

Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями (обзор литературы)

Н.А. Романенко, К.М. Абдулкадыров

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

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

В статье представлен обзор литературы по патогенезу анемического синдрома (АС) у больных с опухолевыми заболеваниями лимфатической системы. Показаны преимущества и недостатки эритропоэзстимулирующих препаратов (Э ПСП), используемых для коррекции АС. Проведен анализ результативности лечения анемического синдрома с помощью Э ПСП при различных видах лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Выделены прогностические факторы, позволяющие предсказать положительный ответ ЭПСП у больных ЛПЗ и снижающие стоимость лечения больных.

Ключевые слова: анемический синдром, неходжкинские лимфомы, лимфопролиферативные заболевания, множественная миелома, лечение анемии, эритропоэтин, эритропоэзстимулирующие препараты, цитокины, химиотерапия, трансфузии эритроцитов

Patogenetic correction of anemia with erythropoiesis-stimulating agents in lymphoproliferative disorders (literature review)

N.A. Romanenko, K.M. Abdulkadyrov

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

Literature review of anemia pathogenesis in patients with lymphatic system malignancies is presented. Advantages and disadvantages of erythropoiesis-stimulating preparations (ESP) used for anemia correction are shown. Efficacy of anemia treatment with ESP in various types of lymphoproliferative disorders (LPD) is presented. Prognostic factors that predict positive response on ESP in LPD patients and reduce treatment cost are identified.

Key words: anemic syndrome, non Hodgkin's lymphomas, lymphoproliferative disorders, multiple myeloma, anemia treatment, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating agents, cytokine, chemotherapy, red blood cell transfusion

Введение

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) — это гетерогенная группа опухолевых заболеваний, характеризующихся поражением лимфатической ткани. Она включает в себя острый лимфобластный лейкоз/лимфобластную лимфому; болезнь Ходжкина, или лимфогранулематоз (ЛГМ); агрессивные и индолентные неходжкинские лимфомы (НХЛ); хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); множественную миелому (ММ). Среди многочисленной клинической симптоматики ЛПЗ одним из частых проявлений является анемический синдром (АС), которыйотягощает физическое состояние пациентов, осложняет течение, ухудшает прогноз основного заболевания и сокращает продолжительность жизни [1–3]. Анемия у больных ЛПЗ, особенно с индолентными формами, выступает «индикатором», указывающим на необходимость проведения химиотерапии (ХТ) или смену линии ХТ [4]. АС проявляется у 30–70 % пациентов различными вариантами лимфоидных неоплазий и зависит от вида, стадии заболевания и проводимого противоопухолевого лечения [5–10]. Так, М. Steurer et al. показали, что частота анемии у пациентов с ЛПЗ

возрастала в 2 раза после проведения ХТ и наблюдалась у 77,4 % больных ММ, у 73,7 % с НХЛ и у 54,5 % пациентов с ЛГМ [11]. L. Dawn et al., проведя ретроспективный анализ более 41 100 историй больных злокачественными опухолевыми заболеваниями, включая ЛПЗ, отметили, что анемия наблюдалась у 62 % пациентов, которым проводилось химиотерапевтическое лечение. При этом 22 % пациентов получили хотя бы 1 трансфузию эритроцитов [12].

АС проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, снижением умственной и физической активности, подавленностью, одышкой, бледностью кожных покровов, тахикардией. В некоторых случаях при АС выявляется снижение артериального давления. Пожилые пациенты нередко указывают на появление или учащение приступов стенокардии [13]. Многообразная симптоматика анемии в конечном счете в значительной мере ухудшает качество жизни больных, приводя к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни [14, 15]. Кроме того, анемия ухудшает прогноз течения солидных опухолей, ММ, лимфом и лейкозов [1, 3, 9]. Так, L. Moullet et al. [7], изучив продолжительность жизни

1077 больных с НХЛ, показали, что медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с анемией была существенно ниже и составляла 47 мес, в то время как у больных без анемии — 146 мес. Следует также подчеркнуть, что у пациентов с анемией в период проведения ХТ или комбинированного лечения снижаются и противоопухолевый эффект терапии, и ОВ [1, 3].

Патогенез анемии при лимфопролиферативных заболеваниях

В патогенезе анемии у больных ЛПЗ участвуют многие механизмы. К ним относятся: 1) вытеснение кроветворных клеток костного мозга (КМ), в частности эритроидных элементов, и замещение их опухолевыми клетками; 2) гемолиз эритроцитов со значительным уменьшением продолжительности их жизни [16, 17]; 3) нарушение выработки эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) [18, 19]; 4) угнетение эритроидного роста провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ) [20–24]; 5) повышение продукции гормона гепсидина, блокирующего выработку ферропортина, с последующим функциональным дефицитом железа [25–28]; 6) нарушение питания (дефицит белков, витаминов); 7) усиленное депонирование и секвестрация клеток крови в селезенке (при гиперспленизме); 8) избыточный фиброз костной ткани; 9) усиление свободно-радикального окисления липидов (в процессе противоопухолевого лечения увеличивается продукция свободных радикалов и снижается антиоксидантная защита организма) [29, 30]; 10) геморрагический синдром [29]. Вместе с тем ведущими механизмами анемии у больных ЛПЗ являются опухолевая инфильтрация КМ и подавление эритропоэза провоспалительными цитокинами, приводящие к низкой продукции ЭЭ, снижению чувствительности клеток эритрона к стимулирующему действию эритропоэтина.

Известно, что ХЛЛ и некоторые формы НХЛ в активной фазе часто характеризуются практически тотальной опухолевой инфильтрацией КМ [31]. У таких пациентов нормальный гемопоэз значительно подавлен и при стандартном морфологическом исследовании трепанобиоптата и пунктата КМ часто представлен единичными клеточными элементами. Эритроидный росток может даже не выявляться при микроскопии (красноклеточная аплазия) [17]. Все это приводит к развитию выраженной или тяжелой анемии. У этой категории больных главным методом патогенетического лечения анемии является противоопухолевое лечение, позволяющее редуцировать объем опухолевых клеток и тем самым добиться постепенного восстановления нормального гемопоэза и клеток эритрона. Эффективным же средством коррекции анемии будут лишь многократные переливания эритроцитсодержащих сред (ЭСС), имеющие, к сожалению, недлительный эффект.

