

ПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анна Сергеевна ЛЯМКИНА¹, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА¹,
Юлия Николаевна ОБГОЛЬЦ², Ольга Борисовна СЕРЕГИНА¹,
Татьяна Николаевна БАБАЕВА¹, Иван Борисович ВОРОТНИКОВ³

¹ ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² МБУЗ Городская клиническая больница № 2, Городской гематологический центр
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

³ ГБУЗ НСО Новосибирская центральная районная больница
630501, Новосибирская область, пос. Краснообск

Цель: изучить патогенетические механизмы и современные методы коррекции анемии у пожилых больных лимфомами. **Материал и методы:** обследовано 102 пациента с Т- и В-клеточными лимфомами старше 65 лет. Пациенты имели различную соматическую патологию и анемию различной степени тяжести. Исследовался обмен железа, содержание сывороточного эритропоэтина, экспрессия рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритрокариоцитов. Изучена эффективность применения препарата рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больных лимфомами пожилого возраста. **Результаты:** нарушение феррокинетики исходно наблюдалось у 40,2 % больных, при этом уровень ферритина был в пределах нормы или повышен, что указывает на железоперераспределительный генез анемии. Содержание сывороточного эритропоэтина составило $22,46 \pm 24,3$ МЕ/л. У 26,1 % пациентов количество клеток, несущих рецептор к эритропоэтину, было снижено. По окончании курса лечения положительный эффект отмечен у 78,3 % обследованных, что позволило избежать гемотрансфузий.

Ключевые слова: анемия, пожилой возраст, лимфопролиферативные заболевания, эритропоэтин, рецепторы, патогенез, коррекция.

В последнее время средняя продолжительность жизни в мире значительно возросла и составляет 64 года (56–80 лет в различных странах). Согласно статистическому прогнозу, данный показатель увеличится до 73 лет к 2025 году [3, 5]. Анемия является одним из многих заболеваний, которые встречаются у лиц пожилого и старческого возраста. Чаще всего анемия у пожилых пациентов является не самостоятельной нозологической формой, а следствием различных хронических заболеваний (воспалительных, опухолевых и др.), т. е. анемией при хронических заболеваниях. Распространенность анемии в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61 % у мужчин и от 3,3 до 41 % у женщин, с возрастом этот показатель достоверно возрастает [1, 7, 13, 19]. Анемия не является результатом возраста, у данной категории пациентов сохраняются все возможности репарации и эффективной регуляции костно-мозгового кроветворения [6, 9]. Развитие анемии вызывают хронические заболевания почек и печени (в

т. е. анемией при хронических заболеваниях. Распространенность анемии в пожилом и старческом возрасте варьирует от 2,9 до 61 % у мужчин и от 3,3 до 41 % у женщин, с возрастом этот показатель достоверно возрастает [1, 7, 13, 19]. Анемия не является результатом возраста, у данной категории пациентов сохраняются все возможности репарации и эффективной регуляции костно-мозгового кроветворения [6, 9]. Развитие анемии вызывают хронические заболевания почек и печени (в

Лямкина А.С. – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: anna_lyam@mail.ru

Поспелова Т.И. – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: postatgem@mail.ru

Обгольц Ю.Н. – врач, e-mail: post_gem@mail.ru

Серегина О.Б. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: post_gem@mail.ru

Бабаева Т.Н. – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,
e-mail: post_gem@mail.ru

Воротников И.Б. – к.м.н., врач-гематолог Новосибирского детского онкогематологического центра

22 % случаев), легочные процессы и поражение желудочно-кишечного тракта (18–19 %), эндокринные заболевания (16 %), злокачественные новообразования, геморрой и ревматоидный артрит (5–6 %) [2, 7]. У большинства пациентов сочетаются несколько нозологических форм. Анемия как заболевание системы крови (железодефицитная, В12- и фолиеводефицитная, апластическая, гемолитическая) составляет всего 6 %. Не удается установить причину анемии у 20 % больных [1, 2, 7]. При различных злокачественных новообразованиях также часто встречаются анемии, в развитии которых имеют значение два или более патогенетических механизма (перераспределение железа, дефицит железа вследствие хронических кровопотерь, гемолиз, костно-мозговая недостаточность при метастазировании). При гематологических опухолях (множественная миелома, неходжкинские лимфомы) анемия развивается у 60–80 % пожилых пациентов. При остром миелобластном, остром лимфобластном лейкозе, миелодиспластическом синдроме анемия может быть самостоятельным синдромом данного заболевания [28].

