

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

LYMPHOID
MALIGNANCIES

Злокачественные лимфопролиферативные заболевания с анемией: изменение качества жизни пациентов на фоне переливаний донорских эритроцитов и применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина

С.С. Бессмельцев¹, Н.А. Романенко¹, Н.А. Потихонова¹, С.А. Тиранова¹, М.Н. Зенина¹, А.Е. Романенко², Л.Ю. Жигулева¹, К.М. Абдулкадыров¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА РФ, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

² СПбГУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», ул. Земледельческая, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194156

Malignant Lymphoproliferative Disorders with Anemia: Changes of Quality of Life in Patients Treated with Donor Red Blood Cell Transfusions and Recombinant Erythropoietin

SS Bessmeltsev¹, NA Romanenko¹, NA Potikhonova¹, SA Tiranova¹, MN Zenina¹, AE Romanenko², LYu Zhiguleva¹, KM Abdulkadyrov¹

¹ Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² St. Olga Children Hospital, 2 Zemledelcheskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194156

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить качество жизни больных злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями с анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов и использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Методы. Эффективность лечения оценивали на основании изучения данных клинических, лабораторных методов и параметров качества жизни (КЖ) с помощью опросника FACT-An. Трансфузии эритроцитов (ТЭ) выполнялись больным злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) с анемией ($n = 54$); исходный уровень гемоглобина — $70,0 \pm 1,6$ г/л. После переливаний эритроцитов (медиана 3 дозы) уровень гемоглобина повысился до $93,1 \pm 1,2$ г/л. Препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО) назначались больным ЛПЗ ($n = 77$) с исходным уровнем гемоглобина $88,4 \pm 1,4$ г/л.

Результаты. Положительный эффект с повышением уровня гемоглобина на 20 г/л и более получен у 52 (67,5 %) из 77 больных. У пациентов с положительным ответом уровень гемоглобина повышался до $123,1 \pm 2,4$ г/л. Существенные изменения КЖ на фоне ТЭ выявлены при анализе по шкалам «Физическое благополучие», «Эмоциональное благополучие», «Благополучие в повседневной жизни», «Анемия». КЖ, оцененное на фоне назначения ЭПО по шкалам «Физическое благополучие» и «Анемия», также продемонстрировало существенные изменения в двух группах пациентов. Сравнение КЖ в двух группах пациентов выявило максимальные изменения при анализе использования шкал «Физическое благополучие» (при ТЭ — с $12,9 \pm 0,7$ до $11,0 \pm 0,8$ балла, $p < 0,001$; при терапии

ABSTRACT

Aim. To evaluate the quality of life of anemic patients with malignant lymphoproliferative disorders after red blood cells transfusion and administration of human recombinant erythropoietin agents.

Methods. The efficacy was assessed based on evaluation of clinical data, lab test findings and quality of life (QoL) parameters using the FACT-An questionnaire. Red blood cells transfusions (RBCsT) were prescribed to anemic patients with malignant lymphoproliferative disorders (LPD) ($n = 54$) with initial Hb levels of 7.0 ± 0.16 g/dl. After red blood cells transfusion (Me = 3 Units) the Hb level increased up to 9.31 ± 0.12 g/dl. Human recombinant erythropoietin agents (EPO) were prescribed to LPD patients ($n = 77$) with initial Hb levels of 8.84 ± 0.14 g/dl.

Results. A positive response with a ≥ 2.0 g/dl increase of Hb levels was observed in 52 (67.5 %) of 77 patients. The Hb level in responsive patients increased up to 12.31 ± 0.24 g/dl. Statistically significant QoL changes were observed according to «Physical well-being», «Emotional well-being», «Functional well-being», and «Anemia» scales. After EPO-therapy, significant changes were found according to «Physical well-being» and «Anemia» scales. A comparative analysis of QoL in both groups of patients demonstrated maximum changes according to the «Physical well-being» scale (from 12.9 ± 0.7 to 11.0 ± 0.8 points after RBCsT, $p < 0.001$; from 11.6 ± 0.7 to 9.6 ± 0.7 points on EPO, $p < 0.02$) and the «Anemia» scale (from 41.1 ± 2.0 to 34.2 ± 2.2 points after RBCsT, $p < 0.001$; from 34.5 ± 1.7 to 30.1 ± 1.6 points on EPO; $p < 0.001$).

ЭПО — с $11,6 \pm 0,7$ до $9,6 \pm 0,7$ балла, $p < 0,02$) и «Анемия» (при ТЭ — с $41,1 \pm 2,0$ до $34,2 \pm 2,1$ балла, $p < 0,001$; при терапии ЭПО — с $34,5 \pm 1,7$ до $30,1 \pm 1,6$ балла; $p < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, ТЭ и лечение ЭПО позволяют существенно повысить уровень гемоглобина и улучшить КЖ. Однако на фоне препаратов ЭПО у пациентов лучше КЖ благодаря возможности достижения нормального и устойчивого уровня гемоглобина.

Ключевые слова: анемия, злокачественные лимфолиферативные заболевания, эритропоэтин, рекомбинантный эритропоэтин, донорские эритроциты, трансфузии эритроцитов, качество жизни, опросник FACT-An, шкала «Анемия».

Получено: 13 мая 2015 г.

Принято в печать: 12 октября 2015 г.

Для переписки: Станислав Семенович Бессмельцев, д-р мед. наук, профессор, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: +7(812)717-58-57; e-mail: RNIHT@mail.ru

Для цитирования: Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Потихонова Н.А. и др. Злокачественные лимфолиферативные заболевания с анемией: изменение качества жизни пациентов на фоне переливаний донорских эритроцитов и применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):368–378.

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-368-378

Conclusion. Therefore, RBCsT and EPO therapy may significantly increase the Hb levels and improve QoL. However, the QoL of LPD patients on EPO proved to be better than that after RBCsT, because it had been possible to achieve normal and stable Hb levels.

Keywords: anemia, malignant lymphoproliferative disorders, erythropoietin, recombinant erythropoietin, donor's red blood cells, red blood cell transfusions, quality of life, FACT-An questionnaire, «Anemia» scale.

