

Лечение анемии у больных
с лимфопролиферативными заболеваниями
рекомбинантным эпоэтином α

Н. А. Романенко, К. М. Абдулкадыров

РЕФЕРАТ

Treatment of anemia in patients
with lymphoproliferative disorders
with recombinant epoietin alfa

N. A. Romanenko, K. M. Abdulkadirov

SUMMARY

This article presents pathogenetic mechanisms of anemic syndrome development in patients with neoplastic diseases of blood. Advantages and disadvantages of RBC transfusions and recombinant erythropoietin are shown in contexts of anemia treatment. Prognostic factors to predict the efficacy with recombinant erythropoietin treatment as well as the results of use in patients with lymphoproliferative disorders ($n = 26$) are also demonstrated. It has been shown, that treatment with epoetin allows obtaining positive answer in 69.2 % of patients. It has been also found, that patients, who did not receive erythrocyte transfusions respond to epoetin alpha treatment in 84.6 % cases, while transfusion-dependent patients — in 53.9 % of cases. It has been demonstrated that epoetin treatment is an effective therapy for anemia in patients with lymphoproliferative disorders.

Keywords:

anemia, lymphoproliferative disorders, epoetin alfa, Eprex, recombinant erythropoietin.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

Контакты: rom-nik@yandex.ru

Принято в печать: 19 июля 2008 г.

В статье представлены патогенетические пути развития анемического синдрома у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови. Показаны преимущества и недостатки применения трансфузий эритроцитов и рекомбинантного эритропоэтина при лечении анемии. Приведены прогностические факторы, позволяющие предсказать эффективность терапии рекомбинантным эритропоэтином и результаты использования при анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями ($n = 26$). Выявлено, что лечение эпоэтином α позволяет получить ответ у 69,2 % больных. Установлено, что пациенты, не получившие трансфузии эритроцитов, отвечают на терапию эпоэтином α в 84,6 % случаев, в то время как пациенты, зависимые от трансфузий, — в 53,9 %. Установлено, что применение эпоэтина α — эффективный метод лечения анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

Ключевые слова

анемия, лимфопролиферативные заболевания, эпоэтин альфа, Эпрекс, рекомбинантный эритропоэтин.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия у онкогематологических больных является частым и опасным осложнением. Она встречается примерно у $\frac{2}{3}$ всех пациентов с гемобластомами.¹⁻³ Клинические проявления анемии характеризуются общей слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, снижением умственной активности и толерантности к физической нагрузке, одышкой, бледностью кожных покровов, тахикардией, в некоторых случаях — снижением артериального давления, а у пожилых пациентов — появлением или учащением приступов стенокардии.⁴

Анемия считается одним из неблагоприятных прогностических факторов у больных с солидными опухолями, множественной миеломой (ММ), лимфоидными и миелоидными лейкозами. Выживаемость у таких паци-

ентов снижается, особенно в период проведения лучевого, химиотерапевтического или комбинированного лечения, т. к. существенно ухудшается течение основного заболевания вследствие развития осложнений, в т. ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, проявления анемии в значительной мере ухудшают качество жизни онкогематологических больных, приводя к таким симптомам, как депрессия, повышенная утомляемость, слабость, тошнота и головокружение, что ведет к потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни.^{5,6}

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ
АНЕМИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ

Генез анемии у онкогематологических больных многофакторный. Он обусло-



влен вытеснением нормального гемопоэза с замещением его опухолевыми клетками, аутоиммунным гемолизом со значительным уменьшением периода жизни эритроцитов.⁷⁻⁹ Поражение почек часто приводит к снижению выработки эндогенного эритропоэтина (ЭЭ), участвующего в пролиферации и созревании эритроидных элементов костного мозга. Это наблюдается у больных ММ — так называемая миеломная почка.¹⁰