В регуляции эритропоэза ключевую роль играет эритропоэтин, продуцируемый перитубулярными клетками

(фибробластоподобные клетки), которые локализуются в интерстициальных пространствах между извитыми канальцами коркового вещества почек, и в небольшом количестве — клетками печени [32]. Сывороточная концентрация ЭЭ в организме здорового человека составляет 5–30 мМЕ/мл [33] или 2,6–34,0 нмоль/л [34]. Синтез и поступление этого гормона в кровоток регулируется изменениями парциального давления кислорода в тканях и в венозной крови. Следовательно, сывороточная концентрация эритропоэтина линейно зависит от степени тяжести анемии и обратно — от уровня гематокрита и гемоглобина. Так, например, уровень ЭЭ при анемии, сердечной, легочной недостаточности, отравлении окисью углерода или кобальтом, повышении сродства кислорода к гемоглобину (например, фетальный гемоглобин — HbF), пребывании в условиях высокогорья у здорового человека всегда компенсаторно повышается. Увеличение уровня эритропоэтина в сыворотке крови приводит к симптоматическим эритроцитозам, если кроветворный росток сохранен [32]. Таким образом, анемия, являясь также фактором гипоксии, приводит к увеличению продукции эритропоэтина, и, как следствие, к повышению производства эритроцитов с подъемом уровня гематокрита и гемоглобина крови (табл. 1) [33].

Таблица 1. Зависимость концентрации сывороточного эритропоэтина от уровня гематокрита и гемоглобина

Уровень гематокрита (%) / Уровень гемоглобина (г/л) /	Концентрация сывороточного эритропоэтина (мМЕ/мл)
Норма > 36–45 / 120–140 /	= 5–30
30–33 / 100–110 /	< 50
27–30 / 90–100 /	< 100
24–27 / 80–90 /	< 180
21–24 / 65–80 /	< 300
18–21 / 50–65 /	< 450

При заболеваниях почек, сопровождающихся хронической почечной недостаточностью, наблюдают иную картину. У таких пациентов часто выявляется стойкая анемия, которая связана с крайне низким или практически полным отсутствием синтеза ЭЭ. Коррекция такой анемии с помощью трансфузий ЭСС приносит лишь кратковременный эффект, а избыток железа, образующийся в ходе естественной деградации гемоглобина, постепенно приводит к гемосидерозу внутренних органов. Поэтому стандартом для этой категории больных уже на протяжении более 2 десятилетий является назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП). При ЛПЗ, а особенно при ММ, также может наблюдаться поражение почек (миеломная почка), что часто приводит к снижению синтеза

ЭЭ и развитию АС [14]. Некоторые исследователи отмечают, что продукция ЭЭ может обратно пропорционально зависеть от степени вязкости плазмы крови больных ММ, лимфоплазмочитарной НХЛ и макроглобулинемией Вальденстрема [35, 36]. Влияние ХТ, особенно высокодозной, также может приводить к недостаточной продукции ЭЭ и развитию анемии, часто наблюдаемой после аллогенных трансплантаций [18].

Однако далеко не всегда при ЛПЗ наблюдаются выраженные нарушения функции почек и низкая продукция ЭЭ. Нередко отмечается и противоположная картина: в сыворотке крови больного выявляется нормальный или повышенный уровень эритропоэтина, и при этом имеет место клиника анемии. Так, В. Nap et al. [37] сравнили уровень ЭЭ в сыворотке крови у больных НХЛ, ММ и ХЛЛ с анемией и установили, что он был достоверно выше, чем у здоровых доноров с нормальным уровнем гемоглобина ($97,8 \pm 183,9$ МЕ/л против $27,8 \pm 85,4$ МЕ/л соответственно; $p < 0,01$). Однако авторами не обнаружено достоверной корреляции между уровнем гемоглобина (тяжестью анемии) и сывороточного эритропоэтина ($r = -0,14$). Это косвенно указывает на то, что при ЛПЗ в патогенезе анемии может принимать участие как недостаточная продукция эритропоэтина клетками почек, так и низкая к нему чувствительность клеток эритрона. Данная гипотеза была подтверждена также и О.А. Тсорга et al., которые часто не выявляли дефицит ЭЭ у больных ХЛЛ, а наблюдали нормальный или повышенный уровень сывороточного эритропоэтина и низкую чувствительность клеток эритрона к ЭЭ [31]. Для достижения положительного эффекта от действия эритропоэтина на эритроциты требуется более высокая концентрация ЭЭ. А. Osterburg et al. [38] сравнили эффективность различных доз рекомбинантного эритропоэтина и плацебо для коррекции анемии у больных ЛПЗ и установили, что низкие дозы препарата (2000 МЕ) неэффективны (14%) и сопоставимы с плацебо (24%). Повышение же дозы до 5000 МЕ увеличивало результативность до 42%, а доза 10000 МЕ — до 60%. Таким образом, порог низкой чувствительности клеток эритрона к рекомбинантному эритропоэтину может быть преодолен за счет значительного увеличения дозы препарата.

Какие же механизмы могут снижать чувствительность предшественников эритропоэза к эритропоэтину? Известно, что в результате взаимодействия иммунной системы с опухолью клетками иммунной системы продуцируются провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6, факторы некроза опухоли- α и β (ФНО), интерферон- γ и др.). Они играют важную роль в иммунном ответе организма на опухоль и воспалительных реакциях. Эти цитокины также играют ключевую роль в развитии АС. Повышение уровня цитокинов в крови больных ЛПЗ приводит не только к противоопухолевому эффекту, но и к супрессорному воздействию на ранние предшественники эритропоэза (бурстобразующие

и колониобразующие единицы) за счет усиления апоптоза в КМ и угнетения клеток эритрона. Так, например, при анемии у пациентов ЛПЗ уровень интерлейкина-1 β увеличивается в 3,4 раза по сравнению с таковым у больных без анемии, ФНО- α — в 2,8 раза, интерферона- γ — в 14,4 раза [39]. Более того, у пациентов с индолентными формами лимфом выявлена еще большая разница в уровне провоспалительных цитокинов, что обусловлено, по-видимому, большим объемом опухолевой массы, меньшей агрессивностью опухолевого субстрата по сравнению с пациентами с агрессивными вариантами лимфом. Кроме того, провоспалительные цитокины снижают экспрессию гена эритропоэтина в почечной ткани, что ведет к подавлению выработки ЭЭ [14, 33, 40]. Интерлейкин-1 β и ФНО- α опосредованно, за счет увеличения продукции интерферона- γ , угнетают выработку интерлейкина-6, который является синергистом эритропоэтина и, следовательно, при его снижении развивается анемия [39]. Помимо вышеописанных механизмов супрессивного эффекта, цитокины способствуют снижению освобождения железа из макрофагов с последующим нарушением ассимиляции его в эритроциты. Кроме того, цитокины способствуют повышению уровня ферритина и уменьшению содержания активного сывороточного железа, усугубляя тем самым анемию [27]. Таким образом, провоспалительные цитокины вызывают снижение содержания сывороточного железа путем усиления синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах, приводя к так называемому функциональному дефициту железа [20, 26, 28]. Функциональный дефицит железа также может усугубляться за счет увеличения выработки гормона гепсидина, который приводит к снижению уровня ферропортина и, как следствие, к уменьшению активного железа в сыворотке крови.