Received: May 13, 2015

Accepted: October 12, 2015

For correspondence: Stanislav Semenovich Bessmel'tsev, DSci, Professor, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: +7(812)717-58-57; e-mail: RNIHT@mail.ru

For citation: Bessmel'tsev SS, Romanenko NA, Potikhonova NA, et al. Malignant Lymphoproliferative Disorders with Anemia: Changes of Quality of Life in Patients Treated with Donor Red Blood Cell Transfusions and Recombinant Erythropoietin. Clinical oncohematology. 2015;8(4):368–378. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-368-378

ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленных проявлений, характерных для больных со злокачественными лимфолиферативными заболеваниями (ЛЛЗ), симптомы анемии нередко занимают ведущее значение. Уже при постановке диагноза анемия выявляется у 22–56 % пациентов с ЛЛЗ, а на фоне применения противоопухолевой терапии частота ее возрастает до 70 % [1, 2]. Так, при лимфоме Ходжкина анемия наблюдается у 22 % больных, а на фоне химиотерапии (ХТ) — у 54,5 %, при различных вариантах индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) — у 34,9 и 73,7 %, при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) — у 30,1 и 72,9 %, при множественной миеломе (ММ) — у 56 и 77,4 % соответственно [3, 4]. По мнению некоторых исследователей [5, 6], наличие анемии связано с неблагоприятным прогнозом основного заболевания, т. к. снижаются показатели общей выживаемости. Например, при НХЛ анемия выступает в качестве предиктора неудовлетворительного прогноза, указывающего на необходимость начала ХТ или смены линии противоопухолевого лечения [6].

Анемия при ЛЛЗ развивается вследствие влияния многих факторов, а именно:

- вытеснение кроветворных клеток костного мозга (КМ), в частности эритроидных элементов, и замещение их опухолевыми клетками [7];
- гемолиз эритроцитов со значительным уменьшением продолжительности их жизни [8–10];
- подавление эритроидного ростка провоспалительными цитокинами [11–14];
- снижение продукции эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) и/или уменьшение экспрессии рецепторов эритропоэтина [12, 15–17];

- развитие функционального дефицита железа вследствие повышения продукции гепсидина [18–21];
- усиление свободнорадикального окисления фосфолипидов клеточных мембран во время проведения ХТ [10, 22, 23].

Среди перечисленных факторов определяющее значение в развитии анемии при ЛЛЗ, по-видимому, имеет опухолевая инфильтрация КМ, снижение продукции ЭЭ и чувствительности клеток эритрона к стимулирующему действию эритропоэтина, супрессивный эффект провоспалительных цитокинов, оказывающих влияние в т. ч. и на развитие функционального дефицита железа в организме.

Известно, что у больных ХЛЛ уже при первичной диагностике, а при других вариантах лимфом — на поздних стадиях заболевания может наблюдаться тотальная опухолевая инфильтрация КМ. При морфологическом исследовании КМ отмечается резкое уменьшение содержания клеток всех трех ростков гемопоэза, что проявляется гранулоцитопенией, тромбоцитопенией и тяжелой анемией [7]. В таких ситуациях показана противоопухолевая терапия, что позволяет уменьшить объем опухолевой массы и, в случае эффективности лечения, ведет к восстановлению гемопоэза. При этом на период ХТ при низком уровне гемоглобина эффективным средством коррекции анемии будет лишь переливание донорских эритроцитов [24].

Другим фактором, способствующим развитию анемии, является снижение продукции ЭЭ, что зачастую наблюдается при НХЛ, ММ. Определенный вклад вносит хроническая почечная недостаточность, которая встречается при ММ, лимфоцитарной лимфоме, реже — при других вариантах ЛЛЗ. У таких пациентов

уровень ЭЭ существенно понижен [25]. Токсический эффект химиопрепаратов, особенно в высоких дозах, также может приводить к нарушению продукции ЭЭ и развитию анемии, что часто наблюдается при аллогенной трансплантации КМ и периферических гемопоэтических стволовых клеток [17].

Однако у больных ЛПЗ может наблюдаться и противоположная картина: в сыворотке пациентов на фоне анемии выявляется нормальная или несколько повышенная концентрация ЭЭ (по сравнению со здоровыми лицами), что обусловлено компенсаторным механизмом повышения синтеза собственного эритропоэтина в ответ на гипоксию почек. Так, в своей работе В. Нап и соавт. показали, что при ЛПЗ у пациентов с анемией уровень ЭЭ в сыворотке был существенно выше, чем у здоровых доноров ($97,8 \pm 183,9$ vs $27,8 \pm 85,4$ МЕ/л соответственно; $p < 0,01$). По мнению авторов, повышение продукции ЭЭ свидетельствует о компенсаторном ответе организма на анемию [26]. Однако такого уровня эритропоэтина недостаточно для компенсации анемии у данной категории больных. Кроме того, у пациентов с ЛПЗ под воздействием как активности опухоли, так и химиопрепаратов может снижаться чувствительность клеток эритрона к эритропоэтину. Данную гипотезу выдвинули О.А. Tsonga и соавт., наблюдавшие у больных ХЛЛ нормальный или повышенный уровень ЭЭ, но при этом была обнаружена низкая чувствительность клеток эритроидного ростка КМ к эритропоэтину [7]. Это предположение подтвердили А.С. Лямкина и соавт., показавшие в своей работе снижение экспрессии рецепторов эритропоэтина у $1/4$ пациентов с ЛПЗ [15].

