузий эритроцитной массы было зафиксировано у больных талассемией, ПМФ и МДС — 80, 37 и 35 доз соответственно. Наименьшее число доз получили больные ГА и ММ — 16,5 и 14 доз соответственно (см. табл. 1).

Концентрация ферритина (медиана) в сыворотке больных, включенных в исследовании, была 1234 мкг/л. Максимальная концентрация выявлена у больных талассемией, ПМФ и МДС — 1846,5, 1476 и 1406 мкг/л соответственно. Минимальные значения концентрации — 797 и 227 мкг/л у больных ХЛЛ и ГА соответственно (см. табл. 1).

Следует отметить, что отличительной особенностью групп с высокой концентрацией ферритина было большее число больных с концентрацией ферритина, превышающей пороговое значение 2000 мкг/л, нежели в группах с низкой концентрацией. Так, указанный уровень был выявлен у 44,9 % больных талассемией и только у 13,1 % больных ХЛЛ (см. табл. 1).

При расчете частоты переливаний донорских эритроцитов не установлено существенного различия в интенсивности ежемесячных трансфузий у больных с концентрацией ферритина менее 1000, 1000–2000, 2000–4000 и более 4000 мкг/л: она была приблизительно одинаковой и составляла 3–4 дозы.

В то же время увеличение общего количества перелитых доз эритроцитной массы сопровождалось постепенным нарастанием концентрации ферритина. Так, у больных с уровнем ферритина не более 1000 мкг/л медиана трансфузий составила 20 доз, а при концентрации более 4000 мкг/л — 88,5 дозы, т. е. в 4 раза больше (табл. 2).

Установлена статистически значимая корреляция между уровнем ферритина и общим числом перелитых доз донорских эритроцитов: r = 0,462; p = 0,000.

ОБСУЖДЕНИЕ

Цель и интенсивность лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями могут быть разными. Это зависит прежде всего от биологического фенотипа патологических клеток, определяемого по характеру молекулярно-генетических повреждений. Не менее важно и состояние больного, оцениваемое по возрасту, соматическому статусу и сопутствующим заболеваниям.

Таблица 2. Концентрация ферритина в сыворотке и количество трансфузий

	Количество трансфузий (медиана)	
Ферритин, мкг/л	В месяц	Всего
≤ 1000	3	20
1000–2000	4	27
2000–4000	4	50
> 4000	4	88,5

Для большинства молодых больных, целью лечения которых является полное выздоровление или длительная выживаемость без признаков болезни, предпочтительной будет агрессивная индукционная и последующая терапия, проводимая в течение короткого промежутка времени. Напротив, основной части пациентов пожилого и старческого возраста показана длительная терапия низкой интенсивности, которая, несмотря на персистенцию значительного по объему патологического клона, позволяет сдерживать прогрессирование болезни, обеспечивает приемлемое качество жизни и увеличивает показатели выживаемости.

Таким образом, представляется возможным предположить, что отдельные механизмы, принимающие участие в появлении агрессивных форм железа, в различной степени задействованы в разных группах онкогематологических больных. Более того, разными могут быть сроки циркуляции свободного железа в организме. Различаться могут и варианты заболеваний, при которых с большей вероятностью следует ожидать накопления избыточного железа [27].

Перегрузку железом следует прогнозировать в первую очередь у пожилых больных, которым регулярно осуществляются переливания донорских эритроцитов. Повышенная концентрация ферритина у этого контингента пациентов с большей долей вероятности свидетельствует об избытке посттрансфузионного железа. У молодых больных, получающих интенсивную химиотерапию, высокий уровень ферритина, вероятнее всего, носит реактивный характер и/или отражает появление ЖНСТ вследствие повреждения внутренних органов цитостатическими препаратами. Тем не менее и у них нельзя исключать накопление избыточного железа из-за переливаний эритроцитной массы. В этом случае речь идет преимущественно о больных с рецидивами или резистентными формами заболеваний, лечение которых сопровождается глубокой и длительной постцитостатической цитопенией.

Причиной повышения ферритина у гематологических больных, например талассемией, служит избыток железа в результате трансфузий донорских эритроцитов и нарушения всасывания железа в кишечнике [28].

