

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

**Коррекция анемического синдрома у больных опухолевыми заболеваниями
лимфатической ткани**

Санкт-Петербург
2015

Настоящее издание посвящено методам диагностики и изучению механизмов развития анемического синдрома у больных опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани, а также выбора способов его коррекции. Представлены методы оценки эффективности коррекции анемии у больных опухолевыми заболеваниями лимфатической системы, позволяющие значительно сократить объем используемой гемотрансфузионной терапии. Предложенный методический подход позволяет провести коррекцию анемии с достижением целевого уровня гемоглобина без каких-либо серьезных побочных эффектов.

Предназначено для врачей: гематологов, онкологов.

Область применения: гематология, онкология, внутренние болезни.

Авторы: Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров, А.В. Четкин,
Н.А. Потихонова

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор И.Г. Дуткевич
доктор медицинских наук, профессор А.Н. Богданов

Организация-разработчик: Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»

Утверждены заместителем руководителя Федерального медико-биологического агентства
Е.Ю. Хавкиной 22.10.2015, Рег. № 57-2015

Содержание

Введение	3
Обозначения и сокращения	6
Основные нормативные положения	8
1 Методики проведения исследований	8
1.1 Методика оценки гемограммы	8
1.2 Биохимические и иммуноферментные методы исследования периферической крови	10
1.2.1 Биохимические методы – исследование уровня общего билирубина и его фракций, железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, коэффициента насыщения железа	10
1.2.2 Иммуноферментные методы – исследование уровня сывороточного эритропоэтина, ферритина	10
1.2.3 Определение сатурации артериальной крови	12
1.2.4 Оценка качества жизни	12
1.2.5 Оценка объективного и субъективного статуса	14
2 Методы коррекции анемического синдрома	15
2.1 Метод трансфузии донорских эритроцитов	15
2.2 Метод эритропоэзстимулирующей терапии	20
Заключение	28
Приложение А (Эффективность метода коррекции анемии)	29
Библиография	38

Введение

Анемический синдром (АС) у пациентов опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани (ОЗЛТ) часто является проявлением болезни, который ухудшает прогноз, снижает общую выживаемость больных, а также существенно ухудшает качество жизни (КЖ). В период постановки диагноза анемия выявляется у 30-70% пациентов, а на фоне противоопухолевой химиотерапии (ХТ) частота ее повышается в 1,5 раза [1, 2, 3, 4].

В развитии АС у больных опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани принимают участие многие механизмы. Они включают: 1) вытеснение опухолевыми клетками эритроидных элементов костного мозга (КМ); 2) гемолиз эритроцитов; 3) угнетение эритроидного ростка провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ), в том числе за счет увеличения продукции гепсидина (основного регулятора обмена железа), приводящего к развитию функционального дефицита железа); 4) снижения продукции эндогенного эритропоэтина; 5) усиление свободнорадикального окисления липидов при проведении противоопухолевой терапии (в процессе ХТ увеличивается продукция свободных радикалов и снижается антиоксидантная защита) [3, 5, 6, 7, 8].

Клинически АС характеризуется общей слабостью, повышенной утомляемостью, болями в сердце, снижением умственной и физической активности, подавленностью, одышкой при обычной физической активности, бледностью кожных покровов, тахикардией, в некоторых случаях – снижением артериального давления, а у пожилых пациентов – появлением или учащением приступов стенокардии. Многообразная симптоматика анемии, в конечном счете, в значительной мере ухудшает КЖ больных, приводя к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни. У пациентов с анемией в период проведения химиотерапевтического или комбинированного лечения снижается противоопухолевый эффект терапии и увеличивается частота летальных исходов.

Хроническую анемию у онкогематологических пациентов принято классифицировать в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ – в зависимости от уровня гемоглобина в крови (таблица 1). Данная классификация позволяет клиницисту быстро ориентироваться в выборе тактики ведения пациента. При тяжелой (угрожающей жизни) степени анемии больным показаны трансфузии эритроцитов (ТЭ) из-за гипоксии тканей, в том числе сердца, мозга. Таким пациентам переливания эритроцитсодержащих сред (ЭСС) проводятся по жизненным показаниям. В то же время при выраженной анемии (за исключением острой кровопотери, гемолиза), которая развивается постепенно в течение нескольких недель или месяцев, у больных часто срабатывают компенсаторные механизмы

(в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо с повышением отдачи кислорода в тканях), обеспечивающие достаточное кровоснабжение органов и тканей [9]. Таким пациентам эритроцитную массу (ЭМ) переливают для купирования клинических симптомов, обусловленных анемией.

Таблица 1 – Классификация ВОЗ степени тяжести хронической анемии [10]

Степень тяжести	Критерии тяжести анемии по классификации ВОЗ, уровень Hb (г/л)
0 – пограничная	≥ 110 (для мужчин 110-129, для женщин 110-119)
1 – легкая	95-109
2 – умеренная	80-94
3 – выраженная	65-79
4 – тяжелая (угрожающая жизни)	<65

При умеренной анемии большинству пациентов ТЭ не проводят, если у пациентов нет признаков сердечной или легочной недостаточности, снижающих напряжение кислорода в крови и транспорт его тканям. Однако в пожилом возрасте, при наличии признаков недостаточности кровообращения, особенно на фоне ХТ, показания для переливаний ЭСС расширяются, что позволяет избежать опасные для жизни осложнения.

В то же время, больным ОЗЛТ с легкой и умеренной степенью тяжести анемии без сопутствующей сердечной или дыхательной недостаточности трансфузии ЭМ не показаны. Ограничения к ТЭ обусловлены тем, что у такой категории пациентов нет опасности для жизни, в то время как частые трансфузии эритроцитов несут риск развития гемолитических и негемолитические посттрансфузионные осложнений, гемосидероза, заражения трансмиссивными инфекциями (вирусные гепатиты В, С, ВИЧ) [9, 11]. Для таких пациентов с уровнем гемоглобина 80-100 г/л используется выжидательная тактика. Однако такие больные нередко испытывают признаки анемии: низкая работоспособность, дезадаптация в семейной, социальной жизни, постоянная слабость, пониженное настроение, низкое качество жизни. Этим пациентам с опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани, применяют эритропоэстимулирующие препараты (ЭПСП). Целесообразность назначения им препаратов рекомбинантного эритропоэтина основывается на особенностях патогенеза анемии у больных ОЗЛТ, так как большую роль в механизме развития малокровия у них играет абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина. Назначение ЭПСП для коррекции АС позволяет повысить

уровень гемоглобина у большинства пациентов лимфопролиферативными заболеваниями до нормальных значений, или до уровня, не требующего заместительной гемокомпонентной терапии.

Тем не менее, применение ЭПСП несет в себе и ряд опасных осложнений, включающих развитие парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) КМ, повышенное тромбообразование с развитием венозных и артериальных тромбозов, артериальную гипертензию с гипертоническим кризом и риском нарушения мозгового кровообращения или инфаркта миокарда. Перечисленные осложнения встречаются редко и при своевременном выявлении и назначении адекватной терапии, как правило, не приводят к гибели пациентов. Важно отметить, что на фоне терапии ЭПСП риск тромбообразования может быть существенно снижен при уменьшении целевого уровня гемоглобина до 110-120 г/л [12].

Необходимо подчеркнуть, что и заместительная (с помощью ТЭ) и фармакологическая (с помощью ЭПСП) коррекции АС несут риск развития осложнений у больного. Кроме того, ТЭ и эритропоэзстимулирующая терапия являются дорогостоящими методами лечения. Поэтому необходимо установить обоснованные показания для их назначения, которые должны включать не только лабораторные показатели крови больного (уровень гемоглобина, гематокрит, сатурация крови), но и клиническую симптоматику анемии, коморбидность (наличие сердечной или легочной недостаточности), а так же качество жизни.

Для реализации поставленной задачи важным является выбор доступных и достаточно информативных тестов, позволяющих оценивать состояние пациента с анемией.

В документе предложен комплекс клинических, лабораторных, методов исследования для оценки особенностей течения анемии. Приведены стандартные методы исследований, дополненные изучением качества жизни пациентов. Представлен алгоритм коррекции анемии у больных ОЗЛТ.

Обозначения и сокращения

АД	– артериальное давление
АС	– анемический синдром
в/в	– внутривенно
г/л	– грамм на литр
КЖ	– качество жизни
КМ	– костный мозг
МДС	– миелодиспластический синдром
МЕ	– международные единицы
ММ	– множественная миелома
НХЛ	– неходжкинские лимфомы
ОЖСС	– общая железосвязывающая способность
ОЗЛТ	– опухолевые заболевания лимфатической ткани
ОЭ	– отмытые эритроциты
пг	– пикограмм
п/к	– подкожно
РЭМ	– размороженная эритроцитная масса
ТКМ	– трансплантация костного мозга
ТЭ	– трансфузии эритроцитов
фл	– фемтолитр
ФЭМ	– фильтрованная эритроцитная масса
ХЛЛ	– хронический лимфолейкоз
ХТ	– химиотерапия
ЭМ	– эритроцитная масса
ЭПСП	– эритропоэзстимулирующие препараты
ЭСС	– эритроцитсодержащие среды
ЭЭ	– эндогенный эритропоэтин
Hb	– концентрация гемоглобина
Ht	– гематокрит
F	– критерий Фишера
FACT-An	– шкала функциональной оценки терапии рака у больных с анемией (the Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale)
Ig	– иммуноглобулины
MCH	– среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin)

MCHC	– средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV	– средний объем эритроцита (mean corpuscular volume)
PLT	– тромбоциты
RBC	– эритроциты (red blood cell)
RDW	– ширина распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width)
Rh	– резус фактор
SpO ₂	– сатурация артериальной крови, полученная методом пульсоксиметрии

Основные нормативные положения

1 Методики проведения исследований

1.1 Методика оценки гемограммы

В план обследования больных ОЗЛТ с АС входит развернутый клинический анализ крови с определением числа эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, количества ретикулоцитов, а также ряда эритроцитарных индексов.

Анализ проводится на образцах периферической крови, стабилизированной любым антикоагулянтом, полученной отбором в специальные вакуумные пробирки или иным способом.

Материалы

- Стандартное оборудование клинической лаборатории, включая гематологические анализаторы, световые микроскопы.

Методы

Используются рутинные методы подсчета числа клеток и исследования гемограммы. Для проведения дифференциальной диагностики, оценки морфологии клеток крови необходим визуальный контроль мазков.