Таким образом, с учетом вышеупомянутых механизмов развития АС у больных ЛПЗ ЭПСП могут быть использованы для коррекции анемии. Однако доза препарата должна значительно превышать ту, которую используют для лечения анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, основным механизмом развития которой является дефицит ЭЭ.

Способы коррекции хронической анемии

Экспертами ВОЗ предложена классификация хронических анемий по степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина в крови (табл. 2). Особенность классификации заключается в том, что, основываясь на количественном лабораторном показателе (уровень Hb), врачу удобно выбирать тактику коррекции АС пациента в зависимости от степени тяжести анемии.

Так, показанием для трансфузий эритроцитов (ТЭ) служит выраженная и тяжелая (угрожающая жизни) анемия. Однако в пожилом возрасте, при наличии признаков сердечной недостаточности, особенно на

фоне ХТ, показания для ТЭ расширяются и переливания эритроцитов необходимо проводить даже при умеренной анемии с уровнем гемоглобина < 100 г/л [34, 41]. У этой категории больных расширяют показания для ТЭ, чтобы избежать опасных для жизни осложнений. ТЭ позволяют в короткие сроки купировать важнейшие симптомы, обусловленные анемией [34, 42]. В то же время при умеренной анемии, как правило, ТЭ не проводят (за исключением острой кровопотери, гемолиза), если у пациентов нет признаков сердечной недостаточности. Умеренная анемия, как правило, не опасна для жизни пациентов в связи с тем, что она развивается постепенно в течение нескольких недель или месяцев и за этот период у больных срабатывают компенсаторные механизмы. К ним относятся увеличение сердечного выброса, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с увеличением отдачи кислорода в тканях. Компенсаторные механизмы позволяют обеспечить достаточное кровоснабжение органов и тканей [42].

Таблица 2. Классификация хронической анемии по степени тяжести (ВОЗ)

Степень тяжести	Уровень Hb (г/л)
I — легкая	95–110
II — умеренная	80–94
III — выраженная	65–79
IV — тяжелая (угрожающая жизни)	< 65

Однако большинство больных с умеренной и даже легкой степенью тяжести анемии могут субъективно испытывать признаки АС в виде снижения работоспособности, семейной и социальной дезадаптации, что снижает качество жизни. Тем не менее показанием для ТЭ является не снижение качества жизни, а угроза развития опасных для жизни пациентов осложнений, связанных с анемией. Строгие ограничения к переливаниям эритроцитов в последние годы вызваны существующим риском развития таких опасных для жизни осложнений, как гемолитические и негемолитические посттрансфузионные осложнения, передача трансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ), а при многократных трансфузиях (более 40–50 доз) возможен и гемосидероз внутренних органов [43–46]. Более того, как показали многочисленные исследования, существует риск переливания контаминированных бактериями эритроцитов и других компонентов крови с летальными исходами до 30–50 % [47–50]. Поэтому для категории пациентов с легкой и умеренной анемией, с уровнем гемоглобина 80–110 г/л, для улучшения качества жизни, повышения работоспособности может быть использован альтернативный корректор анемии — ЭПСП.

Эритропоэзстимулирующие препараты — за и против

Одной из целей назначения ЭПСП является сокращение числа ТЭ и улучшение качества жизни больных. Однако некоторые исследователи склоняются к мнению о том, что у пациентов с хронической анемией, развившейся на фоне злокачественного опухолевого заболевания, применение ЭПСП может усилить риск развития тромбозов (тромбофлебит периферических вен, тромбоэмболия легочной артерии) [51]. Так, M. Henke et al., сравнивая эффективность ЭПСП и плацебо у больных с опухолями головы и шеи, имевших анемию и получавших в качестве основного лечения лучевую терапию, выявили снижение ОВ в группе пациентов, которым назначались стимуляторы эритропоэза [52]. Т акже меньшую ОВ показали J.R. Wright et al. у пациентов с раком легкого, получивших по 12 инъекций рекомбинантного эритропоэтина альфа (1 инъекция в нед), по сравнению с контрольной группой, где назначали плацебо [53]. Основной причиной уменьшения продолжительности жизни пациентов, получавших ЭПСП, было существенное увеличение частоты венозных тромбозов. Однако следует отметить, что во многих исследованиях целевой уровень гемоглобина часто превышал 130 г/л, в то время как, согласно современным рекомендациям, он не должен превышать 120 г/л [54]. При этом большинство из возникших тромбоэмболических осложнений связано не с действием препарата, а с быстрым приростом гемоглобина и его высоким целевым уровнем. Риск тромбоэмболий выше при уровне гемоглобина > 120 –130 г/л. Так, другими авторами, сделавшими метаанализ рандомизированных исследований, было показано, что в группе пациентов, которым назначали ЭПСП, действительно наблюдалось увеличение частоты тромбозов приблизительно на 50–60 % по сравнению с плацебо, но достоверного уменьшения продолжительности жизни выявлено не было [55, 56]. Более того, не доказано, что риск гибели пациентов, получавших ХТ параллельно с назначением ЭПСП, достоверно увеличивался [57]. D.L. Hershman et al. провели ретроспективный анализ 14318 историй болезней пациентов с различными злокачественными новообразованиями (включая и ЛПЗ), получавших с 1992 по 2002 г. ЭПСП, и выявили, что у 14,3 % больных наблюдались венозные тромбозы. В то же время среди пациентов, которым не назначали ЭПСП, тромбоэмболии вен констатировали в 9,8 % случаев. Однако ОВ у пациентов, получавших и не получавших препараты рекомбинантного эритропоэтина, достоверно не отличалась [51]. Кроме того, следуя рекомендациям NCCN, ASH, ASCO, терапию ЭПСП следует прекращать при уровне гемоглобина 120 г/л, что также позволит снизить риск тромбозов [54].