Независимо от степени участия того или иного механизма, в многочисленных исследованиях было продемонстрировано отрицательное влияние избытка железа и/или повышенной концентрации ферритина на частоту развития неблагоприятных событий и показатели выживаемости [5].

В связи с этим особую актуальность приобретает проблема выявления из общего контингента онкогематологических больных тех, у которых имеется высокий риск перегрузки железом. Не менее важным представляется дальнейшая разработка показаний для хелаторной терапии. Значение обозначенных проблем обусловлено, в частности, существенным ростом числа ежегодно выполняемых ТГСК за счет расширения возрастных границ и увеличения количества нозологий, при которых выполняется данный вид высокотехнологичного медицинского пособия.

Хелаторы железа служат неотъемлемой частью лечения больных талассемией [28, 29].

Целесообразность хелаторной терапии у больных МДС указывается во многих национальных и международных руководствах. Несмотря на расхождения в определении отдельных показаний, критериями, на которые необходимо ориентироваться при определении срока назначения хелаторов железа, являются интенсивность и общее количество трансфузий, концентрация ферритина в сыворотке, морфологические и/или прогностические варианты, а также ожидаемая продолжительность жизни больного [2]. Таким образом, предложены показатели, которые отражают в первую очередь наличие перегрузки организма посттрансфузионным железом и ее степень. Это неудивительно, если учесть тот факт, что повышенный уровень ферритина, выявляемый у ряда больных МДС еще до начала переливаний донорских эритроцитов, не ухудшает показатели выживаемости [7, 30].

В литературе сообщается о положительном влиянии хелаторной терапии у больных МДС. Отмечается значительное снижение концентрации ферритина, улучшение костномозгового кроветворения с восстановлением показателей крови и снижением потребности в трансфузиях, увеличение продолжительности жизни [31–36].

Хелаторы железа позволяют улучшить показатели выживаемости и у больных ПМФ [37].

Данные о корреляции гиперферритинемии с неблагоприятными событиями в посттрансплантационный период с возрастанием частоты инфекций, вено-окклюзионной болезни печени, острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина», рецидивов и снижением выживаемости [24, 25, 38–43] рассматриваются как обоснование целесообразности назначения хелаторов онкогематологическим больным до и во время режима кондиционирования. Так, J.W. Lee и соавт. [44] было обнаружено достоверное улучшение показателей общей и бессобытийной выживаемости в совокупности со снижением летальности из-за ТГСК в случаях снижения концентрации ферритина до уровня менее 1000 мкг/л в предтрансплантационный период. A. Fritsch и соавт. [45] связывают снижение частоты бактериального сепсиса у больных, получавших деферазирокс в период немиелоаблативного режима кондиционирования, с предупреждением появления ЖНСТ и лабильного железа плазмы.

P. Armand и соавт. [31] констатировали снижение ферритина, но не запасов железа в печени у больных ОЛ и МДС, которым во время миелоаблативного режима кондиционирования ежедневно вводили дефероксамин. В последующем эта исследовательская группа не выявила отрицательного влияния избыточного железа в печени (5 мг/г сухого веса, эквивалентные концентрации ферритина 2500 мкг/л) на частоту рецидивов, вторичной болезни, вено-окклюзионной болезни печени, показатели общей выживаемости и летальность в посттрансплантационный период [46]. Авторы объясняют этот факт тем, что ферритин выступает преимущественно как маркер специфических (поздние стадии болезни, число предшествующих курсов химиотерапии) и неспецифических (воспаление на фоне сопутствующих заболеваний) состояний. Косвенным подтверждением высказанного предположения служат данные о том, что прогностический потенциал ферритина связан с такими показателями активности заболевания, как число бластных клеток в костном мозге, морфологический вариант и степень зависимости от гемотрансфузий [40, 43].

Анализ результатов скринингового обследования 727 больных свидетельствует о различии концентрации ферритина в группах с разными заболеваниями.