Для окраски и подсчета количества ретикулоцитов используют раствор бриллиантового крезолового синего. Подсчет ретикулоцитов производится по мазкам, просматривая не менее 1000 эритроцитов (оптимально 2000-3000 эритроцитов). Результат выражают в ‰ или в %. Учитывая, что у пациентов имеет место анемия, проводят пересчет ретикулоцитов (скорректированный счет ретикулоцитов) с учетом уровня гематокрита (Ht). Расчет проводится по формуле: ретикулоциты (в ‰), умноженные на уровень Ht больного, разделенные на 0,45 (нормальный уровень Ht). Референтные значения уровня ретикулоцитов составляют 2-12‰ (или 0,2-1,2%).

Абсолютное значение ретикулоцитов (содержание их в 1 л крови ($\times 10^9$ /л) или в 1 мкл ($\times 10^3$ /л)) рассчитывают по формуле: количество ретикулоцитов (в процентах) деленное на 100 и умноженное на количество эритроцитов в 1 литре крови. Референтные значения являются от 10×10^9 /л до 110×10^9 /л [13].

Оценка результатов

Для диагностики и определения степени тяжести анемии важны следующие показатели периферической крови, полученные с использованием гематологических анализаторов:

- количество эритроцитов (RBC – red blood cell) – $\times 10^{12}$ /л;
- концентрация гемоглобина (Hb, HGB, hemoglobin) – г/л;
- гематокрит (Ht, Hct, HCT, hematocrit) – % или л/л;

При оценке анемии обращается внимание на эритроцитарные индексы:

- MCV – средний объем эритроцита (mean corpuscular volume) измеряется в мкм³ или фемтолитрах (80-100 фл);
- MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (mean corpuscular hemoglobin) измеряется в абсолютных единицах – пикограммах (пг), норма 27-31 пг;
- MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration) концентрация гемоглобина внутри эритроцита, норма 33-37 г/дл.
- RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов (red cell distribution width). Рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов (норма 11,5 – 14,5%). RDW характеризует колебания объема эритроцитов.

Ценность эритроцитарных индексов заключается в том, что при снижении этих показателей можно заподозрить дефицит железа, а при повышении – дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

При оценке гемограммы больных с анемией, которым планируют назначать ЭПСП, необходимо обращать внимание на такой прогностический фактор, как число ретикулоцитов (процентное – с учетом гематокрита и абсолютное – в пересчете на эритроциты), которое должно увеличиваться на фоне терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина. Ежедневно около 1% ретикулоцитов из КМ попадает в периферическую кровь, где происходит их созревание до эритроцита в течение одних суток. При стимуляции эритроидного ростка эритропоэтином время созревания эритробластов и ретикулоцитов в КМ с 3,5 сокращается до 1–1,5 суток, что приводит к увеличению времени циркуляции ретикулоцитов и увеличивается их количество в периферической крови. Поэтому при исследовании числа ретикулоцитов в динамике в процессе эритропоэстимулирующей терапии показателями хорошего прогноза может послужить быстрый прирост абсолютного числа ретикулоцитов в периферической крови.

1.2 Биохимические и иммуноферментные методы исследования периферической крови

1.2.1 Биохимические методы – исследование уровня общего билирубина и его фракций, железа, общей железосвязывающей способности (ОЖСС) сыворотки крови, коэффициента насыщения железа

Материалы и оборудование

- Стандартное оснащение лаборатории биохимии;

- автоматический биохимический анализатор типа Biochem FC-360, «Saphire» 350, «Saphire» 400 или аналогичный;

- набор реагентов для определения билирубина, сывороточного железа, ОЖСС.

Методика исследования

Исследование сыворотки крови проводится в соответствии с инструкцией используемого анализатора и реагентов. Результаты исследований распечатываются на бумажном носителе.

Оценка результатов

Референтные значения общего билирубина сыворотки крови составляет до 20,5 мкмоль/л, прямого (связанного) – 30% от общего, непрямого (свободного) – 70% от общего. Увеличение непрямого (свободного) билирубина свидетельствует о гемолизе эритроцитов.

Референтные значения сывороточного железа для мужчин составляют 9,5-30,0 мкмоль/л, для женщин – 8,8-27 мкмоль/л. Снижение этого показателя свидетельствует в пользу дефицита железа, в то время как повышение его может предполагать гемолиз эритроцитов или избыток железа в крови. Референтные значения общей железосвязывающей способности составляют 45-80 мкмоль/л; повышение ОЖСС может указывать на скрытый или явный дефицит железа в организме. Референтные значения коэффициента насыщения составляют 20-50%. При снижении коэффициента насыщения можно заподозрить дефицит железа в организме.

1.2.2 Иммуноферментные методы – исследование уровня сывороточного эритропоэтина, ферритина

Материалы и оборудование

- Стандартное оснащение лаборатории биохимии;

- иммунохимический анализатор IMMAGE[®] 800, производство США (Beckman Coulter) или аналогичные им;

- автоматический иммуноферментный анализатор «Evolis» BIO-RAD, производство Франция или аналогичный;

- набор реактивов для определения ферритина – «Orgentec» (Германия) и «Abbott Laboratories» (США) или аналогичные им;

- набор реактивов для определения эритропоэтина – «Biomerica» EPO (Erythropoietin) ELISA (Германия) или аналогичные им.

Методика исследования

Исследование сыворотки крови проводится в соответствии с инструкцией используемого анализатора и реагентов. Результаты исследований распечатываются на бумажном носителе.

Оценка результатов

Референтные значения уровня ферритина составляют 10-291 нг/мл у женщин и 22-322 нг/мл – у мужчин. Снижение уровня ферритина свидетельствует о дефиците железа в организме, что имеет важное значение при назначении ЭПСП; повышение – об избытке железа в организме, имеющее особое значение у пациентов, получающих многократные ТЭ.

Референтные значения уровня эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) составляют 2,6-34,0 мМЕ/мл (или МЕ/л). У пациентов с анемией данный показатель изменяется обратно пропорционально уровню гематокрита (гемоглобина), как показано в таблице 2.

Таблица 2 – Зависимость концентрации сывороточного эритропоэтина от уровня гематокрита и гемоглобина [2]

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

1.2.3 Определение сатурации артериальной крови

Оборудование

- Пульсоксиметр медицинский «Armed» УХ300, УХ301, УХ302.

Методика исследования

Исследование проводится в горизонтальном положении пациента, допустимо сидя. Необходимо палец руки вставить в резиновое отверстие пульсоксиметра и отпустить зажим. При этом рекомендуется не двигаться. После включения пульсоксиметра результат, который появляется на дисплее экрана, оценивают через 20-30 секунд.

Оценка результатов

Референтные значения сатурации артериальной крови (SpO₂) составляют 95-100%. Снижение SpO₂ ниже 95% указывает на кислородное голодание периферических тканей.

1.2.4 Оценка качества жизни

Материалы и оборудование

- Анкета (опросник) качества жизни FACT-An (шкала функциональной оценки терапии рака у больных с анемией – Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale);
- персональный компьютер с пакетом прикладных программ, принтер;

Методы

Оценка КЖ онкогематологических больных проводится с помощью 4-й версии стандартного опросника FACT-An. Полная версия FACT представлена двумя основными шкалами: 1) «Общая» шкала – FACT-G (General) и 2) шкала «Анемия» – FACT-An (Anemia). Однако для оценки изменений симптоматики анемии наиболее ценной является шкала «Анемия», обладающая высокой специфичностью, что позволяет оценить субъективные изменения пациента с анемией на фоне проводимого корригирующего лечения (таблица 3) [14, 15, 16, 17].

Пациентам предлагается оценить свое состояние, ответив на список утверждений, которые, по их мнению, являлись существенными и отражали бы их самочувствие в течение последних 7 дней, выраженное в баллах от 0 до 4 баллов. «0» баллов соответствует понятию полного отсутствия данного утверждения – «совсем нет», «4» балла – понятию максимально выраженного – «очень сильно». Больной заполняет анкету о своем самочувствии самостоятельно, чтобы нивелировать влияние мнения врача на субъективную оценку пациента, которое может уводить от истинного представления больного о себе, так как оценка КЖ, выполненная медперсоналом и больным, как правило, не совпадает. Опросник заполняется больным в нескольких временных точках. При этом первый раз (точка T₀) пациент заполняет его за 1-3 дня до начала терапевтической коррекции анемии, последний – при достижении целевого уровня гемоглобина или через 7-21 день с момента последней инъекции ЭПСП, или через 1-3 дня после последней ТЭ. Так как КЖ – это интегральный показатель, то его оценивают по сумме баллов каждого из подразделов. Шкалу «Анемия» целесообразно оценивать еще и по каждому показателю отдельно, сравнивая средние значения до и после терапии.

Таблица 3 – Утверждения, которые должны быть заполнены пациентом (шкала «Анемия» опросника FACT-An)

№	Утверждение (вопрос)	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я чувствую себя утомленным (ой)	0	1	2	3	4
2	Я чувствую слабость во всем теле	0	1	2	3	4
3	Я чувствую себя вялым (ой)	0	1	2	3	4
4	Я чувствую себя усталым (ой)	0	1	2	3	4
5	Из-за усталости мне трудно приняться за что-либо	0	1	2	3	4
6	Из-за усталости мне трудно закончить начатые дела	0	1	2	3	4
7	У меня есть силы	0	1	2	3	4
8	Мне тяжело ходить	0	1	2	3	4
9	Я в состоянии заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
10	Я нуждаюсь в дневном сне	0	1	2	3	4
11	У меня бывают головокружения	0	1	2	3	4
12	У меня бывают головные боли	0	1	2	3	4
13	У меня бывает одышка	0	1	2	3	4
14	У меня бывают боли в грудной клетке	0	1	2	3	4
15	Из-за усталости я не ем	0	1	2	3	4
16	Половая жизнь меня привлекает	0	1	2	3	4
17	У меня есть настроение и желание заниматься своими обычными делами	0	1	2	3	4
18	Мне нужна помощь в обычных делах	0	1	2	3	4
19	Меня расстраивает, что из-за усталости я не могу делать то, что хотел (а) бы	0	1	2	3	4
20	Из-за усталости я вынужден (а) меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4

Оценка результатов

При проведении сравнительного анализа интегрального показателя представленной шкалы необходимо учитывать, что утверждения «7», «9», «16» и «17» имеют прямое значение баллов (чем выше балл, тем лучше качество жизни) по отношению к основной массе утверждений, в которых чем выше балл, тем ниже КЖ. Поэтому эти утверждения необходимо пересчитывать по формуле: $n_p = 4 - n_n$, где n_p – расчетное значение в баллах, n_n – исходное значение в баллах, полученное в ходе заполнения анкеты.