Среди факторов, снижающих чувствительность рецепторов эритропоэтина на предшественниках эритропоэза, выделяют цитокины воспаления. Известно, что в результате взаимодействия иммунной системы (прежде всего макрофагов) с опухолью клетки иммунной системы продуцируют различные провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6), факторы некроза опухолей (ФНО- α , ФНО- β), интерферон- γ (ИФН- γ) и др. Эти цитокины играют важную роль в иммунном ответе организма на опухоль и воспаление. Увеличение продукции цитокинов в крови онкологических больных приводит не только к противоопухолевому действию, но и к ряду негативных эффектов. Путем воздействия на ранние предшественники эритропоэза (БОЕ-Э, КОЕ-Э) угнетаются клетки эритрона, снижается экспрессия гена эритропоэтина в почечной ткани, нарушается регуляция обмена железа за счет увеличения уровня гепсидина. Кроме того, цитокины могут вызывать даже депрессию, что существенно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов [4, 12, 18, 27–29]. ИЛ-1 β и ФНО- α стимулируют продукцию ИФН- γ , который подавляет выработку ИЛ-6. Снижение концентрации ИЛ-6, являющегося синергистом эритропоэтина, приводит к развитию анемии [30, 31]. В то же время ИЛ-6 оказывает регуляторное действие на уровень гепсидина у пациентов с ЛПЗ. С увеличением уровня ИЛ-6 повышается концентрация гепсидина в крови, что приводит к функциональному дефициту железа и развитию анемии [31]. ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α стимулируют продукцию клетками печени ферритина (белка острой фазы воспаления), что способствует уменьшению содержания железа в плазме за счет присоединения его к ферритину и приводит к функциональному дефициту железа в

организме. Под действием ИФН- γ снижается экспрессия мРНК транспортного белка ферропортина, что нарушает кинетику железа из энтероцитов и клеток-депо в плазму [12, 20, 32–35]. Выявлено и отрицательное влияние ФНО- α на дифференцировку эритроидных предшественников за счет вовлечения сигнального пути p38 MAPK и изменения баланса в соотношении GATA-1/GATA-2 в сторону повышения GATA-2, что также в конечном итоге приводит к анемии [36].

Основным методом коррекции анемии у больных ЛПЗ являются трансфузии эритроцитов (ТЭ). С помощью переливаний донорских эритроцитов за короткий период (1–3 дня) достигается стабилизация состояния больного благодаря повышению уровня гемоглобина и гематокрита до безопасных значений ($Hb \geq 80$ г/л и $Ht \geq 25$ %). Однако при гемотрансфузиях могут развиваться осложнения в виде аллоиммунизации, иммуносупрессии, трансмиссивных инфекций (гепатиты В, С, D, ВИЧ 1-го и 2-го типов и др.), гемосидероза внутренних органов, тромбозов сосудов, а также других острых и отсроченных посттрансфузионных реакций [37–46].

С учетом риска приведенных выше осложнений ТЭ в последние годы принята ограничительная тактика к гемотрансфузиям [40, 47]. Однако у пожилых пациентов с ЛПЗ нередко выявляется сердечная, легочная недостаточность, поэтому даже умеренное снижение уровня гемоглобина существенно ухудшает общее состояние и КЖ. Состояние усугубляется на фоне проведения противоопухолевой терапии. У пожилых больных показания к ТЭ более широкие, т. к. уровень гемоглобина 80 г/л не позволяет обеспечить им удовлетворительное КЖ. Необходимо дифференцированный подход к назначению ТЭ. Решая вопрос о переливании донорских эритроцитов, следует учитывать возраст, тяжесть анемии, пол, наличие сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, прогноз течения опухолевого процесса, вариант ХТ и ожидаемый период постцитостатической цитопении. Следовательно, решение вопроса о необходимости назначения ТЭ определяется не только показателями гемограммы (уровнем гемоглобина и гематокрита), но и конкретной клинической ситуацией. Определенную помощь в целесообразности ТЭ может оказать и оценка КЖ больного [48].

Альтернативным и дополнительным методом коррекции анемии у больных ЛПЗ является использование препаратов рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО). Эти препараты дают возможность уменьшить объем ТЭ, повысить уровень гемоглобина и гематокрита до нормальных значений и тем самым улучшить КЖ пациента. Препараты ЭПО позволяют предотвратить прогрессирование анемии, особенно на фоне цитостатической терапии, до той степени, при которой необходимость в переливаниях донорских эритроцитов отпадает. Использование ЭПО является патогенетическим методом коррекции анемии у больных ЛПЗ, т. к. у этой категории пациентов часто имеет место недостаточная продукция ЭЭ, а эффект от назначения препаратов ЭПО более длительный, чем от заместительных ТЭ [17, 32, 49].

Препараты ЭПО назначают в основном при умеренной или выраженной степени тяжести анемии [50, 51]. При тяжелой степени анемии ЭПО могут применяться после или параллельно с ТЭ. Эффективность терапии препаратами ЭПО у пациентов с ЛПЗ не зависит от тяжести анемии (исходного уровня гемоглобина и гема-

токрита) и составляет 60–70 %, а при использовании пролонгированных форм препарата достигает 89 % [16, 52, 53]. Частота ответа на лечение препаратами ЭПО зависит от исходного уровня ЭЭ, количества ретикулоцитов и концентрации некоторых провоспалительных цитокинов в крови (например, ФНО- α), нозологической формы заболевания [1, 11, 16, 49, 52, 54].

Важным моментом является то, что препараты ЭПО путем повышения уровня гемоглобина и гематокрита существенно улучшают КЖ пациентов с анемией, влияя на различные сферы, включая повседневную жизнь, физическое благополучие и др. [55, 56]. Однако до сих пор изучению динамики КЖ у больных ЛПЗ с анемией на фоне переливаний донорских эритроцитов и назначения препаратов ЭПО не уделялось достаточного внимания.

Цель исследования — оценить КЖ пациентов со злокачественными ЛПЗ и анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов и препаратов рекомбинантного ЭПО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование КЖ у 131 пациента со злокачественными ЛПЗ с анемией. Возраст пациентов колебался от 24 до 85 лет (медиана 67 лет). Все пациенты находились на лечении в гематологической клинике в период с 2009 по 2014 г. Было выделено две группы больных.