Значение умеренного анемического синдрома у больных часто недооценивается. Однако развитие анемии у пожилых сопровождается значительным ухудшением качества жизни (снижение умственной и физической активности, быстрая утомляемость, подавленное настроение), отягощает течение имеющейся патологии и создает угрозу преждевременной смерти [13], сопряжено с нарушением когнитивных функций — снижением интеллекта, памяти, концентрации внимания [14]. Низкий уровень гемоглобина способствует ухудшению оксигенации миокарда, развитию атеросклероза, нарушению обменных процессов. Очень важно, чтобы все больные с анемией получали адекватную терапию их анемического состояния, что позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов и результаты терапии их основного заболевания [25, 26].

Патофизиология анемии при хронических заболеваниях и злокачественных новообразованиях — это взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, в результате чего происходит активация макрофагов и повышается экспрессия различных цитокинов, таких как интерфероны, фактор некроза опухолей-альфа и интерлейкин-1 β . Воздействие повышенного уровня данных цитокинов приводит к уменьшению периода жизни эритроцитов, снижению реутилизации железа костным мозгом, неадекватной продукции эритропоэтина (ЭПО), супрессии эритроидных предшествен-

ников, как следствие этого, к вторичной миелодисплазии и развитию анемии злокачественных новообразований [4, 8, 17, 21–24, 30].

В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к сокращению переливания компонентов донорской крови для коррекции анемического синдрома в связи с возрастающей опасностью инфицирования вирусами гепатита В и С, иммунодефицита, риском развития гемосидероза паренхиматозных органов и иммунодепрессивного воздействия [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение патогенетических механизмов и современных методов коррекции анемического синдрома у пожилых больных неходжкинскими лимфомами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 пациента с Т- и В-клеточными неходжкинскими лимфомами пожилого возраста (65–78 лет), госпитализировавшихся в 2002–2012 гг. в специализированное гематологическое отделение Муниципального учреждения здравоохранения Городская клиническая больница № 2 (Городского гематологического центра) г. Новосибирска.

Все больные с лимфомами получали курсы специфической полихимиотерапии по поводу основного заболевания. Мужчин было 41 (40,2 %), женщин 61 (59,8 %).

В анализируемой группе больных наибольшее число пациентов — 87 человек (85 %) имели неходжкинские лимфомы IV стадии, 9 человек — II стадии, 6 человек — III стадии. Согласно классификации ВОЗ, агрессивные лимфомы (высокой степени злокачественности) диагностированы у 31 больного (30,4 %), индолентные лимфомы (низкой степени злокачественности) — у 71 пациента (69,6 %). Среди В-клеточных лимфом преобладала лимфоцитарная лимфома — у 21 человека (20,6 %), мелкоклеточный и смешанно-клеточный вариант фолликулярной лимфомы диагностирован у 25 человек (24,5 %), диффузная В-крупноклеточная лимфома — у 26 человек (25,5 %), экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфома) — у 12 пациентов (11,8 %), лимфома из клеток мантии, нодальная лимфома из маргинальной зоны, плазмоклеточная миелома — у 18 человек (17,6 %).

Больные, включенные в исследование, получили от 3 до 8 курсов полихимиотерапии. В терапии использовались протоколы, включающие миело-, кардио-, нефро- и гепатотоксические препараты: при индолентных НХЛ

(НСЗ) – (R)COP, (R)CHOP, при агрессивных НХЛ (BC3) – (R)CHOP, (R)CHOEP, (R)DHAP.

Все пациенты наряду с онкогематологической патологией имели различные соматические заболевания: хронический атрофический гастрит выявлен у 18 человек (17,6 %), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – у 14 (13,7 %), хронический панкреатит – у 19 (18,6 %), желчнокаменная болезнь, калькулезный холецистит – у 12 больных (11,8 %), ишемическая болезнь сердца – у 48 (47 %), артериальная гипертензия – у 54 пациентов (52,9 %), хронический пиелонефрит – у 46 (45,1 %), хроническая почечная недостаточность – у 16 больных (15,7 %), сахарный диабет II типа – у 8 больных (7,8 %). У всех обследованных имелось по 2 и более нозологические формы. Помимо основного заболевания, все пациенты страдали анемическим синдромом различной степени тяжести, проявляющимся как изменениями в показателях общего анализа крови, так и клинически. Анемия легкой степени тяжести (содержание гемоглобина более 90 г/л) определялась у 69 больных (67,6 %), средней степени тяжести (содержание гемоглобина 70–89 г/л) – у 26 (25,5 %), анемия тяжелой степени (содержание гемоглобина менее 70 г/л) – у 7 пациентов (6,7 %). Группу сравнения, репрезентативную по полу, возрасту и основному заболеванию, составили 56 больных лимфомами пожилого возраста без анемического синдрома.