В ходе вычисления интегрального показателя КЖ максимальное значение гипотетически может достигать 80 баллов – при максимально низком уровне качества жизни, – 0 баллов – при идеальном КЖ.

1.2.5 Оценка объективного и субъективного статуса

Материалы и оборудование

- Секундомер или наручные часы;
- Аппарат для измерения артериального давления.

Методы

Опрос пациента о наличии у него симптомов, характерных для анемии: слабость, головокружение, одышка при ходьбе, сердцебиение, головная боль, мелькание «мушек перед глазами», снижение работоспособности. Кроме того, врач измеряет пульс, частоту дыхания и артериальное давление.

Оценка результатов

Наличие вышеперечисленных жалоб характерно для пациентов с анемией.

Референтные значения пульса составляют 60-80 ударов в минуту. Увеличение частоты пульса характерно для анемического синдрома. Частота дыхания, подсчитываемая в покое, составляет 12-16 в минуту. Для анемии характерно увеличение частоты дыхания для компенсации гемической гипоксии тканей. Артериальное давление (АД) при анемии нередко снижается по сравнению с рабочим АД, характерным для данного пациента.

2 Методы коррекции анемического синдрома

2.1 Метод трансфузии донорских эритроцитов

Гемотрансфузии донорских эритроцитов регламентированы Приказом МЗ РФ от 02.04.2013 г. 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [18].

Используемые эритроцитсодержащие компоненты крови:

- эритроцитная масса (ЭМ),
- фильтрованная эритроцитная масса (ФЭМ),
- размороженная и отмытая эритроцитная масса (РЭМ),
- отмытые эритроциты (ОЭ).

Методы

Техника проведения гемотрансфузий эритроцитов подробно изложена в Инструкции по применению компонентов крови [9, 18].

Показания для гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови при анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани

Хроническая анемия с уровнем гемоглобина 65-80 г/л, как правило, не несет опасности для жизни пациента, так как для поддержания достаточной оксигенации органов

и тканей включаются компенсаторные механизмы. На системном уровне эти механизмы обусловлены увеличением сердечного выброса, снижением вязкости крови, увеличением скорости кровотока; на микроциркуляторном уровне – повышением экстракции кислорода с ростом капиллярного кровотока и снижением сродства гемоглобина к кислороду, вызванное повышением в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерофосфата [19]. Однако в связи с тем, что пациенты с ОЗЛТ получают химиотерапию, которая нередко сопровождается гематологической токсичностью и усугублением тяжести анемии, уровень гемоглобина у них должен быть выше. Кроме того, неблагоприятным фактором у них является и синдром лизиса опухоли (продукты распада опухолевых клеток), перегружающий функцию органов и систем, и постцитостатическая миелосупрессия с развитием инфекций. Следовательно, анемический синдром 3-4 степени тяжести с уровнем гемоглобина менее 80 г/л, а также наличие симптомов анемии (головная боль, головокружение, дезориентация, шум в голове, звон в ушах, одышка, бледность, тахикардия, сердцебиение, загрудинные боли) является показанием для ТЭ. Трансфузии эритроцитов проводятся до уровня гемоглобина 80 г/л и выше, так как при отсутствии сердечной дисфункции и угрожающей коронарной недостаточности такая концентрация Hb удовлетворяет потребности в кислороде у большинства больных. Однако у пациентов в пожилом возрасте, а также при наличии сердечной или дыхательной недостаточности, симптомы анемии могут быть более выражены, что крайне затрудняет самообслуживание пациентов. Поэтому у такой категории пациентов показания для переливания донорских эритроцитов расширяются – целевой уровень Hb должен составлять 90-100 г/л. В целесообразности назначения ТЭ важную роль играет оценка сатурации артериальной крови. Однако это инвазивное исследование в рутинной практике врача-гематолога трудно воспроизводимо вследствие таких факторов, как тромбоцитопения, коагулопатия, ДВС-синдром. Поэтому у гематологических больных целесообразно использовать пульсоксиметрию, позволяющую определить SpO₂ и пульс.

Оценка результатов

Оценку эффективности трансфузий эритроцитов осуществляют на следующий день после каждого переливания (в течение 24 часов) с помощью клинического анализа крови. После переливания каждой дозы эритроцитов у пациента должен повышаться уровень гемоглобина в среднем на 10 г/л. Кроме того, клиницист оценивает субъективные (жалобы) и объективные (пульс, артериальное давление, частоту дыхания) данные о больном, исследуется общий анализ мочи. В качестве дополнительного метода определения

эффективности ТЭ можно использовать пульсоксиметрию, ценность которой повышается, если исходный уровень SpO₂ был ниже 95%.

Осложнения

Гемотрансфузии эритроцитов несут риск развития ряда реакций, которые подразделяют на иммунные и неиммунные.

Таблица 4 – Виды гемотрансфузионных реакций и осложнений [9, 11]

Вид осложнения	Причина
1	2
Непосредственные осложнения	
Иммунные осложнения	
Острый гемолиз	Групповая несовместимость эритроцитов донора и реципиента
Гипертермическая негемолитическая реакция	Гранулоциты донора в переливаемой среде
Анафилактический шок	Антитела класса IgA
Крапивница	Антитела к белкам плазмы
Некардиогенный отек легких	Антитела к лейкоцитам или активация комплемента
Неиммунные осложнения	
Острый гемолиз	Разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима хранения или сроков хранения, подготовки к переливанию, смешивания с гипотоничным раствором
Бактериальный шок	Бактериальное инфицирование переливаемой среды
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких	Волемическая перегрузка
Отдаленные осложнения	
Иммунные осложнения	
Гемолиз	Повторные трансфузии с образованием антител к антигенам эритроцитов
Реакция "трансплантат против хозяина"	Переливание стволовых клеток Переливание стволовых клеток необлученных
Аллоиммунизация антигенами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов или плазменными белками	Действие антигенов донорского происхождения
Неиммунные осложнения	
Перегрузка железом - гемосидероз органов	Многочисленные переливания эритроцитов

Продолжение таблицы 4

1	2
Гепатит	Чаще вирус С, реже - В, очень редко А
Синдром приобретенного иммунодефицита	Вирус иммунодефицита человека I
Паразитарные инфекции	Малярия

- Негемолитические фебрильные трансфузионные реакции. В настоящее время встречаются редко благодаря тому, что используемые эритроцитсодержащие среды обеднены лейкоцитами путем применения лейкофильтров, замораживания и отмывания. При наличии фебрильной лихорадки необходимо помнить о риске развития гемолитической трансфузионной реакции или бактериального заражения трансфузионной среды.

- Аллергические реакции развиваются преимущественно вследствие переливания белков плазмы и может выражаться в виде уртикарной сыпи, гиперемии, кожного зуда, реже – бронхоспазма, анафилаксии, которые могут проявиться у пациентов с дефицитом иммуноглобулинов IgA и гиперпродукцией IgE. Неоднократное отмывание ЭМ может играть важную роль в профилактике данного вида реакции.

- Острые гемолитические трансфузионные осложнения (острый гемолиз) возникают при переливании АВ0-несовместимых эритроцитов, характеризующиеся наиболее тяжелым течением (появление жара, озноба, болей в пояснице, диспноэ, гемоглобинурии, шока). Несколько в более легкой форме могут протекать Rh-несовместимые переливания ЭМ. Причиной указанных осложнений являются ошибки при идентификации группы крови больного или донора. У пациентов, получающих многократные трансфузии, могут выявляться аллоантитела и к другим антигенам групп крови, например, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNC и другие, что может потребовать индивидуального подбора компонента крови. При подозрении на гемолитическую реакцию необходимо немедленно: 1) прекратить трансфузию, 2) введение больших доз кортикостероидов (120-180 мг преднизолона), и антигистаминных препаратов (супрастин 20 мг), 3) в/в введение реологических растворов для поддержания объема циркулирующей крови, 4) профилактика ДВС-синдрома назначением гепарина по 5000 МЕ, 5) устранение ацидоза, 6) введение диуретиков (лазикс 20-40 мг), 7) обеспечение форсированного диуреза с компенсацией потерь жидкости и контроль электролитного состава крови.

- Поздние трансфузионные реакции и осложнения, возникающие спустя несколько часов или несколько дней, могут характеризоваться неожиданным падением уровня Hb, общим дискомфортом, желтухой. Причиной таких осложнений является наличие у

реципиента ранее неидентифицированных антител, например, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNC и других. Поэтому этим больным показано в последующем переливание ЭСС по индивидуальному подбору.

- Аутоиммунная гемолитическая анемия, причиной которой может служить наличие у реципиента антител, не имеющих специфичности к определенным эритроцитарным антигенам – они реагируют с широким диапазоном тестовых клеток. В их терапии могут помочь иммуносупрессивные препараты, внутривенный иммуноглобулин.

- Реакция «трансплантат против хозяина» – может наблюдаться в редких случаях у иммунокомпромитированных пациентов через ≥ 14 дней после трансфузии ЭМ или цельной цитратной крови вследствие переливания Т-лимфоцитов. Профилактической мерой служит использование ЭСС, обедненных лейкоцитами и тромбоцитами.

- Циркуляторная перегрузка, связанная с трансфузиями компонентов крови у пациентов с сердечной дисфункцией, возникает при быстром переливании больших объемов. При подозрении на возникновение отека легких у пациента, получающего ТЭ необходимо сократить объем инфузий и скорость ее введения. При необходимости вводят диуретики и сердечные препараты.

- Цитратная интоксикация может проявиться при переливании больших объемов компонентов крови, в результате чего развивается гипокальциемия. Для профилактики осложнения показано назначение 10% глюконата кальция 10 мл на каждые 500 мл перелитой гемотрансфузионной среды. Гипотермия может возникнуть при переливании с большой скоростью охлажденных (4°C) компонентов крови. Профилактической мерой может служить использование подогревателей или медленная в/в инфузия компонентов.