В литературе также имеются публикации о таком грозном осложнении, как красноклеточная аплазия, вызванная аутоантителами класса IgG1 к эритропоэ-

тину альфа с молекулярной массой 166000 Да [58]. Эти антитела могут вырабатываться не только к эпоэтину альфа, но и к эпоэтину бета и даже к дарбэпоэтину альфа. Однако такие осложнения встречаются крайне редко [14, 59, 60].

В настоящее время дискутируются и другая проблема использования у онкологических больных препаратов, стимулирующих эритропоэз. Указанные средства потенциально могут стимулировать рост опухоли. Данная точка зрения основана на том, что на поверхности многих клеток организма, включая и раковые клетки, экспрессируются рецепторы к эритропоэтину. Следовательно, экзогенно вводимый эритропоэтин может стимулировать и рост опухоли. В этой связи необходимо остановиться на некоторых физиологических особенностях эритропоэтина. Известно, что при снижении парциального давления кислорода в тканях эритропоэтин, как и многие другие цитокины, продуцируется в повышенном количестве и выполняет цитопротективную функцию, обеспечивая тем самым клеткам большую выживаемость от повреждающего действия гипоксии [61–63]. В моделях на животных показано, что эритропоэтин, активизируя собственные рецепторы на многих клетках организма, усиливает их защиту от апоптоза, например при гипоксии [64, 65]. Эритропоэтин стимулирует пролиферацию эритроидных элементов, способствует мобилизации эндотелиальных предшественников в КМ, а также росту сосудов [66]. Однако следует отметить, что рецепторы к эритропоэтину содержатся и на эпителии сосудов, и на злокачественных опухолевых клетках, поэтому с ростом сосудов существует риск и роста опухоли [67]. Иммуногистохимическим методом исследования установлено, что при меланоме на опухолевых клетках экспрессируется значительно большее число рецепторов к эритропоэтину. Установлено, что его аутокринная и паракринная продукция выше по сравнению со «здоровыми» меланоцитами [68]. Аналогичные данные представлены и о больных раком шейки матки [69]. Повышенный синтез эритропоэтина и увеличенная экспрессия его рецепторов позволяют опухолевым клеткам не только выживать в условиях гипоксии, но и быть устойчивыми к действию химиопрепаратов. Кроме того, предполагается, что аутокринная и паракринная продукция эритропоэтина на здоровых клетках может играть роль при трансформации в опухолевые клетки [68, 69]. Следовательно, при назначении высоких доз препаратов рекомбинантного эритропоэтина не исключается риск стимуляции и самой опухоли.

Тем не менее высокая экспрессия рецепторов эритропоэтина на поверхности клеток не только не снижает, а наоборот, увеличивает ОВ, например у больных нейробластомой [67]. Следует также подчеркнуть, что на поверхности раковых клеток экспрессия рецепторов к эритропоэтину хоть и имеет место, но она не велика и приблизительно в 100–150 раз

меньше по сравнению с клетками эритрона. Поэтому они менее чувствительны к стимулирующему действию эритропоэтина. Для нивелирования стимуляции злокачественных клеток в настоящее время назначение ЭПСП рекомендуется после 2–3 курсов противоопухолевого лечения параллельно с ХТ [54, 70]. Такая тактика существенно снижает риск стимулирования патологического клона клеток, а лучшая оксигенация опухоли при повышении уровня гемоглобина и гематокрита способствует усилению эффективности химиопрепаратов и лучевой терапии [57].

О большом практическом интересе врачей к использованию в клинической практике ЭПСП свидетельствует и значительное увеличение продаж различных ЭПСП. Так, если в 2002 г. в США было продано ЭПСП на сумму 6,4 млрд долларов США, то в 2006 г. — уже на 10 млрд долларов [71]. Однако данный факт можно объяснить не только эффективностью препаратов рекомбинантного эритропоэтина в лечении анемии, но и фокусированием внимания врачей на качестве жизни онкологических пациентов, получающих ХТ, так как ЭПСП позволяют существенно уменьшить слабость, повысить работоспособность, улучшить адаптацию пациента в семье и социуме [12].

Эффективность эритропоэзстимулирующих препаратов у больных с лимфопролиферативными заболеваниями

Легкая и средней тяжести анемия, как правило, не требует экстренной коррекции с помощью трансфузий ЭСС, но влечет за собой снижение качества жизни больных и уменьшение эффективности противоопухолевой терапии [14]. Такую анемию, как уже было отмечено, можно лечить с помощью ЭПСП [14]. Однако результативность терапии ЭПСП может варьировать в зависимости от нозологической формы, стадии заболевания и ряда прогностических факторов. Положительной стороной ЭПСП следует считать возможность их применения у больных ЛПЗ с различной степенью тяжести анемии в отличие от трансфузий ЭСС, для которых показаниями служат выраженная и тяжелая степень анемии. ЭПСП могут назначаться как самостоятельно — при легкой и умеренной степени анемии, так и параллельно с переливаниями эритроцитов. Они позволяют не только сократить число трансфузий, но и добиться полной их отмены благодаря более стойкой стабилизации уровня гемоглобина [34, 72].

Наиболее распространенными считаются препараты эпоэтина альфа (Эральфон, производитель ООО Сотекс, Россия; Эпокрин, производитель ФГУП ГосНИИ ОЧБ ФМБА России; Эпрекс, производитель Янссен-Силаг, Швейцария), эпоэтина бета (Рекормон, производитель Хоффман-ля-Рош, Швейцария), а также пролонгированной формы эпоэтина альфа — дарбэпоэтина альфа (Аранесп, производитель Амджен, Нидерланды). Эффективной дозой ЭПСП для коррекции анемии при онкологических заболеваниях, как

было установлено А. Osterborg et al. еще в 1996 г. [38], является 10 000 МЕ или 150 МЕ на 1 кг массы тела 3 раза в нед. Однако больший интерес представляет назначение ЭПСП в пролонгированном режиме 1 раз в нед: эпоэтин альфа — в дозе 40 000 МЕ или эпоэтин бета — 30 000 МЕ [73]. Кроме того, в последние годы стали использовать особую форму пролонгированного эпоэтина альфа — дарб эпоэтин альфа. Этот препарат отличается наличием большего числа сиаловых кислот в молекуле эритропоэтина, благодаря чему повысилось средство препарата к рецепторам эритропоэтина, что привело к увеличению периода полувыведения в 3 раза. Дарбэпоэтин альфа может назначаться как 1 раз в нед по 2,25–4,50 мкг на 1 кг массы тела (150–300 мкг на введение), так и 1 раз в 3 нед по 6,75 мкг/кг (по 500 мкг на введение). Имеются также данные, что и эпоэтин альфа может назначаться 1 раз в 2 или 3 нед в дозе 80 000 МЕ, являясь тем самым альтернативой дарбэпоэтину альфа [54].