Взаимодействие опухолевых клеток и иммунной системы приводит к активации макрофагов и повышенной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6, ФНО — фактор некроза опухоли- α и - β , интерферон- γ). Эти цитокины ведут к усилению апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге и к угнетению эритропоэза, в т. ч. за счет нарушения утилизации железа энтероцитами кишечника. Кроме того, провоспалительные цитокины приводят к снижению освобождения железа из макрофагов с последующей ассимиляцией его в эритроциты и повышают запасы ферритина, а он, в свою очередь, уменьшает содержание сывороточного железа. Таким образом, провоспалительные цитокины вызывают, с одной стороны, снижение содержания сывороточного железа путем усиления синтеза ферритина, а с другой — депонирование железа в макрофагах и гепатоцитах (возникает так называемый функциональный дефицит железа).¹¹⁻¹³

Следует отметить, что в развитии анемии у онкологических больных частыми дополнительными причинами могут быть нарушение питания (дефицит белков, витаминов); аутоиммунный гемолиз, мембранные дефекты эритроцитов со значительным уменьшением периода их жизни; усиленное депонирование и секвестрация клеток крови в селезенке, избыточный фиброз; микротромбоз вследствие латентного ДВС-синдрома, характерного для гемобластозов; усиление свободнорадикального окисления липидов, обусловленного увеличением продукции свободных радикалов и депрессией антиоксидантной системы организма, особенно в процессе противоопухолевого лечения, а также частые кровотечения.^{9,14-21}

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИМИ КОМПОНЕНТАМИ КРОВИ

Основным методом коррекции анемии у пациентов с гемобластозами считается переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭКК), позволяющее в кратчайший срок добиться купирования малокровия и тем самым уменьшить риск для жизни больного. Трансфузии эритроцитов обеспечивают восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови. Показанием к переливанию эритроцитов при острой анемии вследствие массивной кровопотери считается снижение уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25 %, а также возникновение циркуляторных нарушений. Однако у пациентов с хронической анемией эритроциты переливают по более строгим показаниям в связи с тем, что у этих больных развиваются компенсаторные механизмы в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях. У таких пациентов эритроциты переливают только для коррекции важнейших симптомов анемии, которые не поддаются основной патогенетической терапии.²² У больных гемобластозами нередко отмечается хроническая интоксикация, иммуносупрессия, в т. ч. вызванная проводимой лучевой или химиотерапией, а также сердечная или легочная недостаточность, что требует достаточной и своевременной коррекции анемии. У таких пациентов

лабораторные показания к переливаниям ЭКК могут расширяться и уровень гемоглобина, при котором следует прекращать трансфузии эритроцитов, составляет 80–100 г/л.^{23,24}

Однако переливание ЭКК не является идеальным методом лечения анемического синдрома, поскольку временное улучшение показателей красной крови не поддерживает оптимальный уровень гемоглобина в течение длительного срока и требует повторных трансфузий.²⁵ Не менее серьезным недостатком переливаний ЭКК считается то, что они могут усиливать подавление продукции ЭЭ и собственного эритропоэза, что приводит к еще большей зависимости реципиентов от переливаний эритроцитов.²⁶ Кроме того, циркуляция донорских эритроцитов в организме больного подавляет не только эритропоэз, но и приводит к иммуносупрессии с риском возникновения интеркуррентных инфекций и снижения противоопухолевого ответа у реципиентов.²⁷⁻³⁰ Гемотрансфузии ЭКК могут также приводить к различным осложнениям гемолитического (аллоиммунного), инфекционного (трансмиссивные инфекции: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В, С и др.) и соматического характера (гемохроматоз).^{23,31}