Обязательный комплекс исследований включал стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, исследование миелограммы, трепанобиоптата, гистологическое, иммуноморфологическое исследование, компьютерную и ЯМР-томографию внутренних органов. Обследование проводилось на фоне получаемых больными курсов полихимиотерапии, до проведения заместительных гемотрансфузий. Для изучения патогенетических механизмов развития анемии у всех пациентов проводились специальные методы исследования: оценка обмена железа (содержание сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень сывороточного ферритина), гемограммы, миелограммы в динамике, содержание витамина B12 и фолиевой кислоты, определение уровня сывороточного эритропоэтина (с-ЭПО), экспрессии рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритроидных клеток костного мозга, цитокинов сыворотки крови, влияющих на гемопоэз (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ).

Содержание эритропоэтина в сыворотке крови больных определяли с помощью ферментативно-усиленной хемилюминесценции (технология DPC (США)), являющейся модернизированным иммуноферментным методом с высокой специфичностью и чувствительностью. Анализ проводили на автоматическом пробирочном анализаторе закрытого типа «IMMULITE ONE» (DPC, США), использующего реактивы производителя прибора.

Исследование экспрессии рецепторов к эритропоэтину проводилось методом иммуноцитохимического исследования мазков костного мозга с помощью козьих моноклональных антител против рецептора к эритропоэтину («Sigma-Aldrich», США) и моноклональных анти-козьих Ig G, конъюгированных с щелочной фосфатазой («Sigma-Aldrich», США). В качестве системы визуализации использовался субстрат-хромоген («DAKO»). Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц, средний возраст 45,7 $\pm$ 8,4 года.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (σ) и представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Структура жалоб пациентов представлена в таблице. В-симптомы (потливость, снижение массы тела, лихорадка), отражающие выраженность синдрома интоксикации при лимфомах, были отмечены у 51,0 % больных с анемией. Всех больных беспокоила слабость, 87,3 % человек – головокружение, повышенная утомляемость, сердцебиение. Шум в голове и одышку при незначительной физической нагрузке отмечали 61,8 % обследованных, снижение памяти и головную боль – 41,2 %, боль в области сердца – 35,3 %. Кроме того, больные предъявляли жалобы на подавленное настроение, нарушение сна, чувство перебоев в сердце, раздражительность. В группе сравнения слабость, повышенная утомляемость и сердцебиение встречались значительно реже – только у 41,1 % обследованных. Следует отметить, что если в группе больных с анемическим синдромом состояние было расценено как средней степени тяжести и тяжелое у 65 человек (63,7 %), то в группе больных без анемии этот показатель составил лишь 16,1 % (9 человек). Большая тяжесть состояния

Таблица

Частота и структура жалоб у больных лимфомами пожилого возраста с анемией (1) и без анемии (2)

Жалобы	Группа 1, n = 102		Группа 2, n = 56	
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%
Слабость	102	100	23	41,1
Головокружение, сердцебиение	89	87,3	23	41,1
Шум в голове, ушах, одышка	63	61,8	9	16,1
В-симптомы (потливость, снижение массы тела, лихорадка)	52	51,0	29	51,8
Ухудшение памяти, головная боль	42	41,25	11	19,6
Боль в области сердца	36	35,3	4	7,14

и большее количество жалоб у пожилых больных лимфомами с анемией указывает на значимость анемического синдрома в ухудшении общего состояния больных наряду с воздействием цитостатических препаратов, используемых в терапии лимфом.

Средний уровень гемоглобина на момент первичного обследования был равен 89,9 г/л, гематокрит – 27,1 %. Гипохромный характер анемии был у 26 пациентов (25,5 %), гиперхромный – у 10 (9,8 %), у остальных анемии носили характер нормохромных. Гипорегенераторный характер анемии зарегистрирован у 82 больных (80,4 %), норморегенераторный – у 20 (19,6 %), гиперрегенераторный не регистрировался.