В 1-ю группу включено 54 пациента, у 34 из которых установлена ММ II–III стадии по В.С.М. Durie и S.E. Salmon, у 8 — НХЛ III–IV стадии по Ann-Arbor (фолликулярная, из клеток маргинальной зоны, лимфоплазмочитарная, из клеток зоны мантии, диффузная В-крупноклеточная), у 12 — хронический лимфолейкоз стадии С по J. Binet. Все пациенты предъявляли жалобы на слабость, головокружение, одышку при ходьбе, головную боль, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение, снижение работоспособности. В крови количество эритроцитов составило $2,2 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина — $70,0 \pm 1,6$ г/л, гематокрит — $20,5 \pm 0,6$ %.

Больные этой группы с целью коррекции анемии получали переливание донорских эритроцитов. Показаниями для ТЭ у лиц молодого возраста ($n = 41$) были наличие симптомов анемии (слабость, головокружение, одышка при ходьбе, головная боль, мелькание «мушек» перед глазами, сердцебиение, снижение работоспособности, бледность кожных покровов) и уровень гемоглобина 80 г/л и менее. У больных пожилого возраста (> 65 лет) и/или пациентов с наличием сердечной, легочной патологии ($n = 13$) донорские эритроциты переливали при уровне гемоглобина не более 95 г/л. Прекращали ТЭ при повышении уровня гемоглобина до 80–100 г/л: у больных молодого возраста до 80 г/л и более, у пожилых или при наличии сердечной/легочной недостаточности до 95–100 г/л и более.

Во 2-ю группу включено 77 пациентов: 49 — с ММ II–III стадии, 12 — с НХЛ III–IV стадии (фолликулярная, из клеток маргинальной зоны, лимфоплазмочитарная, из клеток зоны мантии, диффузная В-крупноклеточная, В-клеточная без дополнительного уточнения) и 16 — ХЛЛ стадии С. Больные этой группы предъявляли жалобы на слабость, головокружение, сердцебиение,

одышку при подъеме по лестнице на 1 этаж, снижение работоспособности. В крови количество эритроцитов составило $2,9 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, уровень гемоглобина — $88,4 \pm 1,4$ г/л, гематокрит — $26,6 \pm 0,7$ %.

Пациентам этой группы для коррекции анемии назначались подкожно препараты рекомбинантного ЭПО: эпоэтин α — по 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю или по 40 000 МЕ 1 раз в неделю ($n = 33$); эпоэтин β — по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю или по 30 000 МЕ 1 раз в неделю ($n = 24$); дарбэпоэтин α — 6,75 мкг/кг (500 мкг) 1 раз в 3 нед. ($n = 20$). Все пациенты до назначения препаратов ЭПО получили не менее 2–3 циклов противоопухолевой терапии с целью редуцировать опухолевую массу. Исходный уровень гемоглобина составлял менее 100 г/л. Целевой уровень гемоглобина, при котором прекращали лечение препаратами ЭПО, — 120 г/л. Длительность корригирующей терапии ЭПО колебалась от 4 до 20 нед. (в среднем $9,0 \pm 3,7$ нед.) и зависела от исходного уровня гемоглобина и эффективности терапии. Если в течение 2 мес. уровень гемоглобина не повышался на 10 г/л и более, а клиническая симптоматика анемии сохранялась, терапию прекращали, расценив как отсутствие ответа на лечение препаратами ЭПО. Положительным ответом на терапию препаратами ЭПО считали уменьшение выраженности симптомов анемии, увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л, а также достижение целевого уровня гемоглобина без ТЭ.

Назначение ТЭ и препаратов рекомбинантного ЭПО проводили согласно разработанному нами алгоритму (рис. 1).

Для оценки КЖ больных использовали стандартный опросник FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia scale — шкала функциональной оценки терапии рака у больных с анемией; 4-я версия), который позволяет исследовать пять разделов повседневной жизни пациента, страдающего онкологическим заболеванием с анемией (табл. 1–4) [55, 57–59]. Полная 4-я версия опросника FACT-An состоит из: а) модуля «Общий» — FACT-G (General), включающего подразделы «Физическое благополучие», «Социальное/семейное благополучие», «Эмоциональное благополучие» и «Благополучие в повседневной жизни», которые представлены 27 утверждениями (см. табл. 1–4); б) модуля «Анемия» (FACT-An «Anemia»), позволяющего оценить симптоматику анемии (табл. 5) [55, 57–60].

Больным предлагалось оценить свое состояние по 5-балльной системе, ответив на список утверждений, которые, по их мнению, являются существенными и отражают их ситуацию в течение последних 1–3 дней. Понятию полного отсутствия данного утверждения («совсем нет») соответствовало 0 баллов, а «очень сильно» — 4 балла. Больные должны были ответить о своем самочувствии самостоятельно. Опросник заполнялся пациентами не менее чем в 2 временных точках (за 1–2 дня до начала корригирующего лечения и на следующий день или через 1–2 дня после его окончания).

Учитывая, что КЖ является интегральным показателем, его оценивали по сумме баллов каждого из подразделов. Однако, проводя сравнительный анализ каждой из шкал, мы брали в расчет, что утверждение № 2 в шкале «Эмоциональное благополучие» и утверждения № 7, 9, 16 и 17 в шкале «Анемия» имели прямое значение баллов (чем выше балл, тем лучше КЖ), в то время как основная