Что касается эффективности коррекции АС у больных ЛПЗ с назначением различных режимов введения ЭПСП, то в 1990 г. Н. Ludwig et al. в одном из первых пилотных исследований по применению эпоэтина альфа у больных ММ ($n = 13$) показали, что анемия корригируется у 85 % пациентов [74]. Немного позже, в 1997 г., Р. Musto et al. представили менее обнадеживающие результаты использования ЭПСП. Авторы показали, что эффективность эпоэтина альфа у больных ММ, получавших ТЭ, составляла лишь 35 % [75]. Вместе с тем F. Dammacco et al., используя ЭПСП, получили положительный ответ у 75 % пациентов с ММ против 21 % больных, получавших плацебо. При этом в группе пациентов, получавших ЭПСП, уровень гемоглобина увеличивался в среднем на 21 г/л, а в контрольной группе не только не увеличился, но и понизился на 2 г/л [76]. Позже этими же авторами установлено, что назначение эпоэтина альфа у больных ММ ($n = 145$) позволяет не только повысить уровень гемоглобина в крови, но и существенно снизить частоту ТЭ по сравнению с плацебо-контролем (на 28 % и 47 % соответственно; $p = 0,017$) [77].

В 2003 г. М. Mittelman et al. на основании метаанализа нескольких исследований, насчитывавших более 1000 больных ММ, установили, что ЭПСП эффективны, но терапевтический ответ резко отличался у одних авторов от других и варьировал от 25 до 85 % [14]. Такой разброс результатов авторы объяснили неоднородностью групп пациентов. В одних случаях в исследование включались химиорезистентные пациенты с тяжелой анемией, зависимые от ТЭ, — у них результаты терапии ЭПСП были хуже. В других случаях у пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести анемии, эффективно реагирующих на противоопухолевое лечение, часто наблюдался положительный ответ на эритропоэзстимулирующую терапию. В целом же эффективность коррекции анемии у больных ММ с помощью ЭПСП составляет порядка 65 % [78].

В гематологической клинике Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России нами проведено изучение эффективности применения отечественного препарата эпоэтина альфа (Эральфон) для коррекции анемии в стандартной дозе 150 МЕ/кг массы тела у пациентов ($n = 21$) со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани: ХЛЛ ($n = 5$), НХЛ ($n = 7$) и ММ ($n = 9$). В целом по группе положительный ответ, оцениваемый как повышение уровня гемоглобина > 20 г/л, был констатирован у 13 (62 %) больных, что сопоставимо с данными зарубежных авторов [70, 76, 78].

Аналогичные результаты лечения АС были получены при использовании эпоэтина бета в группе больных с различными формами лимфом. J.P. Glossmann et al. показали, что эпоэтин бета у пациентов с рецидивами лимфом (болезнь Ходжкина — 39 человек, НХЛ — 21), получавших высокодозную ХТ, позволил уменьшить потребность в трансфузиях ЭСС в 2 раза по сравнению с больными, получавшими только ТЭ (число ТЭ составило в среднем 4,5 против 8,3 соответственно) [79]. М.Р. Siakantaris et al. в группе больных ЛПЗ ($n = 33$) добились полного ответа, оценивавшегося по увеличению уровня гематокрита > 38 %, у 54 % пациентов с индолентными формами НХЛ ($n = 11$) и у 50 % больных ХЛЛ в III и IV стадиях по Rai ($n = 22$). При этом общий положительный ответ на стимуляторы эритропоэза, определяемый как повышение уровня гематокрита более чем на 6 %, наблюдался у 81 % и 77 % больных соответственно. Однако авторами не выявлено корреляции между эффективностью ЭПСП и исходным уровнем сыровоточного эритропоэтина, наличием В-симптомов, большими размерами селезенки, особенностями сопутствующей терапии, интенсивностью опухолевой инфильтрации КМ. Эти данные, по-видимому, показывают отсутствие связи эффективности назначения эпоэтина бета и тяжести и продвинутости заболевания [80]. А. Osterborg et al. в 2002 г. сравнили эффективность эпоэтина бета и плацебо у пациентов с НХЛ низкой степени злокачественности ($n = 106$), ХЛЛ ($n = 126$) и ММ ($n = 117$). В многоцентровое исследование включались пациенты с выраженной и тяжелой анемией, зависимой от ТЭ. В группе пациентов, получавших ЭПСП, отмечалось увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л и полное прекращение ТЭ у 67 % больных, в то время как в контрольной группе с плацебо положительный ответ регистрировался лишь у 27 % [81]. Близкие результаты получены и S. Yang et al. в группе больных ($n = 82$) с индолентными формами лимфом с достижением положительного ответа на лечение эпоэтином бета у 64,5 % пациентов [82].

В последние годы особый интерес представляют пролонгированные режимы назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина: эпоэтина альфа по 40 000 МЕ или эпоэтина бета по 30 000 МЕ 1 раз в нед, а также дарбэпоэтина альфа — по 500 мкг 1 раз

в 3 нед. D.J. Straus et al. в рандомизированном исследовании, включавшем 269 пациентов с ЛПЗ с легкой анемией, продемонстрировали существенное улучшение качества жизни больных, получавших эпоэтин альфа в дозе 40000 МЕ 1 раз в нед [83]. M. Cazzola et al. сравнили результативность эпоэтина бета в дозе 30000 МЕ 1 раз в нед ($n = 119$) и 10000 МЕ 3 раза в нед ($n = 122$) в группе пациентов с ММ, индолентными НХЛ и ХЛЛ и установили, что оба режима назначения препарата практически идентичны по эффективности и позволяют добиться положительного ответа у 72 % и 75 % больных соответственно [84]. A. Osterborg et al. оценили эффективность различных доз дарбэпоэтина альфа в группе пациентов с агрессивными НХЛ ($n = 92$), включавшей и больных, длительно предлеченных ХТ. Авторы показали, что при подкожном назначении препарата 1 раз в 3 нед в дозе 2,1 мкг/кг массы тела положительный ответ наблюдался у 45% больных, в дозе 4,2 мкг/кг — у 57 % и в дозе 6,3 мкг/кг — у 65 %. Аналогично уровень гемоглобина повышался в группе пациентов, получавших большую дозу: 2,1 мкг/кг — на 2 г/л, 4,2 мкг/кг — на 24 г/л и 6,3 мкг/кг — на 57 г/л [85].

