

Коррекция анемии у больных множественной миеломой с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов

Н.А. Романенко, Н.А. Потихонова, К.М. Абдулкадыров

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

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

В статье представлен анализ эффективности коррекции анемии у больных ($n = 99$) множественной миеломой (ММ). В исследуемую группу вошли пациенты ($n = 68$), получавшие препараты рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) — эпоэтин альфа по 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в нед (не более 20 нед). Контрольная группа представлена больными, которым не назначали эритропоэзстимулирующую терапию ($n = 31$). Пациенты обеих групп получили не менее 3 курсов программной химиотерапии и в ходе наблюдения продолжали получать противоопухолевое лечение. У всех больных исходный уровень гемоглобина составлял от 53 до 100 г/л. Положительным ответом на коррекцию анемии считали увеличение уровня Hb до нормальных цифр (≥ 120 г/л) в течение ≤ 20 нед. У 64,7 % пациентов, получавших эпоэтин альфа, констатирован положительный ответ, что достоверно выше, чем в контрольной группе больных, которым препараты рЭПО не назначались (25,8 %; $p < 0,05$). При этом из 19 пациентов, получавших переливания эритроцитов параллельно с препаратами рЭПО, трансфузионная зависимость сохранялась у 6 (31,6 %), в то время как в контрольной группе из 9 больных — у 5 (55,6 %). У пациентов, получавших эпоэтин альфа, на 2–3-й неделе терапии выявлено существенное увеличение уровня ретикулоцитов: с $27,3 \times 10^9$ /л до $64,9 \times 10^9$ /л (в группе с положительным ответом на эпоэтин альфа) и с $13,3 \times 10^9$ /л до $25,1 \times 10^9$ /л (в группе с отсутствием ответа). В контрольной группе пациентов динамики ретикулоцитов практически не наблюдалось (с $31,1 \times 10^9$ /л до $29,9 \times 10^9$ /л). Учитывая, что у больных с положительным ответом уровень ретикулоцитов к 3-й неделе значительно увеличился по сравнению с группой пациентов с отрицательным ответом ($37,6 \times 10^9$ /л против $11,8 \times 10^9$ /л соответственно; $p < 0,05$), оценка его динамики может использоваться в качестве фактора прогноза ответа на терапию рЭПО.

Ключевые слова: эритропоэтин, эпоэтин альфа, ретикулоциты, гемоглобин, анемия, множественная миелома, трансфузии эритроцитов

Correction of anemia in multiple myeloma patients by erythropoiesis-stimulating agents

N.A. Romanenko, N.A. Potikhonova, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medical-biological Agency, St.-Petersburg

In this paper analysis of anemia correction efficacy in multiple myeloma patients was shown. Patients ($n = 68$) treated with epoetin alfa (recombinant erythropoietin (rEPO)) 150 IU/kg subcutaneously three times per week (no more 20 weeks) were included in the study group. Patients who did not receive erythropoiesis-stimulating therapy were included in the control group ($n = 31$). Patients in both groups received at least 3 courses of chemotherapy and continued to receive anticancer treatment during follow-up. Baseline hemoglobin level was 5.3 g/dl — 10.0 g/dl. The increase in hemoglobin level to normal range (≥ 12.0 g/dl) during ≤ 20 weeks was considered as positive therapy response. Positive response rate was higher in patients received epoetin alfa comparing with control group (64.7 % and 25.8 %, respectively; $p < 0.05$). Transfusion dependence persisted in 6 from 19 study patients who received RBC transfusions along with rEPO therapy (31.6 %), whereas in 5 from 9 control group patients (55.6 %). In epoetin alfa group significant increase in reticulocytes count at 2–3 weeks of therapy was revealed: from 27.3×10^9 /l to 64.9×10^9 /l (in patients with positive response) and from 13.3×10^9 /l to 25.1×10^9 /l (in patients without response). Changes in the reticulocytes count in the control group were not revealed. Thus in patients with positive response reticulocytes level significantly increased to 3 weeks of therapy compared with negative response patients (37.6×10^9 /l versus 11.8×10^9 /l, respectively; $p < 0.05$), it can be used as prognostic factors of rEPO response.