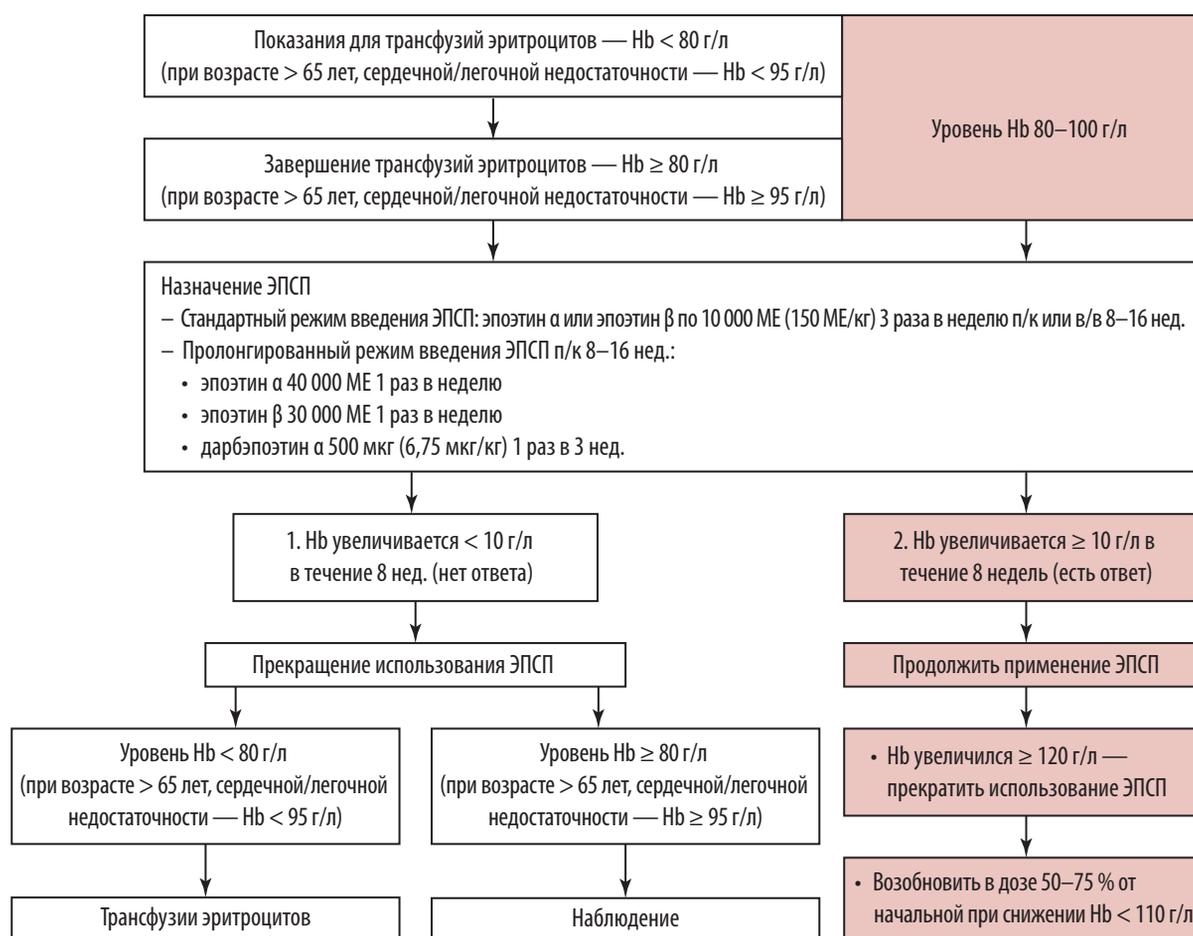


Рис. 1. Алгоритм коррекции анемии у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями с использованием трансфузий эритроцитов и препаратов рекомбинантного эритропоэтина ЭПСП — эритропоэстимулирующие препараты.

Fig. 1. Algorithm of management of anemia in patients with malignant lymphoproliferative disorders using RBC transfusions and recombinant erythropoietin agents ЭПСП — erythropoiesis-stimulating agents.

Таблица 1. Модуль FACT-G — шкала «Физическое благополучие»

№	Утверждение	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я испытываю недостаток энергии	0	1	2	3	4
2	Я испытываю тошноту	0	1	2	3	4
3	Из-за моего физического состояния мне трудно ухаживать за моей семьей	0	1	2	3	4
4	У меня бывает боль	0	1	2	3	4
5	Меня беспокоят побочные эффекты лечения	0	1	2	3	4
6	Я чувствую себя больным	0	1	2	3	4
7	Я вынужден проводить время в постели	0	1	2	3	4

Таблица 2. Модуль FACT-G — шкала «Социальное/семейное благополучие»

№	Утверждение	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я чувствую близость с друзьями	0	1	2	3	4
2	Моя семья оказывает мне моральную поддержку	0	1	2	3	4
3	Я получаю поддержку от друзей	0	1	2	3	4
4	Моя семья смирилась с моей болезнью	0	1	2	3	4
5	Я удовлетворен тем, как обсуждается моя болезнь в семье	0	1	2	3	4
6	Я чувствую близость с человеком, который является для меня главной опорой	0	1	2	3	4
7	Я удовлетворен своей половой жизнью	0	1	2	3	4

Таблица 3. Модуль FACT-G — шкала «Эмоциональное благополучие»

№	Утверждение	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я чувствую грусть	0	1	2	3	4
2	Я удовлетворен тем, как я справляюсь со своей болезнью	0	1	2	3	4
3	Я теряю надежду, что смогу преодолеть свою болезнь	0	1	2	3	4
4	Я нервничаю	0	1	2	3	4
5	Меня беспокоит мысль о смерти	0	1	2	3	4
6	Я беспокоюсь, что мое состояние ухудшится	0	1	2	3	4

Таблица 4. Модуль FACT-G — шкала «Благополучие в повседневной жизни»

№	Утверждение	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я способен на работу (включая работу по дому)	0	1	2	3	4
2	Моя работа (включая работу по дому) приносит мне удовлетворение	0	1	2	3	4
3	Я способен радоваться жизни	0	1	2	3	4
4	Я смирился с фактом моей болезни	0	1	2	3	4
5	Я хорошо сплю	0	1	2	3	4
6	Я получаю удовольствие от своих обычных развлечений	0	1	2	3	4
7	Я удовлетворен качеством моей жизни в данный момент	0	1	2	3	4

Таблица 5. Модуль FACT-An — шкала «Анемия»

№	Утверждение	Совсем нет	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1	Я чувствую себя утомленным	0	1	2	3	4
2	Я чувствую слабость во всем теле	0	1	2	3	4
3	Я чувствую себя вялым	0	1	2	3	4
4	Я чувствую себя усталым	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 бывает головная боль	0	1	2	3	4
13	У меня бывает одышка	0	1	2	3	4
14	У меня бывает боль в груди	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 бы	0	1	2	3	4
20	Из-за усталости я вынужден меньше общаться с людьми	0	1	2	3	4

масса утверждений обратно коррелировала с оценкой (чем выше балл, тем ниже КЖ). По этой причине данные утверждения пересчитывались по формуле: $n_p = 4 - n_i$, где n_p — расчетное значение (в баллах), n_i — исходное значение (в баллах), полученное в ходе заполнения анкеты.