- Инфекционные осложнения, включающие вирусные гепатиты В, С, D, А, Е, ВИЧ 1 или 2, герпесвирусную, цитомегаловирусную, парвовирусную инфекции, Т-клеточную лимфому человека, передающуюся лимфотропным вирусом Т-клеток человека II типа (HTLV-II), а также некоторые другие. Несмотря на высокую диагностическую ценность иммунологических и молекулярно-генетических технологий, эти инфекции сохраняют свою актуальность и несут риск заражения реципиентов. Существенную пользу могут принести технологии, инактивирующие возбудителей в крови донора, гамма облучение ЭМ, а также использование лейкоцитарных фильтров.

- Перегрузка организма железом является актуальной проблемой у больных, получающих многократные трансфузии эритроцитов, преимущественно у пациентов миелодиспластическим синдромом, первичным миелофиброзом, апластической анемией, талассемией. Однако имеются данные, что больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), множественной миеломой (ММ), особенно при

наличии гемолитического компонента, получающие многочисленные ТЭ (более 20 единиц), также подвержены риску перегрузки организма железом [20]. Лечебной мерой является назначение хелаторов железа – деферазирокс (эксиджад) по 20-40 мг/кг; для профилактики – назначение ЭПСП, которые сокращают трансфузионную зависимость от ЭМ.

2.2 Метод эритропоэзстимулирующей терапии

В основе метода лежит фармакологическая стимуляция эритроидного ростка КМ с помощью рекомбинантного эритропоэтина, который вводится пациенту подкожно (п/к) или внутривенно (в/в).

Обоснование эритропоэзстимулирующей терапии у больных опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани

В основе патогенеза АС у больных ОЗЛТ лежат многие механизмы, включающие инфильтрацию костного мозга опухолевыми элементами и вытеснение нормального эритропоэза, снижение выработки ЭЭ и/ или экспрессии рецепторов к эритропоэтину в том числе за счет высокой активности провоспалительных цитокинов. Эти цитокины участвуют не только в противоопухолевом ответе организма, но и угнетают эритроидные предшественники КМ, сокращают период жизни эритроцитов, нарушают утилизацию железа с развитием функционального его дефицита. Кроме того, в развитии АС и ухудшении его течения играет роль и проводимая ХТ.

В связи с тем, что у большинства больных одним из ведущих звеньев патогенеза анемии при опухолевых заболеваниях лимфатической ткани является недостаточная продукция собственного эритропоэтина, назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина приводит к стимуляции эритроидного ростка КМ с повышением продукции эритроцитов. При ОЗЛТ нередко отмечается также и супрессия эритроидного ростка провоспалительными цитокинами, химиопрепаратами, а также снижение чувствительности рецепторов эритрона к собственному эритропоэтину. Поэтому для преодоления резистентности к ЭПСП, необходимо использовать дозы препаратов, превышающие физиологическую продукцию ЭЭ.

Отбор пациентов на терапию эритропоэзстимулирующими препаратами

Назначение ЭПСП у больных ОЗЛТ осуществляется с учетом степени тяжести анемии, возраста пациента, наличия у него сопутствующей патологии, его общего соматического статуса, а также некоторых лабораторных показателей. Препараты рекомбинантного эритропоэтина назначают параллельно с противоопухолевой терапией, включающей химиопрепараты, кортикостероиды, моноклональные антитела, лучевое

лечение. Противоопухолевые средства применяются с учетом гистоморфологической характеристики опухоли. ЭПСП вводятся и в период проведения ХТ и во время межкурсового перерыва.

1. Диагноз ОЗЛТ устанавливают в соответствии с ВОЗ-классификацией опухолевых заболеваний лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей с учетом степени агрессивности течения и стадии [1, 21, 22, 23, 24]. Для определения степени тяжести анемии используется классификация ВОЗ (Таблица 1).

2. Подробный сбор анамнеза заболевания и жизни больного может нести ценную информацию. Важно выяснить, не страдает ли пациент гипертонической болезнью с гипертоническими кризами, ишемической болезнью сердца с нестабильной стенокардией, хронической сердечной недостаточностью, повышенной склонностью к тромбообразованию с артериальными или венозными тромбозами, не было ли тромбоэмболий, инфарктов миокарда, нарушения мозгового кровообращения, инсультов. Наличие хотя бы одного из перечисленных заболеваний является противопоказанием для эритропозстимулирующей терапии. Ценным может быть информация о ранее использовавшихся ЭПСП и их эффекте. Так, если ранее наблюдался положительный ответ на введение препарата эритропэтина, то при повторном назначении сохраняется вероятность терапевтического ответа. Однако и отрицательный ответ на ЭПСП, констатированный ранее, не исключает положительного эффекта при повторной терапии спустя несколько месяцев. Необходимо выяснить, не было ли аллергической реакции на препарат, парциальной красноклеточной аплазии на ранее вводимые препараты рекомбинантного эритропэтина.

3. При обследовании больных, планируемых на проведение эритропозстимулирующей терапии, кроме стандартного исследования гемограммы с ретикулоцитами необходимо определение уровня сывороточного железа, ферритина, билирубина и его фракций, сывороточного эритропэтина, витамина В₁₂ сыворотки крови. Данный перечень лабораторных исследований позволяет выявить и исключить гемолитическую, железо- и витамин В₁₂ дефицитную анемию, при которых некорректно назначение ЭПСП. Однако препараты железа могут назначаться, так как нередко у пациентов ОЗЛТ на фоне эритропозстимулирующей терапии и повышенной продукции эритроцитов может наступить дефицит Fe со снижением ферритина и сывороточного железа в крови.

4. Основным показанием для назначения ЭПСП пациентам с опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани является анемия, индуцированная противоопухолевым лечением, с уровнем Hb менее 100 г/л [25]. Анемия с уровнем

гемоглобина менее 70-80 г/л требует заместительной коррекции с помощью трансфузий эритроцитов, регламентированных Приказами Минздрава РФ № 363 и 183н [9, 18]. ЭПСП могут быть назначены как параллельно ТЭ, так и после достижения уровня гемоглобина 80 г/л.

5. Эритропоэзстимулирующая терапия назначается пациентам с анемией, которым проведено не менее 2-3 курсов ХТ, так как уже само противоопухолевое лечение в течение 2-3 месяцев у 30% больных может привести к восстановлению эритропоэза и нормализации уровня Hb и гематокрита.

6. Не показано назначение ЭПСП в период острого инфекционного заболевания (септический шок, сепсис, пневмония), гемолиза (до его купирования), высокой степени активности опухолевого процесса (до начала ХТ лечения).

7. С осторожностью назначают ЭПСП пациентам, у которых в анамнезе эпилепсия, тромбоцитоз (выше $450 \times 10^9/\text{л}$), печеночная недостаточность. При повышении артериального давления необходимо с помощью гипотензивных средств устранить артериальную гипертензию, а при отсутствии эффекта препарат рекомбинантного эритропоэтина временно отменяют.

Используемые эритропоэзстимулирующие препараты:

- Эпоэтин альфа (Эральфон, № гос. рег. 006663/08, Россия; Эпрекс, № гос. рег. 013583/01, Швейцария);
- Эпоэтин бета (Рекормон, № гос. рег. 014262/01, 014262/02, Германия);
- Дарбэпоэтин альфа (Аранесп, № гос. рег. 001710/07, Нидерланды).

Дозы и способы введения ЭПСП

Эпоэтин альфа вводится п/к или в/в в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю (в среднем по 10000 МЕ на инъекцию). При отсутствии эффекта доза препарата может быть увеличена в два раза, т.е. 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. При пролонгированном режиме лечения препарат назначают 1 раз в неделю п/к по 40000 МЕ (450-500 МЕ/кг). Максимальная доза не должна превышать 80000 МЕ в неделю.

Эпоэтин бета вводится п/к или в/в в дозе 150 МЕ/кг 3 раза в неделю (в среднем по 10000 МЕ на инъекцию). При отсутствии эффекта доза препарата может быть увеличена в два раза, т.е. 300 МЕ/кг 3 раза в неделю. При пролонгированном режиме лечения препарат назначают 1 раз в неделю п/к по 30000 МЕ (450 МЕ/кг). Максимальная доза не должна превышать 60000 МЕ в неделю.

Дарбэпоэтин альфа является пролонгированной формой эритропоэзстимулирующего препарата и вводится п/к в дозе 6,75 мкг/кг 1 раз в 3 недели (по 500 мкг на инъекцию).

Алгоритм коррекции анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани

При выявлении анемии 3-4 степени тяжести проводится заместительная терапия с помощью трансфузий эритроцитов до уровня гемоглобина >80 г/л (рисунок 1). В дальнейшем для лечения АС пациентам следует назначать ЭПСП, которые позволяют предотвратить прогрессирование анемии, особенно на фоне ХТ и повысить уровень гемоглобина (до 120 г/л). Препараты рекомбинантного эритропоэтина назначают как параллельно, так и после ТЭ. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов сопоставима. Выбор конкретного препарата зависит от лечащего врача. Большее удобство в практическом использовании отмечается при использовании пролонгированной формы ЭПСП, так как позволяет синхронизировать назначение препарата с программной ХТ, особенно у больных, находящихся на амбулаторном лечении.

Показания для трансфузий эритроцитов - Нб <80 г/л (при возр. >65 лет, сердечной/ легочной недостат. Нб <95 г/л)		Уровень Нб 80-100 г/л
Завершение трансфузий эритроцитов - Нб ≥80 г/л (при возр. >65 лет, сердечной/ легочной недостат. до Нб ≥95 г/л)		
Назначение эритропоэстимулирующих препаратов - Стандартный режим введения ЭПСП: эпоэтин альфа или эпоэтин бета по 10 000 МЕ (150 МЕ/кг) 3 р/нед. п/к или в/в 8-16 недель - Пролонгированный режим введения ЭПСП п/к 8-16 недель: •эпоэтин альфа по 40 000 МЕ (450 МЕ/кг) 1 р/нед •эпоэтин бета по 30 000 МЕ (600 МЕ/кг) 1 р/нед •дарбэпоэтин альфа по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 недели		
1. Нб увеличивается <10 г/л в течение 8 недель (<u>нет ответа</u>)		2. Нб увеличивается ≥10 г/л в течение 8 недель (<u>есть ответ</u>)
Прекращение использования ЭПСП		Продолжить применение ЭПСП
Уровень Нб <80 г/л (при возр. >65 лет, сердечной/ легочной недостат. Нб <95 г/л)	Уровень Нб ≥80 г/л (при возр. >65 лет, сердечной/ легочной недостат. Нб ≥95 г/л)	•Нб увеличился ≥ 120 г/л - прекратить использование ЭПСП
Трансфузии эритроцитов	Наблюдение	•Возобновить в дозе 50%-75% от начальной при снижении Нб <110 г/л

Рисунок 1 – Алгоритм коррекции анемии у больных опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани

Показанием для назначения эритропоэзстимулирующей терапии является уровень гемоглобина <100 г/л. Целевым является уровень Hb 120 г/л, после чего препарат отменяют, что позволяет снизить риск артериальной гипертензии и тромбозов [25]. Контроль гемограммы необходимо осуществлять не реже 1 раза в 2 недели. Предварительную оценку эффективности проводят через 4 недели. При увеличении уровня Hb на ≥ 10 г/л за месяц продолжают лечение в прежних дозах до целевого уровня гемоглобина. Если уровень гемоглобина за один месяц повысился на ≥ 20 г/л, то дозу препарата необходимо редуцировать на 25-50 %.