Key words: erythropoietin, epoetin alpha, reticulocyte, hemoglobin, anemia, multiple myeloma, red blood cells transfusion

Введение

Множественная миелома (ММ) — одно из онкогематологических заболеваний, встречающееся преимущественно в пожилом возрасте. На момент постановки диагноза средний возраст заболевших составляет 64 года. Заболеваемость ММ в Российской Федерации составляет 1,24 случая на 100 000 населения [1, 2]. Клиническая картина ММ определяется нарушением продукции кроветворных клеток, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием литических изменений в костях скелета

и нарушением функции почек. Основными клинико-диагностическими критериями ММ являются следующие.

1. Выявление в пунктате костного мозга пациента более 10 % опухолевых плазматических клеток.

2. Обнаружение при иммуноэлектрофорезе сывороточных белков моноклонального иммуноглобулина (парапротеина). При этом содержание IgG в сыворотке крови более 30 г/л, IgA более 20 г/л или суточная экскреция легких цепей иммуноглобулинов с мочой более 1 г/сут.

3. Органные дисфункции, включающие в себя несколько показателей, которые характеризуют отклонение функций различных органов и систем организма, выражающиеся в так называемом «CRAB»-синдроме: «Calcium» — гиперкальциемия (уровень кальция в сыворотке крови $> 2,75$ ммоль/л), «Ren» — почечная недостаточность (уровень креатинина > 173 ммоль/л), «Anemia» — анемия (уровень гемоглобина < 100 г/л), «Bone» — поражение костей скелета в виде остеопороза, очагов лизиса костной ткани, патологических переломов костей [3].

Для постановки диагноза ММ необходимы первые 2 критерия и не менее одного из показателей органных дисфункций. В сложных случаях диагностики имеет большое значение иммунофенотип плазматических клеток, характеризующийся выявлением кластеров дифференцировки CD138⁺ и CD38⁺. Также нередко обнаруживается высокая экспрессия EMA, CD28⁺, CD44⁺, CD56⁺, CD58⁺, clg [2–4].

Среди клинических проявлений ММ одним из частых является анемический синдром (АС), встречающийся у 56 % больных в период постановки диагноза, а в ходе курсовой химиотерапии (ХТ) его частота может увеличиваться до 77,4 % [5]. Следует также подчеркнуть, что АС часто ухудшает прогноз заболевания, нарушает семейную и общественную адаптацию, приводя к снижению качества жизни пациентов [6]. Выраженную ($Hb \leq 80$ г/л) и угрожающую жизни пациентов ($Hb \leq 65$ г/л) анемию корректируют с помощью переливаний эритроцитсодержащих сред (ЭСС), которые в короткий срок (в течение 1–3 дней) позволяют увеличить содержание гемоглобина до уровня, безопасного для жизни больного (более 80–90 г/л). Однако при трансфузиях эритроцитов (ТЭ) возможны такие побочные реакции и осложнения, как гемосидероз, аллоиммунизация, латентные трансмиссивные инфекции (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, цитомегаловирус и др.), иммуносупрессия, острая легочная недостаточность, посттрансфузионная пурпура, реакция «трансплантат против хозяина», острые и отсроченные трансфузионные реакции [6, 7]. Кроме того, ответ, полученный на ТЭ, имеет нередко кратковременный эффект, требующий повторных переливаний.

Альтернативным методом коррекции анемии у пациентов с ММ служит применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО). Целесообразность назначения этой группы препаратов обусловлена особенностью патогенеза анемии при ММ, возникающей за счет низкой продукции сывороточного эритропоэтина, высокой активности провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, интерферона- γ), угнетающих пролиферацию клеток костного мозга и снижающих чувствительность рецепторов клеток эритрона к эндогенному эритропоэтину, а также за

счет укорочения периода жизни эритроцитов, нарушения утилизации железа с развитием функционального его дефицита [6, 8–10]. В большинстве же случаев ведущим звеном патогенеза анемии при ММ является низкая продукция сывороточного эритропоэтина и сниженная чувствительность рецепторов эритропоэтина. Поэтому применение препаратов рЭПО с заместительной и стимулирующей целью является патогенетически обоснованной терапией анемии при ММ, позволяющей не только сократить зависимость от трансфузий эритроцитов, но и существенно улучшить качество жизни больных [11, 12]. Однако эффективность препаратов рЭПО у больных ММ варьирует в широких пределах и, по данным разных авторов, составляет от 25 до 85 % [6, 13–15].