Статистическую обработку данных и построение графиков проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2003 и STATISTICA 7.0 для Windows 2007. Выборки проверялись на нормальное распределение, принимаемое при величине $p > 0,2$. Вычисляли медиану (Me), среднее значение (M), стандартную ошибку (SE), 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные 1-й группы для коррекции анемии получили 1–9 доз донорских эритроцитов (медиана 3 дозы). В результате ТЭ уровень гемоглобина с $70,0 \pm 1,6$ г/л

(диапазон 40–92 г/л) повысился до $93,1 \pm 1,2$ г/л (диапазон 80–102 г/л; $p < 0,0001$). Одновременно отмечено увеличение количества эритроцитов и уровня гематокрита (табл. 6). Однако 31 (57 %) из 54 больных в последующем потребовались повторные переливания эритроцитов (сохранялась зависимость от ТЭ) в связи с рецидивом анемии.

При исследовании КЖ с помощью модуля FACT-G выявлена положительная динамика. Существенное уменьшение интенсивности субъективной симптоматики (рис. 2) отмечено в шкалах «Физическое благополучие» ($n = 54$) с $12,9 \pm 0,7$ (95% ДИ 11,4–14,3) до $11,0 \pm 0,8$ балла (95% ДИ 9,4–12,6; $p < 0,001$), «Эмоциональное благополучие» ($n = 54$) с $9,2 \pm 0,7$ (95% ДИ 7,9–10,6) до $8,0 \pm 0,7$ балла (95% ДИ 9,4–12,6; $p < 0,05$), «Благополучие в повседневной жизни» ($n = 54$) с $9,6 \pm 0,7$ (95% ДИ 8,4–10,9) до $11,0 \pm 0,6$ балла (95% ДИ 9,8–12,2; $p < 0,02$). В то же время не выявлено изменений в шкале «Социальное/семейное благополучие» ($n = 54$): $13,4 \pm 0,6$ (95% ДИ 12,2–14,6) vs $13,6 \pm 0,5$ балла (95% ДИ 12,5–14,8; $p = 0,606$).

Таблица 6. Динамика показателей красной крови у больных ЛПЗ на фоне коррекции анемии с помощью трансфузий эритроцитов и препаратов эритропоэтина

Показатель	Трансфузии эритроцитов (n = 54)		Препараты эритропоэтина (n = 53)	
	Исходно	После	Исходно	После
Медиана (диапазон) числа эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	$2,2 \pm 0,1$ (1,3–3,1)	$3,2 \pm 0,1$ (2,3–4,2)	$2,9 \pm 0,1$ (1,9–3,6)	$4,0 \pm 0,1$ (2,6–5,2)
Медиана (диапазон) уровня гемоглобина, г/л	$70,0 \pm 1,6$ (40–92)	$93,1 \pm 1,2$ (80–102)	$88,4 \pm 1,4$ (66–103)	$123,1 \pm 2,4$ (96–157)
Медиана (диапазон) уровня гематокрита, %	$20,5 \pm 0,6$ (10,5–27,9)	$28,7 \pm 0,5$ (22,4–36,7)	$26,6 \pm 0,7$ (19,4–32,1)	$37,6 \pm 0,6$ (28,4–46,2)

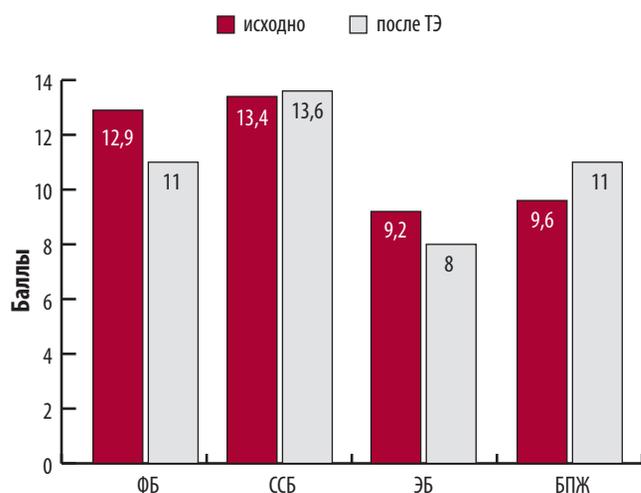


Рис. 2. Динамика качества жизни (FACT-G) на фоне трансфузий эритроцитов у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями с анемией
БПЖ — благополучие в повседневной жизни; ССБ — социальное/семейное благополучие; ТЭ — трансфузии эритроцитов; ФБ — физическое благополучие; ЭБ — эмоциональное благополучие.

Fig. 2. QoL parameters dynamics (FAT-G) on the background of red blood transfusions in anemic patients with malignant lymphoproliferative disorders

БПЖ — functional well-being; ССБ — social/family well-being; ТЭ — RBC transfusions; ФБ — physical well-being; ЭБ — emotional well-being.

Во 2-й группе больных, получавших препараты ЭПО, в целом уровень гемоглобина повысился на 28 г/л (с 91 до 119 г/л; $p < 0,0001$; $n = 77$). Положительный ответ констатирован у 53 (68,8 %) из 77 больных. Уровень гемоглобина увеличился с $88,4 \pm 1,4$ до $123,1 \pm 2,4$ г/л ($p < 0,0001$). Одновременно выявлено значительное повышение числа эритроцитов и уровня гематокрита (см. табл. 6). У 14 (18,2 %) других больных уровень гемоглобина составил 110–119 г/л.