В процессе лечения больных ОЗЛТ основной вклад вносит противоопухолевая ХТ, которая, с одной стороны, уменьшает объем опухолевых клеток, и тем самым способствует нормализации гемопоэза и разрешению анемии, с другой стороны, подавляет собственный эритропоэз и может поддерживать анемию. Поэтому, если в последующем наблюдается рецидив анемии (уровень Hb ниже 110 г/л), то возвращаются к назначению ЭПСП в дозе редуцированной на 25-50% от исходной.

Если уровень гемоглобина повысился менее 10 г/л, то дозу препарата – эпоэтина альфа или эпоэтина бета – можно увеличить в 2 раза (со 150 МЕ/кг до 300 МЕ/кг на введение 3 раза в неделю или с 450 МЕ/кг до 900 МЕ/кг 1 раз в неделю), продолжая лечение еще месяц. Дозу дарбэпоэтина альфа не удваивают, а продолжают терапию еще один месяц. Если ответа на терапию не получено после двух месяцев лечения (уровень гемоглобина не повысился на >10 г/л), то препарат отменяют.

Оценка эффективности

Положительным ответом на терапию ЭПСП считается ежемесячный прирост уровня гемоглобина на 10 г/л или повышение его на 20 г/л без ТЭ за период лечения (2-3 месяца), а также при достижении целевой концентрации Hb (120 г/л). При повышении уровня гемоглобина менее 20 г/л в течение 2-3 месяцев, а также при сохраняющейся потребности в ТЭ или их назначении у пациентов, ранее не получавших гемотрансфузий эритроцитов, расценивается как отсутствие ответа на эритропоэзстимулирующую терапию, требующее отмены препарата. Также важно учитывать субъективные данные пациента. Если у больного сохраняются жалобы на слабость, головокружение, одышку при ходьбе, сердцебиение, головную боль, снижение работоспособности, мелькание «мушек» перед глазами, то такая симптоматика может указывать на неэффективность ЭПСП у данного пациента и прогрессирование АС, обусловленного гемолизом, кровотечением, прогрессированием основного заболевания. Такая ситуация может потребовать повторного исследования гемограммы или биохимического анализа крови (билирубин).

Осложнения

Использование высокоактивного стимулятора эритропоэза в редких случаях может вызывать нежелательные реакции и осложнения. Среди них наблюдаются следующие:

1. Гриппоподобный синдром. Как правило, может отмечаться в начале лечения (через 1-2 часа после инъекции препарата и длится от нескольких часов до 1-2 дней). Характеризуется слабостью, недомоганием, головокружением, сонливостью, головной болью, суставными, мышечными болями, повышением температуры тела иногда до 38°C. Длится в течение нескольких часов или 1-2 дней. Особого лечения не требует. При лихорадке более 38,5°C используют нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол по 0,5 г per os). Однако необходимо быть настороженным в отношении фебрильной нейтропении, которая развивается в период ХТ на фоне сниженного числа нейтрофилов, и требует особого внимания со стороны врача.

2. Дозозависимое повышение артериального давления или ухудшение течения уже существующей артериальной гипертензии встречается наиболее часто. У больных с АС, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, артериальное давление снижается на фоне анемии, что нередко заставляет отменить гипотензивные препараты или снизить их дозировку. Однако в ходе лечения ЭПСП уровень гемоглобина и гематокрит в течение 1-2 месяцев быстро восстанавливаются, увеличивается объем циркулирующей крови и, как следствие, повышается системное АД. Для профилактики внезапного повышения системного артериального давления у больных, имеющих гипертоническую болезнь в анамнезе, необходимо ежедневно контролировать АД и постоянно принимать гипотензивные препараты (блокаторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналцев, мочегонные и др.). Кроме того, при стойком повышении артериального давления необходимо уменьшить дозу ЭПСП на 25-50% от исходной, а при прогрессирующем нарастании АД препарат следует отменить.

В редких случаях может наблюдаться гипертонический криз, который характеризуется резким подъемом АД, головными болями пульсирующего характера, чувством сердцебиения, рвотой, головокружением, адинамией, спутанностью сознания вплоть до коматозного, иногда могут развиваться тонико-клонические судороги. В такой ситуации необходимо оказание экстренной медицинской помощи, заключающейся в парентеральном назначении гипотензивных (альфа- и бета-адреноблокаторы), противоотечных (салуретики) и противосудорожных (транквилизаторы) препаратов.

3. Тромбоцитоз с повышением числа тромбоцитов более $450 \times 10^9/\text{л}$, как правило, требует особого внимания в виду опасности тромботических осложнений. Для профилактики тромбозов у больных с числом тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ назначают антиагреганты (аспирин по 50-100 мг в сутки).

4. Тромбозы сосудов. Эритропоэзстимулирующая терапия повышает частоту различных видов тромбозов (тромбоз артерий нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии, тромбозы поверхностных или глубоких вен нижних конечностей и т.д.) в 1,6 раза. К риску возникновения тромбозов нередко приводит превышение целевого уровня Hb (>130 г/л). Поэтому рекомендуется, чтобы уровень гемоглобина у пациентов, получающих препараты рЭПО, не превышал 120 г/л [25]. К группе риска развития тромбозов относятся лица, получающие леналидомид (ревлимид), талидомид для лечения множественной миеломы. Поэтому у таких пациентов необходимо воздерживаться от назначения ЭПСП или проводить данный вид лечения на фоне антикоагулянтов непрямого действия (варфарина) и антиагрегантов (аспирина) при постоянном контроле коагулограммы (МНО, протромбиновый индекс) и тромбоцитов крови. В случае снижения МНО, а тем более возникновения признаков тромбоза, препарат рекомбинантного эритропоэтина отменяют и назначают низкомолекулярный гепарин (эноксапарин п/к по 1 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней или фраксипарин 0,6 мл/сут, или далтепарин по 200 МЕ/кг в течение месяца). Также в группу риска по тромбозам входят больные, имеющие такие сопутствующие заболевания, как выраженный атеросклероз, эндартериит, острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия.

5. Гиперчувствительность и аллергические реакции (кожная сыпь в виде крапивницы, пятен гиперемии, экземы, ангионевротического отека, а также наличие зуда, анафилактическая реакция) могут развиваться у пациентов, получающих ЭПСП, редко. В целях предотвращения риска для жизни пациента первое введение препарата необходимо осуществить под контролем врача. Для купирования осложнения необходимо прекратить введение препарата и назначить антигистаминные (тавегил, супрастин, димедрол, цетрин), кортикостероидные (преднизолон по 60-180 мг в/в или дексаметазон 8-12 мг в/в) препараты. В последующем ЭПСП не назначают.

6. Крайне редко на белок рекомбинантного эритропоэтина могут вырабатываться нейтрализующие эритропоэтин антитела, вызывая парциальную красноклеточную аплазию. Клинически она характеризуется внезапным и стойким снижением уровня гемоглобина, ретикулоцитопенией, в стернальном пунктате КМ выявляется полное исчезновение эритроидных элементов, в крови обнаруживаются антитела к эритропоэтину. При развитии парциальной красноклеточной аплазии эритропоэзстимулирующую терапию прекращают, и в дальнейшем такому пациенту назначают другой препарат, стимулирующий эритропоэз. При развитии клиники тяжелой анемии больным показаны ТЭ.

7. Местные реакции на инъекцию препарата возможны в виде гиперемии, жжения, слабой или умеренной болезненности в области введения (чаще возникают при подкожном введении). Данные виды реакции, как правило, специфического лечения не требуют и проходят без дополнительных медицинских вмешательств.

8. При хронической почечной недостаточности, встречаемой у больных множественной миеломой, иногда наблюдается гиперкалиемия, гиперфосфатемия, которые следует контролировать и при необходимости проводить коррекцию нарушений электролитов с помощью инфузионных сред и мочегонных препаратов.

Мониторинг состояния пациента

За состоянием больного, получающего высокоактивный стимулятор эритропоэза – рекомбинантный эритропоэтин, необходимо тщательное наблюдение. Обязательный контроль артериального давления, гемограммы, общего билирубина и его фракций, уровень сывороточного железа, ферритина пациента позволяет оценить эффективность проводимой терапии и своевременно предотвратить осложнения, а при отсутствии эффекта вовремя отменить препарат (таблица 5).

Таблица 5 – Мониторинг состояния пациента, получающего препарат рекомбинантного эритропоэтина

Вид исследования	Частота исследования
Измерение артериального давления	Два раза в неделю или чаще, в зависимости от клинической ситуации (артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь)
Клинический анализ крови - гемоглобин - гематокрит - ретикулоциты - тромбоциты - лейкоцитарная формула	Один раз в две недели
Общий билирубин фракции	Один раз в месяц
Железо сыворотки крови ОЖСС	Один раз в месяц
Ферритин	Один раз в три месяца

Заключение

Предложен комплекс исследований, позволяющий отобрать пациентов для проведения гемокомпонентной и эритропоэзстимулирующей терапии, а также для контроля эффективности лечения. Данные комплексного обследования больных позволяют достоверно оценить предполагаемую эффективность коррекции анемического синдрома. Предложены прогностические факторы эффективности эритропоэзстимулирующих препаратов, основываясь на которые существенно снижаются расходы на лечение. Широкое применение ЭПСП позволит сократить объем трансфузий эритроцитов и связанные с ними осложнения у больных злокачественными новообразованиями лимфатической ткани. Следует подчеркнуть также, что своевременное назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина существенно улучшает качество жизни больных.