Цель работы — выяснить эффективность коррекции анемии с помощью препаратов рЭПО у больных ММ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением с 2007 по 2012 г. находились 99 больных ММ с анемией (уровень гемоглобина колебался от 53 до 100 г/л) в возрасте от 26 до 84 лет (медиана — 67 лет), женщин — 62, мужчин — 37. При этом 68 пациентов исследуемой группы получали программную ХТ и препараты рЭПО для коррекции анемии, а 31 больной контрольной группы получал только химиотерапевтическое лечение без стимуляторов эритропоэза. Всем пациентам был установлен диагноз ММ II и III степени по B.G.M. Durie и S.E. Salmon [16], при этом вариант секретиции IgG выявлен у 58 (58,6 %) больных, IgA — у 20 (20,2 %), Бенс-Джонса — у 17 (17,2 %) и низкосекретирующая и несекретирующая миелома — у 4 (4 %). Длительность заболевания колебалась от 2 до 148 мес. Большинство больных предъявляли жалобы, связанные с анемией: слабость, головокружение, одышка при ходьбе, боли в грудной клетке, головная боль, снижение работоспособности.

Для коррекции анемии в качестве препаратов рЭПО использовали эпоэтин альфа — Эральфон ($n = 16$) и Эпрекс ($n = 52$). Эти препараты назначали в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [17]: пациентам с анемией (уровень гемоглобина ≤ 100 г/л) вводили подкожно 3 раза в нед в дозе из расчета 150 МЕ/кг массы тела (450 МЕ/кг в нед) параллельно с циклами ХТ. Все больные, включенные в исследование, ранее получили не менее 3 курсов ХТ (по программам VD, PAD, VMP, MP, CVMP). В исследование не вошли пациенты с кровотечениями, гемолизом, дефицитом железа или витамина B₁₂, с активным инфекционным процессом. В случаях выявления выраженной и тяжелой степени тяжести анемии (уровень гемоглобина < 80 г/л), лечение начинали с трансфузий эритроцитов с одновременным назначением препаратов рЭПО.