Необходимо отметить, что в эту группу также включены 23 пациента, которым ТЭ выполнялись параллельно с назначением препаратов ЭПО. Уровень гемоглобина у этих больных перед ТЭ в среднем составлял $69,2 \pm 3,2$ г/л (диапазон 37–89 г/л), гематокрит — $21,6 \pm 1,2$ % (диапазон 11,0–31,8 %). Число ТЭ, предшествовавших назначению ЭПО, составило 2–17 (медиана 4). Уровень гемоглобина после ТЭ у этих пациентов повысился до 79–100 г/л. После назначения препаратов ЭПО трансфузионная зависимость от эритроцитов сохранялась лишь у 7 (29,2 %) из 24 пациентов, что существенно меньше, чем в 1-й группе больных, получавших только ТЭ (29,2 vs 57,4 %; $p = 0,04$).

При анализе КЖ у этих пациентов с помощью модуля FACT-G получена значимая положительная динамика лишь в шкале «Физическое благополучие» с $11,6 \pm 0,7$ (95% ДИ 10,1–13,0) до $9,6 \pm 0,7$ балла (95% ДИ 8,2–11,0; $p = 0,012$; $n = 53$). В то же время в подразделах «Социальное/семейное благополучие» ($13,3 \pm 0,5$ балла, 95% ДИ 12,3–14,3 vs $14,5 \pm 0,6$ балла, 95% ДИ 13,4–15,7; $p = 0,130$), «Эмоциональное благополучие» ($8,3 \pm 0,6$ балла, 95% ДИ 7,2–9,4 vs $7,5 \pm 0,6$ балла, 95% ДИ 6,3–8,6; $p = 0,365$), «Благополучие в повседневной жизни» ($11,4 \pm 0,6$ балла, 95% ДИ 10,2–12,6 vs $11,2 \pm 0,6$ балла, 95% ДИ 10,0–12,3; $p = 0,644$) существенного изменения КЖ не выявлено (рис. 3).

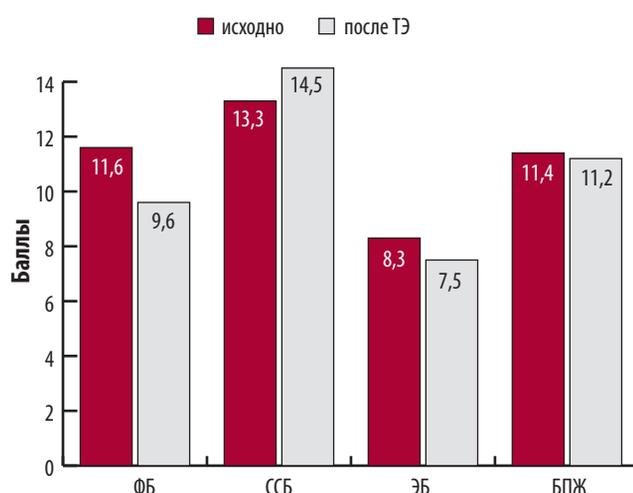


Рис. 3. Динамика качества жизни (FACT-G) на фоне терапии препаратами эритропоэтина у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями с анемией
БПЖ — благополучие в повседневной жизни; ССБ — социальное/семейное благополучие; ТЭ — трансфузии эритроцитов; ФБ — физическое благополучие; ЭБ — эмоциональное благополучие.

Fig. 3. QoL parameters dynamics (FAT-G) on the background of administration of erythropoietin agents in anemic patients with malignant lymphoproliferative disorders

БПЖ — functional well-being; ССБ — social/family well-being; ТЭ — RBC transfusions; ФБ — physical well-being; ЭБ — emotional well-being.

При анализе шкалы «Анемия» в обеих группах больных выявлена положительная динамика (рис. 4). В 1-й группе пациентов симптомы анемии уменьшались с $41,1 \pm 2,0$ (95% ДИ 37,1–45,0) до $34,2 \pm 2,1$ балла (95% ДИ 30,0–38,3; $p < 0,001$), во 2-й группе (у пациентов с положительным ответом на ЭПО) — с $34,5 \pm 1,7$ (95% ДИ 31,1–37,9) до $30,1 \pm 1,6$ балла (95% ДИ 26,9–33,2; $p < 0,001$; $n = 53$).

Сравнительная характеристика КЖ пациентов обеих групп представлена в табл. 7.

При детальном исследовании каждого пункта КЖ шкалы «Анемия» (исходно и после коррекции анемического синдрома) статистически значимые изменения у пациентов, получавших переливания донорских эритроцитов, выявлены в утверждениях № 1–6, 10–13 и 15 (рис. 5).

У больных, получавших препараты ЭПО, существенные изменения отмечались в утверждениях № 1–6, 13 и 14 (рис. 6). Кроме того, из данных, представленных на рис. 5 и 6, видно, что в процессе коррекции анемии с помощью ТЭ происходит улучшение КЖ практически по тем же утверждениям, что и при назначении ЭПО. Однако конечные значения утверждений ниже, следовательно, КЖ пациентов на фоне терапии ЭПО достигает более высокого уровня.

Таким образом, при коррекции анемии с помощью ТЭ повышение концентрации гемоглобина достигло $93,1 \pm 1,2$ г/л, в то время как у пациентов, получавших ЭПО, — $123,1 \pm 2,4$ г/л ($p < 0,01$), что обусловлено различным целевым уровнем гемоглобина. Так, для пациентов, получавших ТЭ, он составлял 80–100 г/л, а для больных, получавших препараты ЭПО, — 120 г/л. Соответственно, и КЖ больных в этих группах было различным. Так, в шкале «Физическое благополучие»