Таким образом, приведенные данные показывают, что с помощью ЭПСП можно достаточно у спешно скорректировать анемию у больных с ЛПЗ. При этом важно отметить, что принципиальным является не режим введения, и даже не тип препарата (эпоэтин альфа или бета, дарбэпоэтин), а адекватные дозы, существенно превышающие те, которые используют при анемии у больных с хронической почечной недостаточностью.

Коррекция и профилактика анемии с помощью препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Известно, что у больных с ЛПЗ после высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток (аутоТПСК) в течение длительного периода выявляется анемия различной степени тяжести. Такая анемия ухудшает качество жизни у данной категории больных. Для профилактики и лечения анемии после аутоТПСК на протяжении всего периода постцитостатической цитопении, наряду с факторами роста, хорошо себя зарекомендовали ЭПСП [86].

Известно, что у многих пациентов с НХЛ и ММ после аутоТПСК на протяжении полугода выявляется анемия. При этом нормальные показатели красной крови (уровень Нб 130 г/л) определяются лишь у 14% пациентов [87]. Назначение же ЭПСП пациентам с анемией позволило на 12-й неделе после аутоТПСК достичь нормального уровня гемоглобина у 87% больных. При этом авторами отмечено, что анемия с уровнем Нб < 90 г/л в группе пациентов, получавших ЭПСП более 3 мес, наблюдалась лишь в 4,7 % случаев, в то время как у боль-

ных без стимулирующих препаратов — в 26,7 % случаев [87]. Снижение потребности в Т Э констатировано M. Martino et al. у больных ММ с анемией после аутоТПСК, которым перед трансплантацией назначались препараты рекомбинантного эритропоэтина ($n = 22$). Медиана уровня гемоглобина у этих пациентов составляла 100 г/л, а потребность в переливаниях ЭСС — менее 20%. В то же время в контрольной группе пациентов ($n = 40$), не получавших ЭПСП, медиана уровня гемоглобина составляла 76 г/л, а в ТЭ нуждалось более половины пациентов [88]. M. Hunault-Berger et al. сравнили 2 группы пациентов после аутоТПСК: в 1-ю группу вошло 15 больных, получавших ЭПСП после трансплантации, во 2-ю, контрольную, — 22 пациента, не получавших стимуляторы эритропоэза. Авторами констатировано, что в 1-й группе трансфузии ЭСС проводили 4 больным (26,7%), в то время как в контрольной группе эритроциты переливали 21 пациенту (95,5%) [89]. Кроме того, подсчитав стоимость, затрачиваемую на аутоТПСК у больных с ЛПЗ, A. Olivieri et al. пришли к выводу, что при назначении ростовых факторов в сочетании с ЭПСП уменьшается стоимость трансплантации с 23 988 до 18 394 евро за счет снижения длительности лихорадки, объема трансфузионной и антибактериальной терапии, длительности нахождения в стационаре [90].

При заготовке гемопоэтических стволовых клеток для аутоТПСК в процессе кондиционирования для лучшей мобилизации клеток с иммунофенотипом CD34⁺ пациентам после ХТ обычно вводят гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Однако сочетанное назначение Г-КСФ с ЭПСП позволяет значительно улучшить мобилизацию периферических стволовых клеток, что было продемонстрировано в работе C. Hart et al. Авторами установлено, что одновременное назначение пациенту Г-КСФ и ЭПСП во время мобилизации гемопоэтических клеток для заготовки полноценного трансплантата требовало в среднем проведения 1,3 лейкофереза. В то же время при использовании 1 препарата (только Г-КСФ) проводилось в среднем 1,8 лейкоферезов. При этом количество клеток с иммунофенотипом CD34⁺ для каждого пациента (из расчета на 1 кг массы тела) заготавливалось даже больше при назначении Г-КСФ с ЭПСП ($15,4 \times 10^6$ /кг против $12,6 \times 10^6$ /кг массы тела). Кроме того, авторами показано, что у пациентов, получавших Г-КСФ в комплексе с препаратами эритропоэтина, достоверно снижались длительность лихорадочного периода (с 6,1 до 2,3 дня; $p < 0,05$), объем антибактериальной терапии, время пребывания в стационаре, а также стоимость каждой трансплантации [91].

A. Gaya et al. выявили, что у большинства пациентов (76 %) после аллогенных трансплантаций в период между 30–244 днями обычно регистрировалась персистирующая анемия. Исследовав уровень эритропоэтина в сыворотке крови этих пациентов, авторы у ста-

новили, что у большинства из них ЭЭ был снижен несмотря на анемию и составлял 2,5–134 мМЕ/мл. Это позволило предположить, что у пациентов после аллогенных трансплантаций в генезе анемии в основном играет роль неадекватная продукция эритропоэтина. После назначения ЭПСП авторы констатировали положительный ответ у 29 из 30 больных (97%) [18].

Прогнозирование ответа на терапию эритропоэзстимулирующими препаратами

Препараты рекомбинантного эритропоэтина эффективны в лечении анемии и позволяют увеличить уровень гемоглобина у 60–75% пациентов с различными формами ЛПЗ. Результативность терапии стимуляторами эритропоэза может зависеть от нозологии, проводимого химиотерапевтического лечения, фазы заболевания, тяжести анемии, чувствительности клеток эритрона к ЭПСП, исходного уровня сывороточного эритропоэтина, явного или скрытого дефицита железа. Выявление дефицита железа и своевременное его устранение, особенно с использованием парентеральной формы препаратов железа, может увеличить частоту положительного ответа на терапию ЭПСП в 1,5 раза до 85–90% пациентов [92–94]. С учетом вышеизложенного определены факторы, позволяющие прогнозировать положительный ответ на терапию ЭПСП и сократить затраты на лечение. К таким факторам относятся:

1. Низкий уровень эритропоэтина сыворотки крови, не соответствующий тяжести анемии больного.
2. Меньшее соотношение фактического (имеющегося) к предполагаемому уровню ЭЭ. При уровне <0,9 ожидается положительный ответ.
3. Ранняя (через 2–4 нед) регистрация первых признаков терапевтического ответа.
4. Быстрое повышение числа ретикулоцитов на $\geq 40000/\text{мл}$ через 2–4 нед с момента назначения ЭПСП.
5. Сочетание повышенного уровня растворимого трансферрина и исходно низкого уровня ЭЭ в сыворотке крови.
6. Повышенный уровень ферритина (400 нг/мл) в сочетании с исходно низким или нормальным уровнем ЭЭ (≤ 100 мМЕ/мл) и повышением гемоглобина на 5 г/л в начале лечения ЭПСП.
7. Низкое содержание гипохромных эритроцитов (<5%), количество ретикулоцитов $> 50000/\text{мл}$, нор-

мальный уровень ферритина в сыворотке (≥ 100 нг/мл) и не менее 20% насыщения трансферрина (растворимые рецепторы к трансферрину).