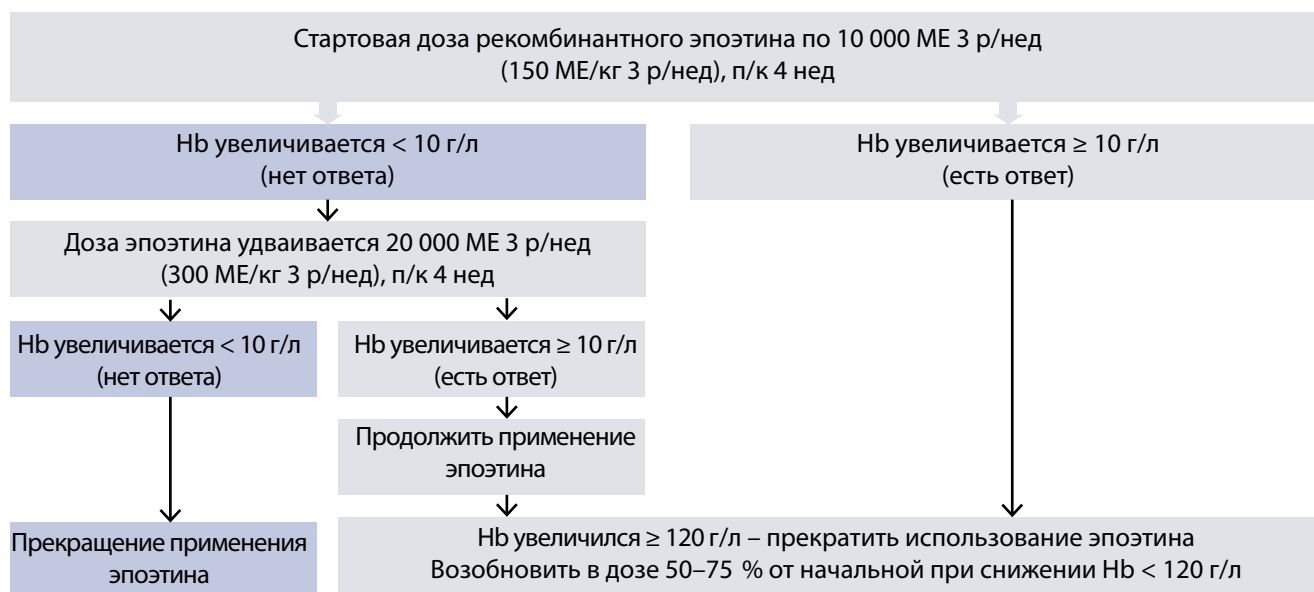


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у больных ММ

Перед назначением препаратов рЭПО исследовали показатели гемограммы и уровень сывороточного эритропоэтина. Результаты оценивались по изменению уровня гемоглобина. Положительным ответом на лечение эпоэтином альфа считали увеличение уровня Нб до нормальных цифр (≥ 120 г/л), а ежемесячный его прирост составлял ≥ 10 г/л. При очень быстром увеличении уровня гемоглобина (более 20 г/л в месяц) дозу препарата редуцировали на 1/3 по сравнению с исходной. Лечение препаратами рЭПО прекращали, когда достигался целевой уровень гемоглобина (≥ 120 г/л). Если в течение месяца прибавка гемоглобина составляла менее 10 г/л, то дозу препарата увеличивали в 2 раза и наблюдали в течение последующего месяца. Если же не отмечалось повышения уровня Нб на 10 г/л и после удвоения дозы, то констатировали отсутствие ответа и эпоэтин альфа отменяли (рис. 1). В дальнейшем за больными продолжали наблюдение. При рецидиве анемии (снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л) повторно назначали рЭПО в той же дозе или 2/3 от исходной (300–450 МЕ/кг в нед).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2003) и Statistica 5.0 for Windows. За достоверные принимали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования

Мы наблюдали 99 больных ММ с АС. Все пациенты получили не менее 3 курсов противоопухолевой ХТ. При этом анемия легкой степени тяжести (уровень Нб 95–100 г/л) была выявлена у 24 (24,2 %) больных, средней степени тяжести (уровень Нб составлял 80–94 г/л) — у 53 (53,6 %), выраженная анемия (Нб 65–79 г/л) — у 13 (13,1 %) и тяжелая (Нб 53–64 г/л) —

у 9 (9,1 %). Пациентов с легкой степенью тяжести, имеющих уровень гемоглобина от 101 до 110 г/л, в исследование не включали в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [17]. Больным с выраженной ($n = 13$) и тяжелой ($n = 9$) анемией, а также с анемией средней степени тяжести (Нб — 80–91 г/л) и наличием признаков сердечной недостаточности ($n = 6$) лечение начинали с переливаний ЭСС. При этом 19 пациентов получали параллельно с трансфузиями эпоэтин альфа, а 9 больных, входивших в контрольную группу, препараты рЭПО не получали. Количество ТЭ, предшествовавших эритропоэзстимулирующей терапии (в течение 2–3 мес), составляло в среднем $2,9 \pm 1,5$ (2–6) дозы. Уровень гемоглобина после трансфузий у этих пациентов повышался с 53–91 до 80–100 г/л. Необходимо отметить, что в группе пациентов, получавших ТЭ и эпоэтин альфа ($n = 19$), через 3–4 мес трансфузионная зависимость сохранялась у 6 больных (31,6 %). В то время как в группе пациентов, не получавших параллельно препараты рЭПО ($n = 9$), подобная зависимость наблюдалась у 5 (55,6 %) больных.

В целом по группе положительный ответ на лечение препаратами рЭПО наблюдался у 44 (64,7 %) из 68 больных. Длительность лечения эпоэтином альфа составляла $10,2 \pm 4,5$ (6–20) недель. У пациентов, ответивших на стимулирующую терапию, констатируется существенное увеличение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и уровня гематокрита (табл. 1). На 2–3-й неделе лечения эпоэтином альфа наблюдался значительный рост числа ретикулоцитов (медиана) с $27,3 \times 10^9$ /л до $64,9 \times 10^9$ /л (рис. 2).