Выживаемость пациентов и приемлемое качество жизни являются главной целью терапевтического ведения больных гемобластозами, что достигается наряду с противоопухолевой терапией эффективным лечением анемии. Однако последние два десятилетия отмечается уменьшение числа здоровых доноров крови, ухудшается эпидемическая обстановка в отношении трансмиссивных инфекций, что приводит в конечном счете к сокращению объема гемоконцентратной терапии.³² Это потребовало разработки патогенетического подхода к лечению анемии у онкологических больных с использованием препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Такая терапия анемического синдрома позволяет существенно сократить объем трансфузий эритроцитов и улучшить качество жизни у этих пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭПОЭТИНОМ

Эритропоэтин вырабатывается фибробластоподобными клетками, локализующимися в интерстициальных пространствах между извитыми канальцами почек, и в небольшом количестве — клетками печени. Регуляция его выработки происходит при изменении парциального давления кислорода в венозной крови и в тканях. Так, уровень сывороточного эритропоэтина при анемии, сердечной, легочной недостаточности, отравлении окисью углерода (карбоксигемоглобин — HbCO), кобальтом, повышении сродства кислорода к гемоглобину (фетальный гемоглобин — HbF — у новорожденных или при талассемии), а также при пребывании в условиях высокогорья всегда повышается, что приводит к симптоматическим эритроцитозам.³³ Однако при лимфомах, хроническом лимфолейкозе, ММ с поражением почек и других онкогематологических заболеваниях часто выявляется низкая продукция ЭЭ, не соответствующая тяжести анемии.⁶ Поэтому с учетом механизма развития анемии у больных гемобластозами, и прежде всего при лимфопролиферативных заболеваниях, когда часто имеет место относительное или абсолютное снижение сывороточного эритропоэтина, применение препаратов рЭПО считается оправданным.

рЭПО способствует повышению пролиферации эритро- и нормобластов и ускорению их созревания с выходом в периферическую кровь ретикулоцитов и эритроцитов. Препараты рЭПО позволяют существенно улучшить качество жизни пациентов: повысить их работоспособность и устойчивость к физической нагрузке, снизить усталость, уменьшить депрессию, особенно у пожилых лиц, улучшить аппетит. Установ-



лено, что клетки опухоли, имеющие хорошую оксигенацию, более чувствительны к химио- и лучевой терапии.^{34,35} В последние годы выявлено, что рЭПО принимает участие в иммуномодулирующем эффекте против опухоли и тем самым опосредованно усиливает эффективность химиотерапии.³⁴⁻³⁷

Лечение анемического синдрома у онкогематологических пациентов рЭПО возможно как при тяжелой анемии совместно с трансфузиями эритроцитов, так и изолированно при умеренной анемии с уровнем гемоглобина 80–110 г/л.³ Важен и тот факт, что лица, которые являются членами религиозных сект, запрещающих применение компонентов донорской крови, имеют альтернативный метод лечения анемии. Кроме того, рЭПО может применяться в амбулаторных условиях. Такой подход к терапии значительно улучшает качество жизни и выживаемость онкогематологических пациентов, в т. ч. получающих лучевую и химиотерапию.^{3,38}

Выделяют эпоэтин α , β , ω и дарбэпоэтин. Более изучены эпоэтин α и эпоэтин β .^{6,39-43} В настоящей работе приводятся результаты использования эпоэтина α (Эпрекс, «Янсен-Силаг», США). Указанный препарат, как рекомендует фирма-производитель, применяют по 150 МЕ на 1 кг массы тела (или 10 000 МЕ) 3 раза в неделю, а при отсутствии или недостаточном эффекте дозу увеличивают в 2 раза. Возможен вариант назначения препарата 1 раз в неделю в дозе 40 000–60 000 МЕ, что составляет 450–900 МЕ на 1 кг массы тела.⁴⁴ Предполагается, что эпоэтин α может применяться даже 1 раз в 2 или 3 нед. в дозе 80 000 МЕ.⁴⁵