Предсказуемым был наибольший уровень ферритина в сыворотке больных талассемией. Ожидаемым был также высокий уровень ферритина в группах ПМФ и МДС, в которых большинство пациентов были пожилого возраста и получали регулярные трансфузии донорских эритроцитов [3, 5, 36]. Важно отметить, что приблизительно у половины больных талассемией, МДС и ПМФ концентрация ферритина превышала уровень 2000 мкг/л. Вне сомнения гиперферритинемия у этих больных отражает избыток посттрансфузионного железа и, следовательно, большинству больных МДС и ПМФ показано назначение хелаторов. Однако при выборе потенциальных кандидатов на хелаторную терапию необходимо помнить о том, что у части больных потребность в переливаниях эритроцитной массы и/или усилении интенсивности трансфузионной терапии отражает ухудшение биологического фенотипа лейкозных клеток, а потому нередко бывает клиническим маркером прогрессирования болезни [47]. Вероятно, этой категории больных в первую очередь показана специфическая противолейкозная терапия, что, тем не менее, не исключает возможности присоединения хелаторов железа, особенно в случае планируемой ТГСК [24].

Среди групп с низким содержанием ферритина наибольший интерес вызывают больные ОЛ и ММ, у части которых одним из вариантов лечения в ремиссии рассматривается возможность ТГСК. Хотя больные ОЛ были значительно моложе больных ММ (медиана 38 и 60 лет соответственно), количество трансфузий и уровень ферритина у них были практически одинаковыми: 20 и 14 доз, 1060 и 1002 мкг/л соответственно (см. табл. 1).

Против посттрансфузионной природы гиперферритинемии у больных ОЛ и ММ в проведенном анализе могут быть приведены следующие аргументы. Во-первых, собственные данные о связи ферритина не более 1000 мкг/л с 20 дозами донорских эритроцитов (см. табл. 2). Во-вторых, результаты исследования S. Ali и соавт. [48], которые установили повышение содержания железа в печени у 94 % больных ОЛ и 17 % больных ММ после трансфузий 41 и 23 доз эритроцитной массы соответственно. И наконец, отсутствие информации об активности лейкозного процесса, сопутствующих заболеваниях, интенсивности химиотерапии и интервала от ее окончания до времени заготовки крови дает основание предполагать острофазовый характер повышенной концентрации ферритина на фоне циркуляции ЖНСТ и лабильного железа плазмы.

Зависимость количества железа в печени от количества трансфузий и обнаружение гистологических признаков накопления железа в печени при уровне ферритина более 1000 мкг/л [48], а также выявление избыточной концентрации ферритина более 2000 мкг/л у $^1/_3$ больных ОЛ и ММ позволяют высказаться за непосредственное влияние переливаний донорских эритроцитов на накопление избыточных запасов железа.

Суммируя перечисленные выше факты, следует признать, что у лиц с онкогематологическими заболеваниями, в частности ОЛ и ММ, концентрация ферритина в сыворотке служит интегральным показателем, который отражает состояние больного и болезни, а также трансфузионный анамнез. Вследствие этого вопрос о цели, сроке назначения и длительности хелаторной терапии, выборе и дозе хелатора железа должен решаться индивидуально на основании анализа ряда клинических и лабораторных показателей.