По данным миелограммы, сужение эритроидного ростка костного мозга отмечено у 77 пациентов (75,5 %), нормальный эритроидный ряд определялся у 15 человек (14,7 %), гиперплазия эритроидов выявлена у 10 больных (9,8 %). Кроме того, у 47 больных (46,1 %) были признаки вторичной миелодисплазии (нарушение созревания гранулоцитарного ростка, гипер- и гипосегментация нейтрофилов, микро- и макроформы мегакариоцитов). Нарушения феррокинетики (снижение содержания сывороточного железа, КНТ, повышение ОЖСС) исходно наблюдались у 41 человека (40,2 %), а у 27 пациентов (26,5 %) появились в процессе терапии. При этом уровень ферритина был в пределах нормы или повышен у всех больных, что указывает на железоперераспределительный генез анемического синдрома у данной категории больных. Содержание с-ЭПО составило $22,46 \pm 24,3$ МЕ/л, что, согласно данным литературы, аномально низко для пациентов с анемическим синдромом [20]. Эффективность терапии препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) повышается при исходно низком уровне ЭПО сыворотки крови [10, 12]. В группе сравнения сужение эритроидного костного мозга отмечено у

18 пациентов (32,1 %), нормальный эритроид определялся у 37 человек (66,1 %), гиперплазия эритроидов выявлена у одного больного (1,8 %). Нарушение феррокинетики наблюдалось у 11 человек (19,6 %). Уровень ферритина также был в пределах нормы или повышен у всех больных, что указывает на нарушение метаболизма железа. Содержание с-ЭПО в группе сравнения составило $14,32 \pm 0,97$ МЕ/л, что при нормальном уровне гемоглобина соответствует норме. Признаки дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты (мегалобластный тип кроветворения в костном мозге, снижение уровня сывороточного витамина B_{12} , фолиевой кислоты, гиперхромия эритроцитов) отмечены у 10 больных. Эти пациенты получали терапию витамином B_{12} и фолиевой кислотой по 500–1000 г и 5–30 мг соответственно с положительным эффектом у всех больных. Средний уровень сывороточного витамина B_{12} и фолиевой кислоты в целом по группе составил 212,9 пг/мл и 14,7 нг/мл соответственно.

Эритропоэтин действует на эритрокариоты костного мозга через поверхностный ЭПО-рецептор (ЭПО-Р). Чувствительность эритробластов к ЭПО является преходящей: она постепенно уменьшается с увеличением созревания, и клетки за стадией эритробластов больше не зависят от ЭПО и обнаруживают меньшее число ЭПО-Р на клетку. Ретикулоциты и эритроциты не имеют ЭПО-Р. Дефицит ЭПО-Р на поверхности эритропоэтин-чувствительных клеток может стать причиной развития анемического синдрома даже при нормальном уровне сывороточного эритропоэтина.

Исследование экспрессии рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритропоэтин-чувствительных клеток костного мозга проведено у 23 больных с анемическим синдромом: у 18 пациентов (78,3 %) с лимфомами низкой степени злокачественности и у 5 (21,7 %) с аг-



Рис. Эффективность терапии анемического синдрома препаратом рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями пожилого возраста

рессивными. Среднее количество ЭПО-Р-положительных (ЭПО-Р+) клеток в костном мозге составило $22,2 \pm 4,23$ % при среднем количестве эритрокариоцитов костного мозга $24,1 \pm 4,06$ %. Количество ЭПО-Р+ клеток ($26,4 \pm 4,81$ %) соответствовало числу эритрокариоцитов костного мозга ($26,4 \pm 4,75$ %) лишь у 17 человек из 23 (73,9 %), у 6 пациентов (26,1 %) оно было значительно снижено ($10,2 \pm 3,93$ % и $17,7 \pm 4,26$ % соответственно) ($p < 0,0001$). При этом у 2 больных из 6 уровень с-ЭПО был нормальным, у одной больной – значительно повышенным (880 МЕ/л), а у 3 – снижен. Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что у 1/4 больных лимфомами с анемическим синдромом одной из причин развития анемии является уменьшение экспрессии рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритроидных клеток костного мозга. Это может обуславливать резистентность эритрокариоцитов костного мозга к эндогенному эритропоэтину и неэффективность терапии препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

Нами была изучена эффективность применения препарата рч-ЭПО у больных лимфомами пожилого возраста с анемическим синдромом (92 человека). Пациенты получали терапию препаратами рч-ЭПО (эпоэтин-α) по 8000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 4–8 недель. При наличии признаков дефицита железа исходно или через 2 недели терапии больные получали препараты железа 200 мг в сутки. Эффективность терапии оценивалась по выраженности клинического эффекта, динамике гемограммы, миелограммы. По окончании курса лечения положительный эффект отмечен у 78,3 % обследованных (72 человека из 92), при этом у 30 больных (32,6 %) зарегистрирована нормализация уровня гемоглобина и у 42 (45,7 %) – уменьшение степени тяжести анемии, что поз-

волило избежать гемотрансфузий. Среднее содержание гемоглобина возросло до 114,8 г/л, а гематокрит увеличился до 34,4 %. Отсутствовал выраженный клинический эффект через 3 месяца терапии у 20 пациентов (рисунки).