Перед началом лечения пациентов препаратами рЭПО необходимо провести ряд лабораторных исследований, чтобы исключить тех больных, которые могут ответить на более простую и дешевую терапию. Определяют уровень сывороточного железа, ферритина сыворотки крови, витамина В₁₂, сывороточного эритропоэтина, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, а также фракции билирубина. Например, не имеет смысла назначать эпоэтин α при низком уровне сывороточного железа и ферритина, т. к. в этом случае целесообразнее использовать препараты железа; также маловероятен ответ на рЭПО-терапию при гиперпродукции ЭЭ, когда содержание его достигает более 700–1000 мМЕ/мл.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭПОЭТИНОМ α

По данным литературы, эффективность терапии анемического синдрома при лимфопролиферативных заболеваниях эпоэтином α варьируется. При лечении анемии у больных ММ в одном из первых пилотных исследований ($n = 13$) показан положительный ответ у 85 % пациентов.⁴⁶ Несколько позже ряд исследователей приводят существенно отличающиеся результаты по применению рЭПО. Так, больным ММ ($n = 37$), рефрактерным к химиотерапии и получавшим трансфузии эритроцитов для коррекции анемии, назначали параллельно терапию рЭПО. В этом исследовании авторами выявлена невысокая (35 %) эффективность эпоэтина α .⁴⁷ Е. Katodritou и соавт.⁴² показали более высокую результативность лечения анемии у больных ММ ($n = 41$) препаратами рЭПО, которая составляла 65,8 %. М. Mittelman и соавт.⁶ провели метаанализ результатов эффективности рЭПО-терапии анемии в различных центрах у более 1000 больных ММ и отметили достаточно высокую вариабельность частоты положительного ответа — от 25 до 85 %. Такой разброс данных позволил авторам предположить, что результативность рЭПО-терапии зависит от исходного фона анемии, проводимых ранее трансфузий эритроцитов, ответа пациента на химиотерапию и т. п.

М. Р. Siakantaris и соавт.⁴⁸ при лечении анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями ($n = 33$)

эпоэтином α установили, что полный ответ (повышение гематокрита более 38 %) отмечался у 54 % пациентов с лимфомами и у 50 % больных хроническим лимфолейкозом III–IV стадии по Rai. При этом суммарный ответ (полный и частичный) на рЭПО-терапию, определяемый как повышение гематокрита на 6–10 % от исходного уровня, наблюдался у 81 и 77 % больных соответственно. Авторы не выявили корреляции между эффективностью рЭПО-терапии у пациентов и уровнем сывороточного эритропоэтина до начала лечения, наличием у больных В-симптомов заболевания, размерами селезенки, особенностями сопутствующей терапии и диффузной инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками.

Представляет интерес выяснение вопроса, от чего же может зависеть положительный ответ на лечение рЭПО анемического синдрома у больных с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани? Выделение факторов прогноза и использование их для отбора пациентов на рЭПО-терапию позволят повысить эффективность и снизить стоимость такого лечения. Ряд авторов рекомендуют использовать следующие прогностические факторы.