Использование разработанного комплексного подхода с определением информативных прогностических факторов, позволяет применять эффективные программы химиотерапии больных ОЗЛТ и проводить своевременную коррекцию анемии, обусловленную опухолевым процессом и токсическим эффектом химиопрепаратов, не нарушая цикличности курсового лечения, для получения наиболее полных и стойких результатов терапии.

Приложение А (рекомендуемое)

Эффективность метода коррекции анемии

Проведена оценка эффективности трансфузий эритроцитов у больных ОЗЛТ (n=53) с анемией в возрасте от 21 до 82 лет (Me=64,0 года). Показаниями для гемотрансфузий ЭСС была анемия с концентрацией гемоглобина <80 г/л для пациентов молодого возраста (n=45) и Hb <95 г/л – для пациентов пожилого возраста и, имеющих сопутствующую сердечную или легочную недостаточность (n=8), а также низкую SpO₂ (<95%). У 38 пациентов исследовали сатурацию крови; снижение SpO₂ менее 95% выявлено у 6 (15,8%). При этом до начала ТЭ у 5 больных уровень гемоглобина был ниже 65 г/л (Me=58 г/л) и лишь у одного – 74 г/л. В ходе лечения повышение SpO₂ до нормальных значений (96-99%) наблюдалось у всех пациентов уже после переливания 1-2 доз донорских эритроцитов и назначения им оксигенотерапии. При этом необходимо также отметить, что у 3-х больных с низкой сатурацией крови констатирована двусторонняя пневмония, у двух – хроническая сердечная недостаточность.

В течение одной госпитализации (Me=13 дней) пациентам переливалось от 2 до 9 доз (Me=3 дозы) ЭМ. На этом фоне уровень гемоглобина с 70,0±1,6 г/л (37-92 г/л) повысился до 93,1±1,2 г/л (80-102 г/л; p<0,0001; n=53). У всех пациентов повысилась SpO₂ >96%. При исследовании КЖ с помощью шкалы «Анемия» (таблица 3) у этой группы больных выявлена существенная положительная динамика (с 41,1±2,0 (95% ДИ 37,1-45,0) до 34,2±2,1 (95% ДИ 30,0-38,3) баллов; p<0,001; n=53).

Однако с помощью ТЭ не представляется возможным повышение уровня гемоглобина и гематокрита до нормальных значений, что не позволяет обеспечить оптимальное качество жизни больных. В то же время, применяя препараты рекомбинантного эритропоэтина у больных можно повысить до нормальных значений уровень гемоглобина и гематокрита. Поэтому был проведен анализ эффективности ЭПСП и оценена динамика КЖ, которую сравнили с группой пациентов, получавших ТЭ.

Под наблюдением с 2006 по 2014 год находилось 168 больных различными ОЗЛТ с анемией в возрасте от 24 до 85 лет (Me=67 лет), из которых 121 пациент получал ЭПСП – исследуемая группа, а 47 – не получали препараты рекомбинантного эритропоэтина – контрольная группа. В исследуемую группу вошли больные индолентными формами НХЛ III и IV ст. (n=22), ХЛЛ, стадия С по Binet J. (n=23), и ММ II и III ст. (n=76), имевшие исходный уровень Hb от 37 до 100 г/л (M±SE – 87,1±1,3 г/л). Исходно в связи с тяжестью АС трансфузии эритроцитов получали 39 (32,2%) пациентов. В контрольную группу вошли больные с НХЛ IV ст. (n=7), ХЛЛ в стадии С (n=10) и ММ II и III ст. (n=30), имевшие анемию с концентрацией гемоглобина от 39 г/л до 102 г/л (87,5±2,3 г/л).

Гемотрансфузионная зависимость отмечалась у 14 (29,8%) больных. Длительность заболевания колебалась от 2 до 161 мес. Всем больным проводили и курсовое противоопухолевое лечение. Так пациенты ХЛЛ получали в качестве противоопухолевого лечения программы FC, R-FC, CHOP; индолентными лимфомами – CHOP, CHOPR, R-CHOP, R-CVP; множественной миеломой – бортезомиб, PAD, VD, VMP VAD, MP, CED, M2, пульс-терапию дексаметазоном. Перед назначением препаратов рекомбинантного эритропоэтина определяли исходные показатели гемограммы (уровень гемоглобина, гематокрит, эритроциты, ретикулоциты, тромбоциты), общий билирубин с фракциями, сывороточное железо, ферритин, сывороточный эритропоэтин. Помимо сниженного уровня гемоглобина у подавляющего большинства больных выявлялись жалобы, характерные для АС, на слабость (72,9% больных), головокружение (43,8%), одышку при ходьбе (60,4%), боли в грудной клетке (52,1%), головную боль (47,9%), снижение работоспособности (70,8%). Если у пациента выявляли уровень гемоглобина менее 80 г/л, то анемию предварительно корректировали переливанием ЭМ. Перед ТЭ и после всех переливаний донорских эритроцитов исследовали гемограмму, SpO₂, пульс, симптоматику жалоб, качество жизни. У больных пожилого возраста и с признаками сердечной, легочной недостаточности расширяли показания для ТЭ – уровень Hb 90-95 г/л; в последующем назначались ЭПСП. К началу лечения препаратов рекомбинантного эритропоэтина все пациенты получили не менее 3 курсов противоопухолевой терапии. В исследование не включались больные с кровотечением, гемолизом, дефицитом железа или витамина В₁₂ в сыворотке крови, с острым воспалительным процессом.

Из 121 больного, планируемого на эритропоэстимулирующую терапию, 39 (32,2%) пациентам предварительно переливали эритроциты, для коррекции анемии выраженной и тяжелой степени тяжести. Количество ТЭ, предшествовавших ЭПСП (в течение 3-6 месяцев), составляло от 2 до 14 (Me=3); уровень гемоглобина на фоне ТЭ у этих пациентов с 37-89 г/л (Me=74 г/л) повышался до 79-100 г/л (Me=93 г/л). В контрольной группе количество ТЭ составляло (в течение 3-6 месяцев), составляло от 2 до 8 доз (Me=3); концентрация Hb в этой группе с 39-81 г/л (Me=71 г/л) повышалась до 78-100 г/л (Me=97 г/л). С момента назначения препаратов рекомбинантного эритропоэтина зависимость от переливаний эритроцитов существенно снизилась и сохранялась лишь у 11 (28,2%) из 39 пациентов (рисунок 2). В то время как у больных, не получавших ЭПСП, зависимость от ТЭ сохранялась у 8 (57,1%) из 14, что статистически значимо (28,2% и 57,1%; F=1,91; p<0,05).

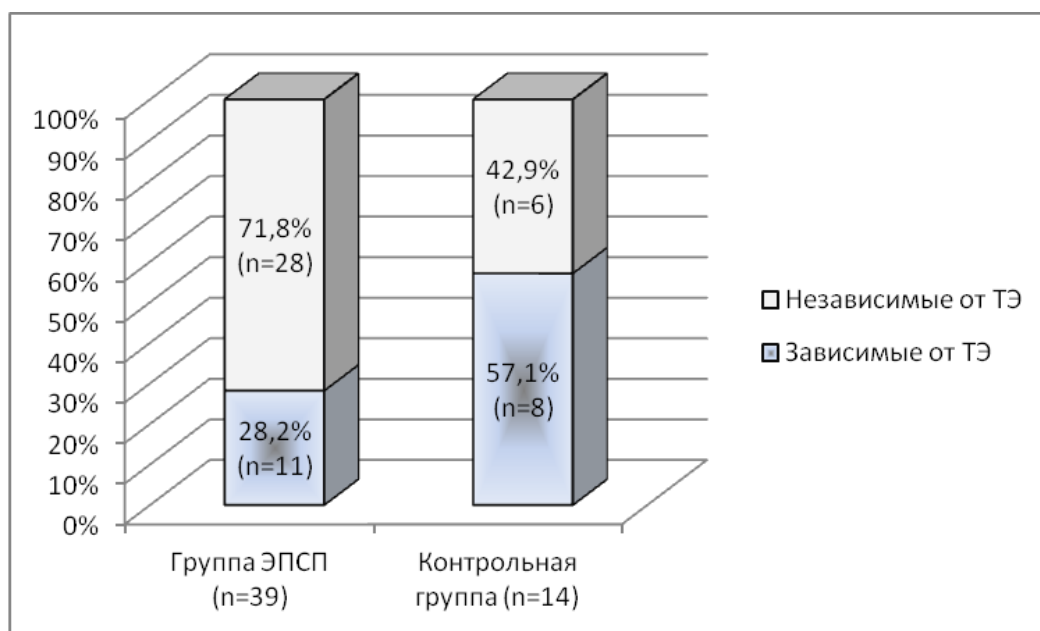


Рисунок 2 – Зависимость от трансфузий эритроцитов у пациентов группы ЭПСР и контрольной

В целом по группе пациентов, получивших эритропоэстимулирующую терапию, положительный ответ, оцениваемый как увеличение уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или достижение целевого уровня гемоглобина, констатирован у 78 (64,5%) из 121 пациентов. У больных с положительным ответом наблюдалось увеличение количества эритроцитов с $2,87 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$ до $4,00 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$, уровень Hb – с $88,1 \pm 1,4$ г/л до $122,6 \pm 1,2$ г/л, Ht – с $26,7 \pm 0,6\%$ до $37,4 \pm 0,5\%$. В этой группе пациентов, также выявлено и существенное улучшение качества жизни (рисунок 3) в шкале «Анемия» опросника FACT-An (с $34,5 \pm 1,7$ (95% ДИ 31,1-37,9) до $30,1 \pm 1,6$ (95% ДИ 26,9-33,2) баллов; $p < 0,001$; $n = 53$). Однако пациенты, получавшие ТЭ, исходно имели более тяжелую степень тяжести анемии (Hb $70,0 \pm 1,6$ г/л) по сравнению с больными, получавшими ЭПСР (Hb $88,1 \pm 1,4$ г/л), и исходно КЖ у них также было хуже ($41,1 \pm 2,0$ против $34,5 \pm 1,7$ балла). Поэтому в ходе лечения АС у больных, получавших ТЭ, повышение уровня гемоглобина достигло $93,1 \pm 1,2$ г/л, а КЖ – $34,2 \pm 2,1$ балла, в то время как у пациентов, получавших ЭПСР, концентрация гемоглобина достигла $122,6 \pm 1,2$ г/л, а уровень КЖ – $30,1 \pm 1,6$ балла, что, в целом, выше. Учитывая, что пациенты, получавшие ТЭ, исходно имели более тяжелую анемию, а целевой уровень гемоглобина для них был ниже, чем у пациентов, получавших ЭПСР, напрашивается вывод о том, что препараты рекомбинантного эритропоэтина являются не «альтернативной заменой» трансфузий эритроцитов, а дополнительным методом терапии, позволяющим улучшить КЖ пациентов и сократить число переливаний донорских эритроцитов.