8. Низкий уровень ФНО- α (<15 пг/л) перед началом терапии ЭПСП [14, 48, 70, 75, 78, 92, 95–99].

Таким образом, основными факторами прогноза положительного ответа на терапию ЭПСП можно считать раннее повышение уровня гемоглобина и числа ретикулоцитов, нормальное содержание активного железа в крови, сниженный или нормальный уровень сывороточного эритропоэтина и ФНО- α (<15 пг/л). Адекватная оценка этих факторов у больных с ЛПЗ в практической деятельности позволяет сократить необоснованную трату средств на лечение анемии. В то же время своевременное назначение ЭПСП не только улучшит качество жизни пациентов, но и сократит число ТЭ, что предотвратит многие посттрансфузионные осложнения, включая гемосидероз внутренних органов, трансмиссивные инфекции, и повысит эффективность противоопухолевой ХТ.

Заключение

ЭПСП обладают высокой активностью в отношении эритропоэза у больных со злокачественными новообразованиями лимфоидной ткани с анемией и могут быть использованы для более быстрого восстановления уровня гемоглобина и гематокрита. Препараты эритропоэтина альфа и бета независимо от производителя обладают достаточной эффективностью и могут быть рекомендованы для коррекции анемии любой степени тяжести, в том числе и в сочетании с ТЭ. В то же время, в связи с их высокой биологической активностью, для категории больных с опухолевыми заболеваниями данные препараты рекомендуется назначать на фоне противоопухолевой терапии. С учетом большого риска возникновения тромбозов у больных, получающих эритропоэтины, целевой уровень гемоглобина должен быть не более 120 г/л. При повышении гемоглобина более чем на 20 г/л в мес исходную дозу препарата целесообразно редуцировать на 25–50%. Одним из условий проведения терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина в целях профилактики тромбоэмболических осложнений должен быть контроль уровня гемоглобина и артериального давления [54, 70].

ЛИТЕРАТУРА

1. Blackwell K., Gascón P., Sigounas G., Jolliffe L. rHuEPO and improved treatment outcomes: potential modes of action. *Oncologist* 2004;9(Suppl 5):41–7.
2. De Gaona E.R., Rifón J., Pérez-Calvo J. et al. Anemia in chronic lymphatic leukemia: is erythropoietin the solution. *Rev Med Univ Navarra* 2007;51(1):3–10.
3. Zinzani P.L., Tani M., Alinari L. et al. Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46(10):1449–54.
4. Samuelsson J. Long-standing resolution of anemia in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphoma patients treated with recombinant human erythropoietin as sole therapy. *Med Oncol* 2002;19(1):69–72.
5. Kyle R.A. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
6. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin Oncol* 2002;29 (3 Suppl 8):45–54.

7. 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.
8. Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia. *Clin Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):13–7.
9. Dammacco F., Luccarelli G., Prete M., Silvestris F. The role of recombinant human erythropoietin alpha in the treatment of chronic anemia in multiple myeloma. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;Suppl 1:32–8.
10. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):465–8.
11. Steurer M., Wagner 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.
12. Hershman D.L., Buono D.L. et al. Patterns of Use and Risks Associated With Erythropoiesis-Stimulating Agents Among Medicare Patients With Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1633–41.
13. Богданов А.Н., Новик А.А. Диагностика и дифференциальная диагностика анемий. *Вестн Гематологии* 2005;1(4):63–70.
14. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):23–9.
15. Hudis C.A., van Belle S., Chang J., Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist* 2004;9(Suppl 5):55–69.
16. Eve H.E., Rule S.A. Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma. *Int J Hematol* 2010;91(2):322–5.
17. Zent C.S., Ding W., Reinalda M.S. et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8):1261–8.
18. Gaya A., Urbano-Ispizua A., Fernández-Avilés F. et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(8):880–7.
19. Mauro F.R., Gentile M., Foa R. Erythropoietin and chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;Suppl 1:21–31.
20. Гусева С.А. Анемии при хронических и опухолевых заболеваниях. *Укр журн гематологии и трансфузиологии* 2003;4:32–8.
21. Мулле И., Саль Г., Кеттерер Н. и др. Частота и значение анемии у больных с неходжкинскими лимфомами. Анемия у онкол больных 2002;1:19–21.
22. Littlewood T., Mandelli F. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin Oncol* 2002;29(3)Suppl 8:40–4.
23. Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20(2):83–90.
24. 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.
25. Птушкин В.В. Дискуссионные вопросы применения эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. *Онкогематология* 2007;2:31–6.
26. Lombard M., Chua E., O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997;40:435–9.
27. Johnson R.A., 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.
28. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia *in vivo*. *FASEB J* 1989;3:1637–43.
29. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах. *Гематол и трансфузиол* 2007;52(1):31–7.
30. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47–95.
31. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α . *Acta Haematol* 2009;121(4):187–95.
32. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Коробицын Л.П. и др. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (эпокрин) в лечении анемии. Практическое руководство. СПб., 2004. 60 с.
33. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Демихов В.Г. и др. Применение рекомбина (человеческого рекомбинантного эритропоэтина бета) в лечении эритропоэтиндефицитных анемий у детей и подростков. Пособие для врачей-гематологов и педиатров. Рязань, 2004. 48 с.
34. Романенко Н.А. Коррекция и лечение анемии у больных с гемобластомами эритроцитсодержащими компонентами крови и препаратами рекомбинантного эритропоэтина. *Вестн Гематологии* 2007;3(4):46–54.
35. Singh A., Eckardt K.U., Limmernann A. et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation. *J Clin Invest* 1993;91:251–6.
36. 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.
37. Han B., Shi Y.K., Zhu J. et al. Study on serum erythropoietin levels in patients with hematologic malignancies. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2006;27(8):543–5.
38. Osterborg A., Boogaerts M.A., Cimino R. et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma — a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87(7):2675–82.
39. 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.
40. Ludwig H., Fritz E. Anemia in Cancer patients. *Semin Oncol* 1998;25(3)Suppl 7:2–6.
41. Абдулкадыров К.М. Переливания эритроцитов. В кн. Клиническая гематология: Справочник. СПб.: Питер, 2006. С. 403–406.
42. Приказ Минздрава РФ № 363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
43. 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.
44. Ильина Е.Н., Говорун В.М. и Иваников И.О. Некоторые аспекты лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С. *Тер арх* 2003;75(4):84–6.