- Относительно низкие цифры сывороточного эритропоэтина, не соответствующие степени анемии больного, например при уровне гемоглобина 80 г/л сывороточный эритропоэтин менее 180 мМЕ/мл.^{49,50}
 - Низкое соотношение реального и предполагаемого уровня ЭЭ, которое должно быть при данной степени тяжести анемии. Если это соотношение меньше 0,9, то ожидается высокая вероятность ответа на терапию препаратами рЭПО.^{47,51}
 - Регистрация первых признаков терапевтического ответа на ранних этапах (первые 2–4 нед.) использования препаратов рЭПО, в т. ч. за счет повышения числа ретикулоцитов до 40 000/мл и гемоглобина до 10 г/л.^{6,52,53}
 - Значительное повышение уровня растворимого трансферрина в сыворотке крови в сочетании с низким исходным уровнем сывороточного эритропоэтина, позволяющее получить до 88 % эффективности терапии рЭПО.⁵⁴
 - Повышение гемоглобина на 5 г/л в сочетании с относительно низким уровнем исходного ЭЭ (менее 100 мМЕ/мл) и/или повышение гемоглобина в начале лечения с исходным уровнем ферритина 400 нг/мл позволяют получить положительный ответ у 95 % больных.⁵⁵
 - Низкое число гипохромных эритроцитов (менее 5 %), более 50 000/мл ретикулоцитов, ферритин сыворотки не менее 100 нг/мл и насыщение трансферрина (растворимые рецепторы к трансферрину) не менее 20 % также являются благоприятными факторами достижения положительного ответа на рЭПО-терапию.^{42,56}
- Таким образом, использование прогностических факторов позволит более эффективно и своевременно проводить лечение препаратами рЭПО у больных гемобластозами.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПРЕКСА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В 2006–2007 гг. в гематологической клинике РосНИИ гематологии и трансфузиологии изучили эффективность лечения анемии эпоэтином α (Эпрекс) у 26 пациентов с лимфолиферативными заболеваниями. Среди них было 6 больных с индолентными неходжкинскими лимфомами, 8 — с хроническим лимфолейкозом и 12 — с ММ. Возраст пациентов колебался от 24 до 82 лет (59 ± 12). В исследование включались больные с начальным уровнем гемоглоби-

на менее 110 г/л (в среднем $78,8 \pm 21,3$ г/л), эритроцитов менее $3,5 \times 10^{12}$ /л (в среднем $2,5 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /л) и гематокрита менее 35 % (в среднем $24,3 \pm 6,8$ %). Все пациенты до начала рЭПО-терапии получили не менее 3 курсов программной химиотерапии. Чтобы исключить гемолитическую природу анемии, определяли общий билирубин и его фракции в сыворотке крови. Общий билирубин колебался от 6,0 до 22,4 мкмоль/л (в среднем $12,7 \pm 5,3$ мкмоль/л). Уровень сывороточного железа составлял не менее 9,1 мкмоль/л. При низком уровне гемоглобина (менее 60 г/л) у больных рЭПО-терапию начинали, лишь компенсировав его содержание с помощью трансфузий эритроцитов, повышая уровень гемоглобина до 80 г/л, а гематокрит — до 20–25 %. Лечение проводилось по схеме (рис. 1).

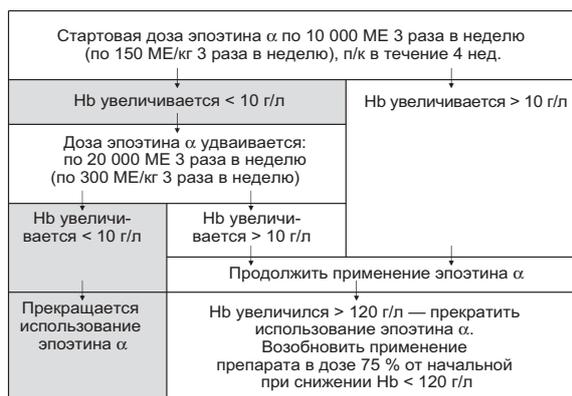


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных

Полным считали ответ, если прирост уровня гемоглобина составлял 10 г/л и более за каждый месяц терапии и/или происходила нормализация показателей красной крови. За частичный ответ принимали повышение содержания гемоглобина на 5–10 г/л в месяц, стабилизацию показателей красной крови и отсутствие прогрессирования симптомов анемии, особенно при недостаточной эффективности противоопухолевой терапии. У последней группы больных удавалось стабилизировать уровень гемоглобина в пределах 80–120 г/л. Такие показатели красной крови позволяли отказываться от переливаний эритроцитов и улучшали качество жизни больных. Следует отметить, что преждевременная отмена эпоэтина α у больных с частичным ответом приводила к снижению показателей красной крови и требовала вновь назначения ЭКК. Поэтому у таких пациентов продолжительность применения препарата составляла не менее 4 мес.