У всех больных химиотерапия была проведена в планируемые сроки, что позволило получить полную или частичную ремиссию у 63,7 % пациентов. Стабилизация процесса отмечена у 24,5 % пациентов, прогрессирование основного заболевания – у 11,8 %. Улучшение самочувствия после терапии препаратом рч-ЭПО отмечали 83 обследованных (81,4 %).

Группу пациентов пожилого возраста с анемией, получающих ЭПО-терапию, сравнили с сопоставимой группой из 56 пациентов пожилого возраста с анемическим синдромом, не получающих терапию препаратами рч-ЭПО. Обнаружено, что каждому больному на фоне проводимой полихимиотерапии для уменьшения степени тяжести анемического состояния потребовалось от 2 до 16 гемотрансфузий, в среднем каждому пациенту было перелито 1870 мл эритроцитарной массы. Это сделало невозможным проведение полихимиотерапии в адекватных дозах и в рекомендуемые сроки, что привело к прогрессированию заболевания у 26 человек (46,5 %) из данной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Значительное количество общеанемических жалоб, более тяжелое состояние больных указывает на высокую значимость анемического синдрома в ухудшении течения основного заболевания у пожилых пациентов с лимфомами. Анемия отягощает общее состояние пациентов (в 63,7 % случаев), ограничивает проведение противоопухолевой терапии в адекватных дозах, что приводит к снижению результатов лечения и ведет к прогрессированию заболевания (у 46,5 % обследуемых).

2. Одной из ведущих причин анемии у больных неходжкинскими лимфомами является снижение синтеза эндогенного эритропоэтина, дающее возможность коррекции анемии с помощью препаратов рекомбинантного эритропоэтина, что подтверждено в наших исследованиях, представленных ранее [10]. У ряда пациентов снижение уровня гемоглобина связано с недостаточной экспрессией рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритрокариоцитов костного мозга.

3. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин является эффективным средством коррекции анемии при гемобластозах у лиц пожилого

возраста, позволяющим избежать трансфузий эритроцитарной массы и связанных с ними осложнений, что подтверждается целым рядом клинических исследований [10–12, 18, 27–29].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемия – скрытая эпидемия / Ред. В.М. Чернова. М.: МегаПро, 2004. 76 с.
2. Богданова О.М. Клинико-гематологическая характеристика гипохромных анемий у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2003.
3. Вартанян Ф., Мкртчян С. Динамика демографической ситуации в мире // Врач. 2001. (8). 43–44.
4. Дьячкова Н.Ю., Ковынев И.Б., Воропаева Е.Н. и др. Влияние вторичной миелодисплазии на выживаемость пациентов со злокачественными лимфомами // Бюл. СО РАМН. 2011. (2). 37–40.
5. Задачи по достижению здоровья для всех. Материалы ВОЗ, сборник. Копенгаген, 2000. 238 с.
6. Козинец Г.И., Погорелов В.М. Консерватизм – стабильность кроветворения. // Клин. лаб. диагностика. 1998. (12). 21–32.
7. Кондурцев В.А., Павлова Т.В. Классификация причин анемий у пожилых больных инфарктом миокарда // Гематол. трансфузиол. 2004. (4). 35–39.
8. Павлов А.Д., Морицакова Е.Ф. Этиология и патогенез анемий при злокачественных новообразованиях // Вопр. гематол. онкол. иммунол. педиатр. 2004. 3. (1). 50–55.
9. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: МИА, 2004. 173 с.
10. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах. 2-е изд., перераб. и доп. Новосибирск: Наука, 2009. 150 с.
11. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) // Онкогематология. 2011. 93. (3). 39–50.
12. Романенко Н.А., Беркос М.В., Бессмельцев С.С. и др. Прогностическое значение сывороточного эритропоэтина при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями // Казанский мед. журн. 2012. 93. (4). 584–590.
13. Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F. et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population // J. Am. Geriatr. Soc. 1997. 45. 825–831.
14. Argyniadon S., Vlachonikolis J., Melisopoulon H. et al. What extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a gross-sectional study in Greece // BMC Fam. Pract. 2001. 2. 5–10.
15. Barra S., Barzan L., Maione A. et al. Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of patients with cancer of the head and neck // Laryngoscope. 1994. 104. 95–98.
16. Becker A., Stadler P., Lavey R.S. et al. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. 46. 459–446.
17. Begnin Y. Erythropoiesis and erythropoietin in multiply myeloma // Leuk. Lymphoma. 1995. 18. 413–421.
18. Cabanillas M.E., Kantarjian H., Thomas D.A. et al. Epoetin alpha decreases the number of erythrocyte transfusions in patients with acute lymphoblastic leukemia, lymphoblastic lymphoma, and Burkitt leukemia/lymphoma: results of a randomized clinical trial // Cancer. 2012. 118. (3). 848–855.
19. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues // Blood Rev. 2001. 15. 9–18.
20. Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of anemia // Blood. 1997. 89. 4248–4267.
21. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma // N. Engl. J. Med. 1990. 322. 1693–1699.
22. Means R.T., Krantz S.B. Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires beta interferon // J. Clin. Invest. 1993. 91. 416–419.
23. Salvazini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukin-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 1991. 9. 241–246.
24. Schooley J.C., Kulgren B., Allison A.C. Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias // Br. J. Hematol. 1987. 67. 11–17.
25. Suzuki Y., Tokuda Y., Fujiwara Y. et al. Weekly epoetin beta maintains haemoglobin levels and improves quality of life in patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy // Jpn. J. Clin. Oncol. 2008. 38. (3). 214–221.
26. 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). 465–468.
27. Tsuboi M., Ezaki K., Tobinai K. et al. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multi-

center, Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Jpn. J. Clin. Oncol. 2009. 39. (3). 163–168.

28. 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). 139–144.

29. Zijlstra J., Sturm I., Topp M.S. *et al.* Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized placebo-controlled GHSG HD15EPO trial // J. Clin. Oncol. 2010. 28. (13). 2239–2245.

30. Zucker S. Anemia in cancer // Cancer Invest. 1985. 3. 249–260.

PATHOGENESIS AND MODERN THERAPY OF ANEMIA IN ELDERLY PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Anna Sergeevna LYAMKINA¹, Tatyana Ivanovna POSPELOVA¹, Yuliya Nikolaevna OBGOLTS², Olga Borisovna SEREGINA¹, Tatyana Nikolaevna BABAEVA¹, Ivan Borisovich VOROTNIKOV³

¹ Novosibirsk State Medical University Minzdrava Russia
630091, Novosibirsk, Krasniy av., 52

² City Novosibirsk Municipal Hospital No. 2
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

³ Novosibirsk Central Regional Hospital
630501, Novosibirsk region, settlement Krasnoobsk

Aim: To study the pathological mechanisms and modern methods of correction of anemia in elderly patients with lymphomas. **Material and Methods:** 102 patients with T-and B-cell lymphomas of over-65 age have been examined. Patients had different somatic pathology and anemia of varying severity. Iron metabolisms, serum erythropoietin, erythropoietin receptor on the surface of erythrokariocytes have been studied. The efficacy of the drug recombinant human erythropoietin for elderly patients with lymphomas has been investigated. **Results:** impaired iron metabolism at baseline was observed in 40.2 % of patients, thereat the serum ferritin levels were normal or elevated, indicating to the anemia resulting from disorders of iron metabolism. The average level of serum erythropoietin was 22.46 ± 24.3 IU/l. In 26.1 % of patients of EPO-R + cells was reduced. At the end of the treatment effect was positive in 78.3 % of patients, thus avoiding blood transfusions.

Keywords: anemia, elderly age, lymphoproliferative disease, erythropoietin receptor, the pathogenesis of anemia, anemia correction.

Lyamkina A.S. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for therapy, haematology and transfusiology, e-mail: anna_lyam@mail.ru

Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for therapy, haematology and transfusiology, e-mail: postatgem@mail.ru

Obgolts Yu.N. – physician, e-mail: post_gem@mail.ru

Seregina O.B. – postgraduate student of the chair for therapy, haematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Babaeva T.N. – postgraduate student of the chair for therapy, haematology and transfusiology, e-mail: post_gem@mail.ru

Vorotnikov I.B. – candidate of medical sciences, physician, e-mail: post_gem@mail.ru