Публикация единичных сообщений не позволяет в настоящее время рекомендовать хелаторы железа больным ОЛ и ММ в перитрансплантационный период вне рамок клинических исследований. Хелаторная терапия может быть оправдана в случаях длительного предтрансплантационного периода и/или значительного числа трансфузий эритроцитной массы. Основанием для назначения хелаторов должно быть наличие убедительных признаков перегрузки организма железом при минимальном риске токсических осложнений от хелаторной терапии, которые могли бы перевести больного в категорию не подлежащих ТГСК.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что уровень ферритина может быть повышенным в той или иной степени у многих пациентов с разными гематологическими и негематологическими заболеваниями. Концентрация ферритина в сыворотке возрастает одновременно с увеличением количества перелитых донорских эритроцитов. Интерпретацию отдельных показателей обмена железа необходимо осуществлять в совокупности с клиническими и другими лабораторными показателями. Хелаторная терапия показана в первую очередь пациентам с талассемией, а также больным МДС и ПМФ, которым планируется длительная трансфузионная терапия на фоне относительно стабильного течения основного заболевания. Назначение хелаторов железа больным ОЛ и ММ в предтрансплантационный период должно осуществляться только в рамках клинических исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cazzola M., Della Porta M.G., Malcovati L.* Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program) 2008; 166–75.
2. *Gattermann N.* Pathophysiological and clinical aspects of iron chelation therapy in MDS. Curr. Pharmac. Design 2012; 18: 3222–34.
3. *Gattermann N., Rachmilewitz E.A.* Iron overload in MDS — pathophysiology, diagnosis, and complications. Ann. Hematol. 2011; 90: 1–10.
4. *Ghoti H., Fibach E., Merkel D. et al.* Changes in parameters of oxidative stress and free iron biomarkers during treatment with deferasirox in iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 2010; 95: 1433–4.
5. *Leitch H.A.* Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. Blood Rev. 2011; 25: 17–31.
6. *Origa R., Galanello R., Ganz T. et al.* Liver iron concentrations and urinary hepcidin in β-thalassemia. Haematologica 2007; 92: 583–8.
7. *Park S., Sapena R., Keladi C. et al.* Ferritin level at diagnosis is not correlated with poorer survival in non RBC transfusion dependent lower risk de novo MDS. Leuk. Res. 2011; 35: 1530–3.
8. *Knovich M.A., Storey J.A., Coffman L.G., Torti S.V.* Ferritin for the clinician. Blood Rev. 2009; 23: 95–104.
9. *Armand P., Kim H.T. Rhodes J. et al.* Iron overload in patients with acute leukemia or MDS undergoing myeloablative stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2011; 17: 852–60.
10. *Brittenham G.M., Cohen A.R., McLaren C.E. et al.* Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. Am. J. Hematol. 1993; 42: 81–5.
11. *Roghi A., Cappellini M.D., Wood J.C. et al.* Absence of cardiac siderosis despite hepatic iron overload in Italian patients with thalassemia intermedia: an MRI T2* study. Ann. Hematol. 2010; 89: 585–9.
12. *Taher A., Rassi F.E., Ismaeel H. et al.* Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia. Haematologica 2008; 93: 1584–5.