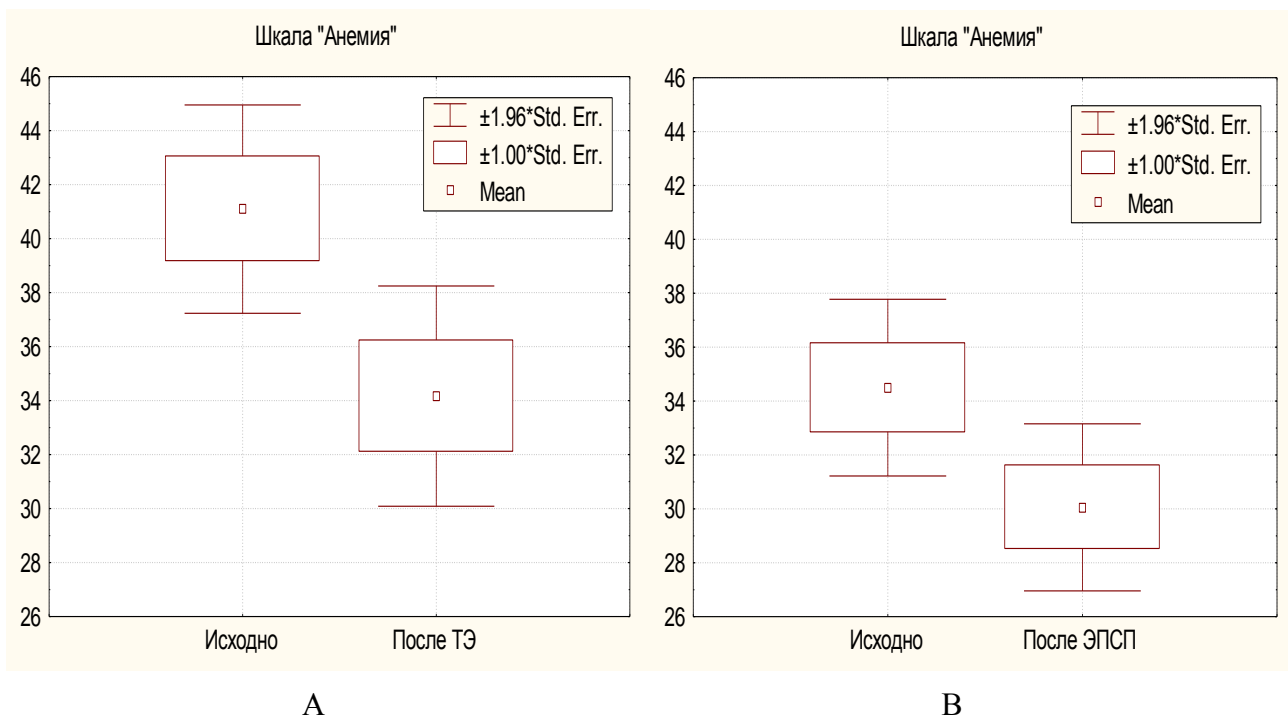


Рисунок 3 – Динамика качества жизни по шкале «Анемия» (в баллах $M \pm SE$, ДИ 95%) у пациентов получавших трансфузии эритроцитов (А) и эритропоэзстимулирующие препараты (В)

В контрольной группе положительный ответ на фоне ХТ констатирован у 15 (31,9%) из 47, что существенно ниже, чем в исследуемой группе (31,9% против 64,5%; $p=0,003$). В этой группе больных отмечалось увеличение количества эритроцитов с $2,84 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$ до $3,25 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$, уровень Нв с $87,5 \pm 2,3$ г/л до $102,5 \pm 2,8$ г/л, Нт – с $27,9 \pm 1,7\%$ до $32,7 \pm 1,3\%$. При сравнении различных ЭПСП между собой статистической разницы по эффективности не получено (таблица 6). Однако отмечена существенная разница в удобстве их использования: так, если назначать препараты в стандартном режиме (эпоэтин альфа или бета – 3 раза в неделю), то суммарное число инъекций, требуемое для коррекции анемии, составляет приблизительно 21-29. В то же время при использовании пролонгированной формы препарата (дарбэпоэтин альфа, вводимого 1 раз в 3 недели) число инъекций существенно сокращается, составляя 2-4 (дарбэпоэтин альфа по 500 мкг). Пролонгированная тактика лечения анемии продемонстрировала удобство не только для персонала, но и для пациентов, находящихся на лечении в амбулаторных условиях, а также удобна для синхронизации с циклами противоопухолевой терапии.

Таблица 6 – Результаты лечения анемии у больных, получавших различные препараты рекомбинантного эритропоэтина

Показатель	Группы больных, получавших ЭПСП и контроль				
	Эральфон	Эпрекс	Рекормон	Аранесп	Контроль
Количество пациентов	21	41	30	29	47
Возраст	64,5 (49-80)	69 (24-85)	64 (50-80)	67 (26-79)	64,5 (35-82)
Соотношение муж./ жен.	10/11	18/23	13/17	6/23	25/22
НХЛ	7	6	5	4	7
ХЛЛ	5	10	3	5	10
ММ	9	25	22	20	30
Прирост Hb (г/л)	20,5	26,5	28	23	13*
Положительный ответ (n/ %)	13 (61,9%)	27 (65,9%)	20 (66,7%)	18 (62,1%)	15* (31,9%*)
Длительность лечения (недели)	10,3±0,8 (4-16)	10,7±0,8 (4-20)	9,8±0,6 (4-16)	9,7±0,6 (4-16)	15,2±0,8* (7-26)
Число инъекций	21 (7-36)	24 (3-60)	29 (12-48)	2* (1-4)	-

Примечание: * – различия достоверны (p<0,05)

У 21 (26,9%) из 78 пациентов, ответивших на ЭПСП, уже спустя четыре недели лечения концентрация гемоглобина повысилась на ≥ 20 г/л (с 20 г/л до 55 г/л). Поэтому дозу препарата потребовалось редуцировать (на 1/3 от исходной дозы) у 21 больного, 2 – вовсе отменить, в связи с достижением целевого гемоглобина. Такая тактика позволяла предотвратить осложнения, связанные с быстрым приростом гемоглобина (артериальная гипертензия, тромбоз сосудов, нарушение мозгового кровообращения), что и обуславливает необходимость тщательного мониторинга клинико-лабораторных показателей пациентов, получающих ЭПСП (таблица 5).

Учитывая, что эффективность ЭПСП в целом составляет 64,5%, в практической деятельности врача необходимо иметь прогностические факторы, с помощью которых возможно предсказать положительный ответ на терапию стимуляторами эритропоэза. Так, установлено, что у пациентов с концентрацией эритропоэтина <130 мМЕ/мл положительный результат констатирован у 86,9% больных, что существенно выше, чем у пациентов с уровнем сывороточного эритропоэтина более 500 мМЕ/мл (25%) и контрольной группой (31,9%). У пациентов с уровнем эритропоэтина 130-500 мМЕ/мл

положительный ответ наблюдался в 60% (таблица 7). Таким образом, у пациентов с высоким эндогенным уровнем эритропоэтина (>500 мМЕ/мл) от эритропоэзстимулирующей терапии имеет смысл воздержаться. Таким больным проводят ХТ, а при низком уровне гемоглобина (<80 г/л) – трансфузии эритроцитов.

Таблица 7 – Терапевтический ответ на лечение анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных ОЗЛТ в зависимости от исходного уровня эритропоэтина

Группы пациентов в зависимости от уровня ЭЭ (мМЕ/мл)	Количество больных (n)	Уровень эндогенного эритропоэтина (Ме)	Положительный ответ/ количество больных (%; n)
<130	23	34,5 (2,8-109,6)	86,9%* (20 из 23)
130-500 мМЕ/мл	10	304,9 (131,7-444,9)	60,0% (6 из 10)
>500 мМЕ/мл	12	726,7 (510,0-1810,0)	25,0%* (3 из 12)
Вся исследуемая группа	45	109,3 (2,8-1810)	64,4% (29 из 45)
Контрольная группа	47	-	31,9%* (15 из 47)

Примечание: * – различия статистически значимые (p<0,01)

Информативную ценность может нести и такой прогностический фактор, как прирост количества ретикулоцитов на первых 2-4 неделях терапии ЭПСП. На фоне стимулирующей терапии существенно возрастает количество ретикулоцитов (в группе с положительным (в 2,86 раза) и отрицательным (в 2,55 раза) ответами) по сравнению с контрольной группой (в 1,01 раз, p<0,001), где их число оставалось на прежнем уровне (рисунок 4). Однако прирост ретикулоцитов более $40 \times 10^9/\text{л}$, в первые 2-4 недели стимулирующей терапии, наблюдался существенно чаще в группе с положительным ответом (у 43 (55,1%) из 78 больных), чем в группе с отсутствием ответа (лишь у 13 (30,2%) из 43; $\chi^2=5,95$, p=0,015).