В группе пациентов ($n = 24$), у которых констатируется отсутствие ответа на препараты рЭПО, динамики показателей красной крови практически не выявлено (см. табл. 1). В этой группе пациентов исходный уровень ретикулоцитов был в 2 раза ниже

Динамика показателей красной крови на фоне лечения у больных ММ с анемией

Группы больных	Показатель					
	Уровень Нб, г/л		Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$		Гематокрит, %	
	Исходно	После	Исходно	После	Исходно	После
Положительный ответ ($n = 44$)	$90,4 \pm 10,8$	$125,4 \pm 7,7^*$	$2,86 \pm 0,38$	$3,95 \pm 0,48^*$	$27,8 \pm 3,4$	$38,1 \pm 3,0^*$
Отрицательный ответ ($n = 24$)	$87,2 \pm 14,4$	$90,7 \pm 14,2$	$2,78 \pm 0,60$	$2,88 \pm 0,68$	$27,0 \pm 4,5$	$28,1 \pm 5,8$
Контроль ($n = 31$)	$88,6 \pm 11,8$	$94,8 \pm 14,2$	$2,80 \pm 0,51$	$3,01 \pm 0,56$	$28,9 \pm 4,8$	$30,5 \pm 5,6$

* — статистически значимое ($p < 0,05$).

(медиана — $13,3 \times 10^9/л$), чем у пациентов с положительным ответом. Тем не менее, на фоне терапии эпоэтином альфа в целом их уровень повысился практически в 2 раза и составил (медиана) $25,1 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). В то же время у пациентов контрольной группы ($n = 31$), не получавших препараты рЭПО, положительный ответ наблюдался у 8 (25,8 %) из 31 больного. У них отмечалась положительная динамика показателей красной крови, но не столь выраженная, как у пациентов с положительным ответом (см. табл. 1). Колебания ретикулоцитов (медиана) в этой группе на протяжении всего периода наблюдения были незначительными (с $31,1 \times 10^9/л$ до $29,9 \times 10^9/л$; $p > 0,5$), что было связано с отсутствием стимулирующего действия рЭПО (рис. 2).

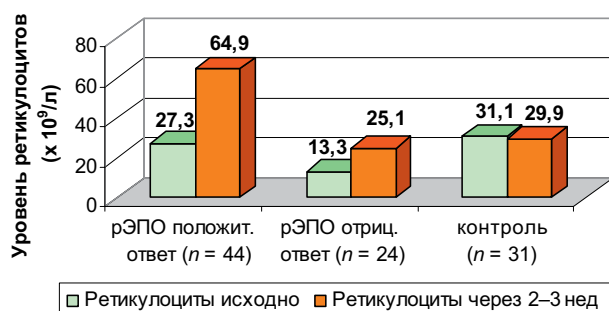


Рис. 2. Динамика ретикулоцитов периферической крови пациентов, получивших лечение эпоэтином альфа, и контрольной группы больных

Следует отметить, что при сопоставлении данных пациентов по количеству ретикулоцитов выявлено, что положительный ответ наблюдался в группе пациентов с большим уровнем ретикулоцитов. Так, медиана исходного уровня ретикулоцитов у больных с положительным ответом составляла $27,3 \times 10^9/л$, в то время как у пациентов с отрицательным ответом — $13,3 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). Более того, прирост уровня ретикулоцитов в течение первых 2–3 недель от начала терапии в группе пациентов с положительным ответом был более выраженным и составлял $37,6 \times 10^9/л$ против $11,8 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$). Следовательно, информация об исходном уровне ретикулоцитов может быть использована в качестве прогностического фактора эффектив-

ности препаратов рЭПО. Однако нами не установлено статистически значимой корреляции между положительным ответом и исходным уровнем гемоглобина (степенью выраженности анемии) ни в группе больных, получивших эпоэтин альфа ($r = +0,187$; $n = 68$; $p > 0,05$), ни в контрольной группе пациентов ($r = +0,241$; $n = 31$; $p > 0,05$). Это позволяет высказать предположение, что исходный уровень гемоглобина у больных ММ мало влияет на результативность и, следовательно, не имеет прогностического значения при оценке эффективности терапии препаратами рЭПО.

В целом препараты эпоэтина альфа у наблюдаемых нами больных ММ переносились удовлетворительно. Из побочных эффектов наблюдалось ухудшение течения артериальной гипертензии у 16 пациентов, в анамнезе которых была гипертоническая болезнь. При этом у 14 (31,8 %) больных, входивших в группу с положительным ответом на рЭПО, по мере восстановления у них уровня гемоглобина выявлялось и увеличение артериального давления (АД) более чем на 20 мм Hg. У 2 (8,3 %) пациентов, у которых констатируется отсутствие ответа, также зафиксировано повышение АД. Назначение им гипотензивных препаратов позволило стабилизировать течение артериальной гипертензии.