Установлено, что на терапию эпоэтином α полный ответ получен у 16 (61,5 %) из 26 пациентов, частичный — у 2 (7,7 %), что суммарно составило 69,2 %. Лечебного эффекта на рЭПО-терапию не было у 8 (30,8 %) больных (табл. 1).

Следует отметить, что длительность терапии рЭПО составила от 5 до 16 нед. У одного пациента зафиксирован очень быстрый ответ: в течение 5 нед. уровень гемоглобина с 88 г/л увеличился до 129 г/л, а гематокрит — с 30,8 до 44,4 %, в связи с чем препарат был отменен.

Динамика показателей красной крови в процессе лечения Эпрексом представлена в табл. 2.

Таблица 1. Эффективность терапии эпоэтином α у больных с лимфопролиферативными заболеваниями

Показатель	Число больных, n (%)
Общее число больных	26
Полный ответ	16 (61,5)
Частичный ответ	2 (7,7)
Нет ответа	8 (30,8)

Таблица 2. Динамика показателей красной крови на фоне лечения эпоэтином α (n = 26)

Параметр	До лечения	После лечения (через 16 нед.)	Коэффициент прироста
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	$2,5 \pm 0,7$ (2,0–3,5)	$3,4 \pm 0,9$ (1,9–5,2)	1,36
Гемоглобин, г/л	$78,8 \pm 21,3$ (60–103)	$104,6 \pm 23,8$ (60–136)	1,33
Гематокрит, %	$24,3 \pm 6,8$ (19,1–30,8)	$34,0 \pm 7,5$ (19,8–44,4)	1,40
Ретикулоциты, ‰	$17,3 \pm 11,3$ (1–41)	$30,6 \pm 23,2$ (2–83)	1,77

Таблица 3. Ответ на терапию эпоэтином α у пациентов, получавших и не получавших трансфузии эритроцитов

Ответ на терапию эпоэтином α	Больные, не получавшие трансфузии эритроцитов	Больные, получавшие трансфузии эритроцитов
Полный ответ	11 (84,6 %)	5 (38,5 %)
Частичный ответ	0	2 (15,4 %)
Нет ответа	2 (15,4 %)	6 (46,2 %)
Всего больных	13	13

Как видно из данных табл. 2, количество эритроцитов увеличилось в среднем с $2,5 \times 10^{12}$ /л до $3,4 \times 10^{12}$ /л, уровень гемоглобина — с 78,8 до 104,6 г/л, гематокрит — с 24,3 до 34 %, а ретикулоциты — с 17,3 до 30,6 ‰. Анализ этих результатов показывает, что число эритроцитов, содержание гемоглобина и гематокрит увеличились в 1,4 раза, в то же время ретикулоциты — в 1,8 раза, что свидетельствует о том, что наиболее чувствительным и быстрым критерием ответа на рЭПО-терапию является увеличение числа ретикулоцитов.