13. *Piga A., Longo F., Duca L. et al.* High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. Am. J. Hematol. 2009; 84: 29–33.
14. *Sahlstedt L., von Bonsdorff L., Ebeling F. et al.* Non-transferrin-bound iron in haematological patients during chemotherapy and conditioning for autologous stem cell transplantation. Eur. J. Haematol. 2009; 83: 455–9.
15. *Sahlstedt L., Ebeling F. von Bonsdorff L. et al.* Non-transferrin-bound iron during allogeneic stem cell transplantation. Br. J. Haematol. 2001; 113: 836–8.
16. *Andrews N.C.* Disorders of iron metabolism. New Engl. J. Med. 1999; 341: 1986–95.
17. *Porter J.B.* Practical management of iron overload. Br. J. Haematol. 2001; 115: 239–52.
18. *Dreyfus F.* The deleterious effects of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. Blood Rev. 2008; 22(Suppl. 2): S29–34.
19. *Malcovati L., Porta M.G., 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: 7594–603.
20. *Pakbaz Z., Fischer R., Fung E. et al.* Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients. Pediatr. Blood Cancer 2007; 49: 329–32.
21. *Karam L.B., Disco D., Jackson S.M. et al.* Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. Pediatr. Blood Cancer 2008; 50: 62–5.
22. *Nielsen P., Gunther U., Durken M. et al.* Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: correlation to body iron stores and diagnostic relevance. J. Lab. Clin. Med. 2000; 135: 413–8.
23. *Valent P., Krieger O., Stauder R. et al.* Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS) — diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. Eur. J. Clin. Invest. 2008; 38: 143–9.
24. *Alessandrino E.P., Della Porta M.G., Bacigalupo A. et al.* Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. Haematologica 2010; 95: 476–84.
25. *Pullarkat V.* Iron overload in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Adv. Hematol. 2010; pii: 345756.
26. *Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И.* Миелодиспластический синдром (МДС) и перегрузка железом (результаты скринингового обследования 289 больных de novo МДС). Фарматека 2010; 10: 60–7.
Gritsayev S.V., Abdulkadyrov K.M., Shikhbabayeva D.I. Miyelodisplasticheskiy sindrom (MDS) i peregruzka zhelezom (rezultaty skriningovogo obsledovaniya 289 bolnykh de novo MDS) [Myelodisplastic syndrome (MDS) and iron overload (screening study results in 289 patients with de novo MDS)]. Farmateka 2010; 10: 60–7.
27. *Pullarkat V., Blanchard S., Tegtmeier B. et al.* Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008; 42: 799–805.
28. *Kushner J.P., Porter J.P., Olivieri N.F.* Secondary iron overload. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program) 2001: 47–61.
29. *Angelucci E., Barosi G., Camaschella C. et al.* Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica 2008; 93: 741–52.
30. *de Swart L., Smith A., Fenaux P. et al.* Transfusion-dependency is the most important prognostic factor for survival in 1000 newly diagnosed MDS patients with low- and intermediate-1 risk MDS in the European LeukemiaNet MDS registry. Blood 2011; 118: Abstract 2775.
31. *Armand P., Sainvil M.-M., Kim H.T. et al.* Pre-transplantation iron chelation in patients with MDS or acute leukemia and iron overload undergoing myeloablative allo-SCT. Bone Marrow Transplantat. 2012 May 21. doi: 10.1038/bmt.2012.94.
32. *Cappellini M.D., Porter J., El-Beshlawy A. et al.* Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica 2010; 95: 557–66.
33. *Cilloni D., Messa E., Biale L. et al.* High rate of erythroid response during iron chelation therapy in a cohort of 105 patients affected by hematologic malignancies with transfusional iron overload: an Italian multicenter retrospective study. Blood 2011; 118: Abstract 611.
34. *Gattermann N., Finelli C., Della Porta M. et al.* Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 2012; 97: 1364–71.
35. *Neukirchen J., Fox F., Kundgen A. et al.* Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy — a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. Leuk. Res. 2012; 36: 1067–70.
36. *Pullarkat V.* Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? Blood 2009; 114: 5251–5.
37. *Leitch H.A., Chase J.M., Goodman T.A. et al.* Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. Hematol. Oncol. 2010; 28: 40–8.
38. *Armand P., Kim H.T., Cutler S.C. et al.* Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood 2007; 109: 4586–8.
39. *Kanda J., Kawabata H., Chao N.J.* Iron overload and allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Expert Rev. Hematol. 2011; 4: 71–80.
40. *Lim Z.Y., Fiaccadori V., Gandhi S. et al.* Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Leuk. Res. 2010; 34: 723–7.
41. *Maradei S.C., Maiolino A., de Azevedo A.M. et al.* Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2009; 114: 1270–5.
42. *Platzbecker U., Bornhauser M., Germing U. et al.* Red blood cell transfusion-dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndromes (MDS). Biol. Blood Marrow Transplant. 2008; 14: 1217–25.
43. *Tanaka V., Tachibana N., Numata A. et al.* A prognostic score with pretransplant serum ferritin and disease status predicts outcome following reduced-intensity SCT. Bone Marrow Transplant. 2012; 47: 596–7.
44. *Lee J.W., Kang H.J., Kim E.K. et al.* Effect of iron overload and iron-chelating therapy on allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2009; 44: 793–7.
45. *Fritsch A., Langebrake C., Nielsen P. et al.* Deferasirox (Exjade®) given during conditioning regimen (FLAMSA/Busulfan/ATG) reduces the appearance of labile plasma iron in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. Blood 2011; 118: Abstract 3023.
46. *Armand P., Sainvil M.-M., Kim H.T. et al.* Does iron overload really matter in stem cell transplantation? Am. J. Hematol. 2012; 87: 569–72.
47. *Pardanani A., Tefferi A.* Prognostic relevance of anemia and transfusion dependency in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. Haematologica 2011; 96: 8–10.
48. *Ali S., Pimentel J.D., Munoz J. et al.* Iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136: 532–8.