45. Елов А.А., Федоров Н.А. и Жибурт Е.Б. Универсальные технологии генотестирования донорской крови и других клинических материалов на патогены. *Трансфузиология* 2006;7(3):98–118.
46. Ярославцева Н.Г., Грумбова Л.О., Туполева Т.А. и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий: обеспечивают ли ее принятые лабораторные методы выбраковки донорской крови по гепатитам В и С. *Гематол и трансфузиол* 2006;51(2):22–6.
47. Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Филина Н.Г., Губанова М.Н. Модернизация бактериальной безопасности в трансфузиологии. *Трансфузиология* 2011;11(4):38–48.
48. Theakston E.P., Morris A.J., Streat S.J. et al. Transfusion transmitted *Yersinia enterocolitica* infection in New Zealand. *Ausr N Z Med* 1997;27(1):62–7.
49. Brecher M.E., Hay S.N. Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(1):195–204.
50. Kuehnert M.J., Roth V.R., Haley N.R. et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41(12):1493–9.
51. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1633–41.
52. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255–60.
53. Wright J.R., Ung Y.C., Julian J.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1027–32.
54. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs* 2007;67(2):175–94.
55. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24.
56. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14.
57. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
58. Yan J., Wang S., Mi J.B. et al. Production and characterization of anti-recombinant human erythropoietin (rhEPO) monoclonal antibody. *J Immunoassay Immunochem* 2004;25(1):91–101.
59. Лапчинская И.Н. Красноклеточная аплазия как осложнение терапии эритропоэтином: современное состояние проблемы. *Укр журн гематологии и трансфузиологии* 2004;3(4):45–7.
60. Casadevall N., Nataf J., Viron B. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;246:469–75.
61. Захаров Ю.М. Цитопротективные функции эритропоэтина. *Клин нефрол* 2009;1:16–21.
62. Kumar S.M., Yu H., Fong D. et al. Erythropoietin activates the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in human melanoma cells. *Melanoma Res* 2006;16(4):275–83.
63. Ribatti D. Erythropoietin and tumor angiogenesis. *Stem Cells Dev* 2010;19(1):1–4.
64. Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10526–31.
65. Westenbrink B.D., Lipsic E., van der Meer P. et al. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor-mediated neovascularization. *Eur Heart J* 2007;28:2018–27.
66. Urao N., Okigaki M., Yamada H. Erythropoietin-mobilized endothelial progenitors enhance reendothelialization via Akt-endothelial nitric oxide synthase activation and prevent neointimal hyperplasia. *Circ Res* 2006;98:1405–13.
67. Sartelet H., Fabre M., Castaing M. et al. Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007;110(5):1096–106.
68. Kumar S.M., Acs G., Fang D. et al. Functional erythropoietin autocrine loop in melanoma. *Am J Pathol* 2005;166(3):823–30.
69. Acs G., Zhang P.J., McGrath C.M. et al. Hypoxia-inducible erythropoietin signaling in squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the uterine cervix and its potential role in cervical carcinogenesis and tumor progression. *Am J Pathol* 2003;162(6):1789–806.
70. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е. и др. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкогематология* 2010;3:22–8.
71. Steinbrook R. Medicare and erythropoietin. *N Engl J Med*; 356(1):4–6.
72. Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia. *Clin Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):13–7.
73. 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.
74. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693–9.
75. Musto P., Falcone A., D'Arena G. 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.
76. Dammacco F., Silvestris F., Castoldi G.L. et al. The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1998;28(2):127–34.
77. 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.
78. 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.
79. Glossmann J.P., Engert A., Wassmer G. et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy — results of a randomized trial. *Ann Hematol* 2003;82(8):469–75.
80. 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.
81. 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.

82. 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.
83. Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J. et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 2006;107(8):1909–17.
84. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin Production. *Br J Haematol* 2003;122(3):386–93.
85. Osterborg A., Steegmann J.L., Hellmann A. Phase II study of three dose levels of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in anaemic patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving combination chemotherapy. *Br J Haematol* 2007;136(5):736–44.
86. Schmitt S., Mailaender V., Egerer G. et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation in a Jehovah's Witness with multiple myeloma: review of literature and recommendations for high-dose chemotherapy without support of allogeneic blood products. *Int J Hematol* 2008;87(3):289–97.
87. Baron F., Frère P., Fillet G., Beguin Y. Recombinant human erythropoietin therapy is very effective after an autologous peripheral blood stem cell transplant when started soon after engraftment. *Clin Cancer Res* 2003;9(15):5566–72.
88. Martino M., Oliva E., Console G. et al. Administration of recombinant human erythropoietin alpha before autologous stem cell transplantation reduces transfusion requirement in multiple myeloma patients. *Support Care Cancer* 2005;13(3):182–7.
89. Hunault-Berger M., Tanguy-Schmidt A., Rachieru P. et al. rHuEpo before high-dose therapy allows autologous peripheral stem-cell transplantation without red blood cell transfusion: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(9):903–7.
90. Olivieri A., Scortechini I., Capelli D. et al. Combined administration of alpha-erythropoietin and filgrastim can improve the outcome and cost balance of autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(8):693–702.
91. Hart C., Grassinger J., Andreesen R., Hennemann B. EPO in combination with G-CSF improves mobilization effectiveness after chemotherapy with ifosfamide, epirubicin and etoposide and reduces costs during mobilization and transplantation of autologous hematopoietic progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(3):197–206.
92. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998;25(3 Suppl 7):27–34.
93. Hedenus M., Birgegård G., Näsman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21(4):627–32.
94. Katodritou E., Speletas M., Zervas K. et al. Evaluation of hypochromic erythrocytes in combination with sTfR-F index for predicting response to r-HuEPO in anemic patients with multiple myeloma. *Lab Hematol* 2006;12(1):47–54.
95. 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 respons. *Blood* 1995;86:4446–53.
96. 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.
97. Henry D.H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8(5):961–73.
98. Ludwig H., Leitgeb C., Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(Suppl 2):8–12.
99. Гусева С.А., Дарушин Е.В. и Гончаров Я.П. Коррекция анемии рекомбинантным эритропоэтином-альфа у больных миеломной болезнью. *Укр журн гематологии и трансфузиологии* 2003;5:11–6.