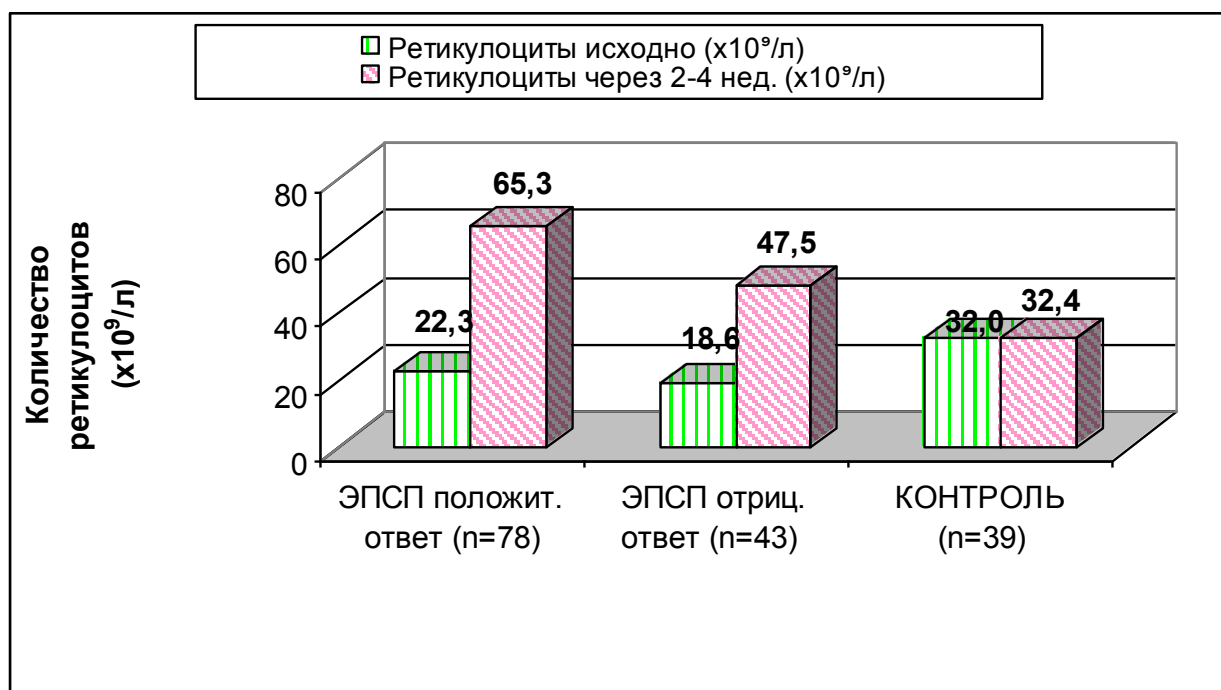


Рисунок 4 – Динамика количества ретикулоцитов периферической крови пациентов на фоне ЭПСР

26 (21,5%) пациентам параллельно с ЭПСР назначались различные препараты железа (5 – парентерально и 21 – перорально) в связи с тем, что у них эритроцитарные индексы (МСV <80 фл и МСН <27 пг), сывороточное железо (<9,5 мкмоль/л) были ниже нормы или снижались на фоне терапии ЭПСР. Благодаря такой тактике, у 6 больных (5%), у которых повышение уровня гемоглобина после 1-го месяца терапии составляла <10 г/л (2-7 г/л), на фоне дополнительного назначения препаратов железа все же был получен положительный ответ, что позволило сделать заключение о целесообразности сочетанного применения ЭПСР с препаратами железа.

Переносимость эритропоэстимулирующих препаратов у преобладающей части пациентов была удовлетворительной. Однако на первые 1-2 инъекции у 8 (6,6%) из 121 больных отмечался в легкой форме гриппоподобный синдром: повышение температуры тела (37,2-39,1°C), озноб, головная боль, суставные, мышечные боли, слабость, недомогание в течение 1-4 часов и купировался назначением парацетамола по 0,5-1,0 г per os.

У 32 (40%) из 78 пациентов с положительным ответом на терапию ЭПСР констатировано повышение АД на >20 мм рт.ст., которое было купировано в основном с помощью гипотензивных средств. Лишь у одной пациентки С. 56 лет с неходжкинской фолликулярной лимфомой (IV А стадия), страдающей сопутствующей гипертонической болезнью, на фоне лечения эпоэтином альфа, несмотря на прием эналаприла по 10 мг 2 раза

в день, наблюдался подъем АД со 130/80 до 170/100 мм рт.ст., с развитием проходящего нарушения мозгового кровообращения (заторможенность сознания, расстройство речи, парез левой верхней конечности). У этой пациентки уровень Hb с 88 г/л в течение 4-х недель лечения эпоэтином альфа повысился до 112 г/л. Эпоэтин альфа был отменен. Проводили терапию осложнения. Через одни сутки все двигательные и речевые функции восстановились. Однако ХТ больной начали проводить лишь спустя 3 месяца.

Нами также выявлено у 3-х больных развитие тромбозов периферических вен нижних конечностей и у 1-го пациента терапия ЭПСП осложнилась тромбозом. Этим пациентам были отменены ЭПСП и проводили антикоагулянтную (фраксипарин 600 мкг), антиагрегантную терапию (аспирин по 100 мг), назначали венотоники (детралекс по 1000 мг 2 раза в день) и местно – мазь троксевазин, что позволило в течение недели купировать побочные эффекты. В последующем препараты рекомбинантного эритропоэтина им не назначались.

У одного пациента с диагнозом фолликулярная лимфома IV ст. при длительном использовании (16 нед.) эпоэтина альфа наблюдали внезапное падение гемоглобина с 68 г/л до 37 г/л в течение последнего месяца стимулирующей терапии, полное отсутствие ретикулоцитов в ПК. В стерильном пунктате КМ выявлялось существенное снижение эритроидных элементов (3,4%) и выраженный лимфоцитоз. Антитела к эритропоэтину не исследовались. Было заподозрено развитие парциальной красноклеточной аплазии (гипоплазии). Терапию эпоэтином альфа прекратили, назначили ГЭ (8 доз) и добавили ритуксимаб к ранее проводимой химиотерапии (R-СНОР). К 3-му месяцу уровень Hb стабилизировался >110 г/л без гемотрансфузий и ЭПСП.

Таким образом, коррекцию АС при ОЗЛТ необходимо проводить в зависимости от степени тяжести анемии, основываясь не только на трансфузии эритроцитов, которые позволяют быстро, но не устойчиво восстановить уровень гемоглобина и гематокрита, но и на эритропоэзстимулирующие препараты, позволяющие улучшить КЖ пациентов и сократить количество гемотрансфузий, тем самым снизить риск осложнений. В результате коррекции анемии с помощью ЭПСП эффект достигается у 64,5% больных ОЗЛТ. Однако их назначение требует пристального врачебного контроля для своевременного предупреждения возможных осложнений. Прогностические факторы эффективности эритропоэзстимулирующей терапии (исходный уровень ЭЭ <500 мМЕ/мл, прирост количества тромбоцитов на $>40 \times 10^9$ /л в первые 2-4 недели лечения) целесообразно учитывать в практической работе врача, что сократит расходы на лечение больных ОЗЛТ. ЭПСП должны назначаться в комбинации с противоопухолевыми средствами, что позволит избежать риск стимуляции опухолевых клеток и добиться повышения эффективности

терапии. Существенную пользу по улучшению результативности терапии могут принести препараты железа, назначаемые параллельно препаратам рекомбинантного эритропоэтина. Тем не менее, назначая ЭПСП, необходимо тщательно взвесить предполагаемую пользу от терапии и возможный риск осложнений [25].

Библиография

- [1] Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему// г. Алматы. – 2007. – 480 с. .
- [2] Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями// Онкогематология. – 2011. – №3. – С. 39-49.
- [3] Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies/ D. Zupanić-Krmeč, N. Lang., D. Jurčić et al.// Acta Clin. Croat. – 2011. – Vol. 50, №4. – P. 495-500.
- [4] Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma/ P.T. Truong, T. Parhar, J. Hart et al.// Am. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 33, №5. – P. 465-468.
- [5] Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha/ O.A. Tsopra, P.G. Ziros, E.D. Lagadinou [et al.]// Acta Haematol. – 2009. – Vol. 121, №4. – P. 187-195.
- [6] Павлов А.Д. Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
- [7] Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях// Клинич. Онкогематол. – 2012. – Т.5, №4. – С. 296-304.
- [8] Wang T., Tu M.F., Zhu J. The role of cytokines in lymphoma with anemia// Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2013. – Vol. 21, №2. – P. 392-395.
- [9] Инструкция по применению компонентов крови (Утвержденная Приказом Минздрава от 25 ноября 2002 года РФ №363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови»)// [Электронный ресурс]// <http://www.zdrav.ru/library/regulations/detail.php?ID=26150>.
- [10] Oxford Handbook of Clinical Haematology/ D. Provan, C.R.J. Singer, T. Baglin, I. Dokal// Oxford University Press, Third edition (2009). – 2012. – 820 P.
- [11] Техническое руководство американской ассоциации банков крови/ под ред. Ю.Н. Токарева/ Милан, Европейская школа трансфузионной медицины, 2000. – 1056 с.
- [12] Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор литературы)// Онкогематология. – 2012. – №3. – С. 20-29.
- [13] Зенина М.Н., Бессмельцев С.С., Козлов А.В. Анализ ретикулоцитов – методы подсчета и оценка основных показателей// TERRA MEDICA nova. – 2008. – Т. 20, №4. – С. 50.

[14] Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов и их влияние на качество жизни больных с анемией при лимфопролиферативных заболеваниях/ Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, И.И. Кармацкая и др.// Каз.мед.журнал. – 2013. – Т. XCIV, №4. – С. 468-473.

[15] Cancer-related fatigue: a practical review/ M.P.O. Campos, B.J. Hassan, R. Riechelmann, A. Del Giglio// Annals of Oncology. – 2011. – Vol. 22, №6. – P. 1273–1279.

[16] Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue// Semin Hematol. – 1997.– Vol. 34, 3 Suppl. 2. – P. 13-19.

[17] Effects of Epoetin- α on Quality of Life of Cancer Patients with Solid Tumors Receiving Chemotherapy/ C. Christodoulou, U. Dafni, G. Aravantinos et al.// Anticancer Research. – 2009. – Vol. 29. – P. 693-702.

[18] Правила клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов/ Приказ МЗ РФ от 2 апреля 2013 г. №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [Электронный ресурс]// <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>.

[19] Трансфузионная терапия послеоперационной анемии у больных при плановых хирургических вмешательствах в военных лечебных учреждениях/ А.В. Четкин, В.В. Данильченко, Е.В. Шайдаков и др.// Методические рекомендации. – СПб., 2006. – 28 с.

[20] Отбор больных для терапии хелаторами железа/ С.В. Грицаев, Б. Даваасамбуу, Н.А. Романенко, К.М. Абдулкадыров// Клин. Онкогематология. – 2013. – Т.6, №2. – С. 204-209.

[21] Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», 2007. – С. 771-807.

[22] Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы// Клиническая онкогематология: Руководство для врачей/ под ред. М.А. Волковой. – М.: «Медицина», 2007. – С. 724-770.

[23] Hematology Basic Principles and Practice// R. Hoffman, E.J. Benz, J. Sanford et al.// Churchill Livingstone, London. – 2000. – P. 1294.

[24] The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes/ J.M. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber et al.// Blood. – 2009. – Vol. 114, №5. – P. 937-951.

[25] American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer/ J.D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley et al.// Blood. – 2010. – Vol. 116, №20. – P. 4045-4059.