У 5 больных в течение первого месяца лечения препаратами рЭПО уровень гемоглобина (без трансфузий эритроцитов) увеличился на 20–30 г/л, поэтому им снизили дозу эпоэтина альфа на 1/3 от исходной (она составила 150 МЕ/кг 2 раза в нед). В то же время у 11 пациентов дозу препарата рЭПО увеличили в 2 раза от исходной (по 300 МЕ/кг 3 раза в нед) ввиду отсутствия эффекта в течение месяца. Однако положительный ответ констатировали лишь у 2 (18,2 %) больных.

Обсуждение

АС у больных ММ наряду с костно-деструктивным синдромом, гиперкальциемией и почечной недостаточностью является частым проявлением заболевания и входит в критерии, используемые для постановки диагноза ММ [3, 4, 16]. На момент диагностики ММ анемия выявляется у 56 % больных, но в ходе противоопухолевой ХТ ее частота возрастает до

77,4 % [5]. Анемию с уровнем гемоглобина менее 80 г/л (выраженная и угрожающая жизни пациентов) в рутинной практике корректируют с помощью ТЭ, которые позволяют в короткий срок восстановить уровень гемоглобина до цифр, безопасных для жизни пациента, в том числе на период противоопухолевой терапии. Расширяют показания для ТЭ обычно пациентам пожилого возраста, имеющим сердечную недостаточность, ввиду того, что компенсаторные механизмы у этой категории больных значительно снижены [18]. В проведенном исследовании переливания эритроцитов проводились 22 больным, имевшим уровень гемоглобина менее 80 г/л, и 6 пациентам с признаками сердечной недостаточности с уровнем Нб 80–91 г/л. При этом из 19 пациентов, получавших параллельно ТЭ эпоэтин альфа, через 3–4 мес сохраняли трансфузионную зависимость лишь 6 (31,6 %). В то же время 5 (55,6 %) из 9 пациентов, не получивших эритропоэзстимулирующего лечения, продолжали периодические переливания ЭСС. Таким образом, параллельное назначение препаратов рЭПО и ТЭ позволяет у больных ММ с анемией уменьшить зависимость от переливаний эритроцитов.

Препараты рЭПО эффективно корректируют анемию, редко вызывают осложнения и могут применяться в амбулаторных условиях, что привело к широкому их использованию в практике гематологов [12]. Они показаны для лечения анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, а целевой уровень гемоглобина составляет 120 г/л, что существенно улучшает качество жизни больных и не увеличивает риск тромботических осложнений [6, 11, 17]. Кроме того, учитывая, что препараты рЭПО являются патогенетическим методом коррекции анемии у больных ММ, их назначение позволяет длительно поддерживать целевой уровень гемоглобина. Однако эффективность терапии с применением препаратов рЭПО у больных ММ варьирует в широких пределах от 25 до 85 % и может зависеть от многих причин, включающих стадию заболевания, трансфузионный анамнез, активность опухолевого процесса и ряд других факторов [6, 14]. Поэтому и была поставлена задача изучить эффективность эпоэтина альфа у больных ММ с анемией и сравнить с однородной группой пациентов, не получавших препараты рЭПО, взятых в качестве контроля. В ходе исследования мы установили, что в целом положительный ответ наблюдался у 64,7 % пациентов, получавших эпоэтин альфа. В то же время в контрольной группе больных, получавших только ХТ, он составлял 25,8 %, что существенно ниже ($p < 0,05$). Удвоение дозы препарата (со 150 МЕ/кг до 300 МЕ/кг 3 раза в нед) у пациентов с отрицательным ответом результата практически не дало: лишь у 2 (18,2 %) больных был достигнут положительный ответ. Отсутствие положительного эффекта на лечение рЭПО, даже на удвоенную дозу, объясняется тем, что у этих пациентов механизм развития АС не связан

с низкой продукцией сывороточного эритропоэтина, а, по-видимому, обусловлен низкой чувствительностью рецепторов к эритропоэтину вследствие выраженной супрессии их провоспалительными цитокинами. Поэтому такой категории больных эритропоэзстимулирующая терапия не показана. Следовательно, дальнейшее назначение эпоэтина альфа им не показано. Хотя не исключено, что в ходе химиотерапевтического лечения по мере уменьшения объема опухолевой массы снизится и концентрация цитокинов, что может привести к восстановлению чувствительности клеток эритрона к эритропоэтину.