При изучении эффективности терапии Эпрексом у больных, получавших (n = 13) и не получавших (n = 13) трансфузии эритроцитов, установлено, что без предшествующей трансфузионной терапии ЭКК лечение эпоэтином α дало положительный ответ у 84,6 % больных (n = 11). В то же время у пациентов, получавших параллельно или ранее переливания эритроцитов, полный положительный ответ получен у 5 (38,5 %) больных, а частичный ответ — у 2 (15,4 %), т. е. в целом у 53,9 % больных (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование препаратов рЭПО при анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями позволяет значительно уменьшить объем трансфузий эритроцитов, что снижает риск развития посттрансфузионных осложнений и улучшает качество их жизни. Последнее относится, прежде всего, к той группе пациентов, у которых отсутствовали показания к переливанию эритроцитов (уровень гемоглобина варьировал в пределах от 90 до 120 г/л). Учет факторов прогноза, позволяющих предсказать ответ на терапию препаратами рЭПО, способствует оптимизации эффективности и стоимости лечения анемии у больных с некоторыми формами гемобластозов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kyle R. A. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 29–40.
2. Moullet I., Salles G., Ketterer N. et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann. Oncol.* 1998; 9: 1109–15.
3. Straus D. J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia. *Clin. Lymphoma* 2003; 4(Suppl. 1): 13–7.
4. Богданов А. Н., Новик А. А. Диагностика и дифференциальная диагностика анемий. *Вестн. гематол.* 2005; 1(4): 63–70.
5. Hudis C. A., Van Belle S., Chang J., Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist* 2004; 9(Suppl. 5): 55–69.
6. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma* 2003; 4(Suppl. 1): S23–9.
7. Гусева С. А. Анемии при хронических и опухолевых заболеваниях. *Укр. журн. гематол. и трансфузиол.* 2003; 4: 32–8.
8. Мулле Н., Саль Г., Кеттерер Н. и др. Частота и значение анемии у больных с неходжкинскими лимфомами. *Анемия у онкол. больных.* 2002; 1: 19–21.
9. Rizzo J. D., Lichtin A. E., Woolf S. H. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002; 100(7): 2303–20.
10. Littlewood T., Mandelli F. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin. Oncol.* 2002; 29(3 Suppl. 8): 40–4.
11. Jonson J. Y., Waddelow T. A., Caro J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989; 74: 130–8.
12. Lombard M., Chua E., O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997; 40: 435–9.
13. Moldawer L. L., Marano M. A., Wei H. et al. Saccharin/ tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J.* 1989; 3: 1637–43.
14. Гусева С. А. Эритропоэтин-дефицитные анемии: патогенез, дифференциальная диагностика, лечение. *Укр. журн. гематол. и трансфузиол.* 2004; 3: 54–60.
15. Петухов В. И., Янсон Э., Бондарь Д. К. и др. О значении антиоксидантной системы эритроцитов в развитии анемии у больных гемобластозами. *Тер. арх.* 1992; 7: 25–9.
16. Подберезин М. М., Левина А. А., Пивник А. В. Исследование аутоиммунного гемолиза при лимфопролиферативных заболеваниях с использованием иммуноферментного метода определения иммуноглобулинов на поверхности эритроцитов. *Пробл. гематол.* 1997; 4: 25–8.
17. Сараева Н. О. Механизмы развития анемии при гемобластозах. *Гематол. и трансфузиол.* 2007; 52(1): 31–7.
18. Barois G., Liberato L. N., Guarnon R. Serum erythropoietin in patients with myeloid metaplasia. *Br. J. Haematol.* 1993; 83: 365.
19. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 47–95.
20. Erslev A. J. Erythropoietin and anemia of cancer. *Eur. J. Haematol.* 2000; 64: 353–8.
21. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2000; 26: 303–11.
22. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 г. «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
23. Абдулкадыров К. М. Переливания эритроцитов. В кн.: *Клиническая гематология: Справочник.* — СПб.: Питер, 2006. — С. 403–406.
24. Романенко Н. А. Эффективность трансфузий эритроцитосодержащих сред при анемии у больных гемобластозами. *Вестн. гематол.* 2007; 3(2): 41.
25. Ludwig H., Rai K., Blade J. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol. J.* 2002; 3(3): 121–30.
26. Гусева С. А. Роль эритропоэтина в развитии и коррекции анемии после трансплантации костного мозга. *Вестн. гематол.* 2005; 1(2): 47–53.
27. Птушкин В. В. Дискуссионные вопросы применения эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. *Онкогематология* 2007; 2: 31–6.