Для решения вопроса о продолжении или отмене препаратов рЭПО немаловажную роль могут играть некоторые прогностические факторы [6]. Одним из ранних факторов прогноза эффективности терапии рЭПО является оценка динамики уровня ретикулоцитов в ответ на стимуляцию эритропоэза, т. е. регистрация первых признаков терапевтического ответа на ранних этапах (2–4 нед) применения препаратов рЭПО (повышение числа ретикулоцитов на 40 000/мкл) является предиктором положительного ответа [6, 19]. Данный прогностический фактор удобен и может быть использован, в том числе, в рутинной практике. Наше исследование позволило установить, что медиана уровня ретикулоцитов у пациентов с положительным ответом существенно увеличивалась по сравнению с пациентами, у которых констатировано отсутствие ответа, и составила соответственно $37,6 \times 10^9/\text{л}$ против $11,8 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Следовательно, использование данного критерия при решении вопроса о целесообразности продолжения эритропоэзстимулирующей терапии уже через месяц от начала назначения препаратов рЭПО поможет определиться врачу с планом дальнейшего лечения. Так, если у больных в течение 4 нед не увеличились уровни гемоглобина на 10 г/л и ретикулоцитов на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, то дальнейшее назначение рЭПО нецелесообразно. В то же время, если ретикулоциты в течение этого срока выросли на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, то у таких больных положительный ответ на терапию препаратами рЭПО через 1–2 мес ожидается с большей вероятностью.

Заключение

Таким образом, в исследовании показано, что эффективность коррекции анемии с помощью препаратов рЭПО у больных ММ составляет 64,7 %. У пациентов с выраженной и тяжелой степенью анемии эритропоэзстимулирующая терапия позволяет уменьшить трансфузионную зависимость от переливаний эритроцитов. В случае отсутствия ожидаемого эффекта эритропоэзстимулирующего лечения в течение месяца в решении вопроса о целесообразности продолжения данной терапии может помочь оценка динамики ретикулоцитов, т. е. повышение их на $30\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$ по сравнению с исходным уровнем предполагает положительный ответ.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Гематология: Новейший справочник / под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Изд-во «Эксмо»; СПб.: Изд-во «Сова», 2004. С. 593–665.
2. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И. и др. Сочетание множественной миеломы и первичного миелофиброза с последующей трансформацией в острый миелоидный лейкоз (обзор и случай из практики). Мед академ журн 2011;11(1):46–57.
3. Вотякова О.М., Демина Е.А. Множественная миелома. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. С. 847–873.
4. Рыжко В.В., Клодзинский А.А., Варламова Е.Ю. и др. «Несекретирующая» множественная миелома (обзор литературы и собственные наблюдения). Клин онкогематол 2010;3(3):270–7.
5. Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. Wien Klin Wochenschr 2004;116(11–12):367–72.
6. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематол 2011;3:39–49.
7. Шевченко Ю.Л., Заривчацкий М.Ф., Жибурт Е.Б. Трансфузионные осложнения и их профилактика. В кн.: Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Заривчацкий М.Ф., Селиванов Е.А. (ред.) Руководство по общей и клинической трансфузиологии. СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2003. С. 561–588.
8. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом. Анемия при лимфомах: научное издание. НГМУ. Новосибирск, 2008. С. 97–114.
9. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. Клин онкогематол 2010;3(3):278–83.
10. Wang F.D., Zhou D.B., Li S.L. et al. Effect of recombinant human erythropoietin on hepcidin mRNA expression in patients with multiple myeloma. Zhongguo Shi Yan Xue Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2011;19(2):390–4.
11. Baz R., Walker E., Choueiri T.K. et al. Recombinant human erythropoietin is associated with increased overall survival in patients with multiple myeloma. Acta Haematol 2007;117(3):162–7.
12. Shehata N., Walker I., Meyer R. et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological: a systematic review. Ann Hematol 2008;87(12):961–73.
13. 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.
14. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. Clin Lymphoma 2003;4(S1):23–9.
15. Yang S., Jun M., Hong-Li Z. et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population. Int J Hematol 2008;88(2):139–44.
16. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
17. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. Drugs 2007;67(2):175–94.
18. Абдулкадыров К.М. Переливания эритроцитов. В кн. Клиническая гематология: Справочник. СПб.: Питер, 2006. С. 403–406.
19. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. Semin Oncol 1998;25 (3 Suppl 7):27–34.