28. Blumberg N., Chuang-Stein C., Heal J. M. The relationship of blood transfusion, tumor staging, and cancer recurrence. *Transfusion* 1990; 30(4): 291–4.
29. Klein H. G. Standards for blood banks and transfusion services, 17th ed. — Bethesda: American of Blood Banks, 1996.
30. Ruedin P., Bertschli B., Chapais W. et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma in haemodialysed patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8(4): 315–8.
31. Шевченко Ю. Л., Заривчацкий М. Ф., Жибурт Е. Б. Трансфузионные осложнения и их профилактика. В кн.: *Руководство по общей и клинической трансфузиологии* / Под ред. Ю. Л. Шевченко, В. Н. Шабалина и др. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 561–588.
32. Савченко В. Г., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М. и др. Эффективность и безопасность трансфузионной терапии гематологических больных. *Тер. арх.* 2006; 7: 12–8.
33. Гуревич К. Я., Константинов Ю. В., Корибицин Л. П. и др. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (эпокрин) в лечении анемии: Практическое руководство. — СПб., 2004. — 60 с.
34. Blackwell K., Gascon P., Joffille L. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action. *Oncologist* 2004; 9(Suppl. 5): 41–7.
35. Ludwig H. rHuEPO and treatment outcomes: the preclinical experience. *Oncologist* 2004; 9(Suppl. 5): 48–54.
36. Voogaerts M., Mittelman M., Vaupel P. Beyond anemia management: evolving role of erythropoietin therapy in neurological disorders, multiple myeloma and tumor hypoxia models. *Oncology* 2005; 69(Suppl. 2): 22–30.
37. Mittelman M., Zeidman A., Kanter P. et al. Erythropoietin has an anti-myeloma effect — a hypothesis based on a clinical observation supported by animal studies. *Eur. J. Haematol.* 2004; 72(3): 155–65.
38. Подгурская Р. А., Пишбиева В. В., Карягина Е. В., Ильина Н. В. Новые подходы к коррекции анемии у гематологических больных. *Вестн. гематол.* 2006; 2(4): 17–9.
39. Сараева Н. О., Потрачкова Т. Г., Белов А. Ю. Эритропоэтин: лечение анемии и качество жизни у больных множественной миеломой и хроническим миелолейкозом. *Гематол. и трансфузиол.* 2006; 3: 28–31.
40. Cortes J., O'Brien S., Quintas A. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004; 100(11): 2396–402.
41. Dammacco F., Castoldi G., Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in treatment of anemia of multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* 2001; 113(1): 172–9.
42. Katodritou E., Terpos E., Zervas K. et al. Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann. Hematol.* 2007; 86(5): 369–76.
43. Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(10): 2486–94.
44. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin. Oncol.* 2002; 29(3 Suppl. 8): 45–54.
45. Henry D. H. Guidelines and recommendations for the management of anaemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs* 2007; 67(2): 175–94.
46. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1693–9.
47. Musto P., Falcone A., D'Arena et al. Clinical results of recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma; role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur. J. Haematol.* 1997; 58: 314–9.
48. Siakantaris M. P., Angelopoulou M. K., Vassilakopoulos T. P. et al. Correction of disease related anemia of B-chronic lymphoproliferative disorders by recombinant human erythropoietin: maintenance is necessary to sustain response. *Leuk. Lymphoma* 2000; 40(1–2): 141–7.
49. Гусева С. А., Дарушин Е. В., Гончаров Я. П. Коррекция анемии рекомбинантным эритропоэтином-альфа у больных миеломной болезнью. *Укр. журн. гематол. и трансфузиол.* 2003; 5: 11–6.
50. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J. C. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br. J. Haematol.* 2004; 127(4): 399–403.
51. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1995; 86: 4446–53.
52. Henry D. H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1994; 8: 961–74.
53. Takagi M., Migamoto Y., Kosaka M. et al. Clinical significance of serum erythropoietin levels in patients with multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki.* 1992; 33: 1151–7.
54. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of response. *Blood* 1997; 90: 358a.
55. Ludwig H., Leitgeb C., Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer. *Eur. J. Cancer* 1993; 29A(Suppl. 2): 8–12.
56. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin. Oncol.* 1998; 25(3 Suppl. 7): 27–34.