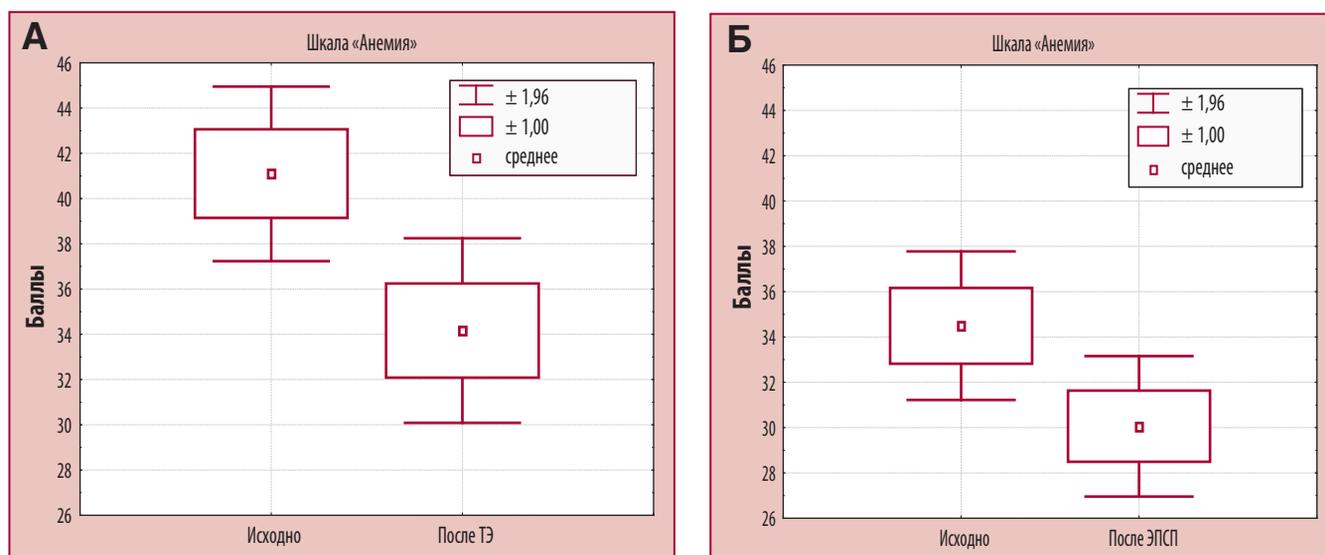


Рис. 4. Динамика качества жизни по шкале «Анемия» (в баллах $M \pm SE$; 95% ДИ) у пациентов, получавших трансфузии эритроцитов (А) и препараты эритропоэтина (Б)
ТЭ — трансфузии эритроцитов; ЭПСП — эритропоэзстимулирующие препараты.

Fig. 4. QoL dynamics according to the «Anemia» scale (scores $M \pm SE$; 95% CI) in patients receiving RBC transfusions (А) and erythropoietin agents (Б)
ТЭ — RBC transfusion; ЭПСП — erythropoiesis-stimulating agents.

Таблица 7. Показатели качества жизни пациентов с анемией исходно и после трансфузий эритроцитов или терапии эритропоэтинами

Шкала качества жизни	Трансфузии эритроцитов ($n = 54$)		Терапия препаратами эритропоэтина ($n = 53$)	
	Исходно, баллы	После ТЭ, баллы	Исходно, баллы	После ЭПО, баллы
«Физическое благополучие»	$12,9 \pm 0,7$	$11,0 \pm 0,8^*$	$11,6 \pm 0,7$	$9,6 \pm 0,7^*$
«Эмоциональное благополучие»	$9,2 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,7^*$	$8,3 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,6$
«Социальное/семейное благополучие»	$13,4 \pm 0,6$	$13,6 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,5$	$14,5 \pm 0,6$
«Благополучие в повседневной жизни»	$9,6 \pm 0,7$	$11,0 \pm 0,6^*$	$11,4 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,6$
«Анемия»	$41,1 \pm 2,0$	$34,2 \pm 2,1^*$	$34,5 \pm 1,7$	$30,1 \pm 1,6^*$

* Различия статистически значимые ($p < 0,05$) между исходным и после ТЭ или терапии препаратами ЭПО.

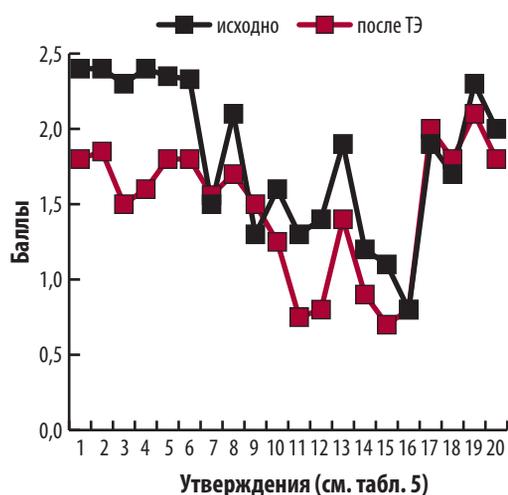


Рис. 5. Изменение качества жизни (шкала «Анемия») на фоне трансфузий эритроцитов (ТЭ)

Fig. 5. Changes in the quality of life («Anemia» scale) on the background of RBC transfusions (ТЭ)

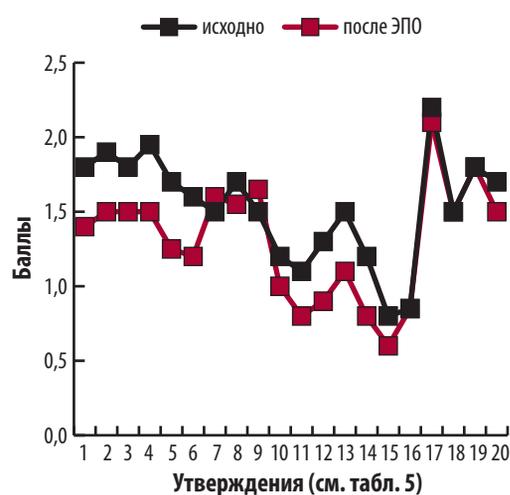


Рис. 6. Изменение качества жизни (шкала «Анемия») на фоне терапии эритропоэтинами (ЭПО)

Fig. 6. Changes in the quality of life («Anemia» scale) on the background of administration of erythropoietin (ЭПО)

у пациентов, получавших ТЭ, уровень КЖ составил $11,0 \pm 0,8$ балла, а в группе препаратов ЭПО — $9,6 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$). Аналогичные показатели КЖ и в шкале «Анемия» — $34,2 \pm 2,1$ и $30,1 \pm 1,6$ балла

($p < 0,05$) соответственно. Поскольку пациенты, получавшие ТЭ, исходно имели более выраженную анемию, а целевой уровень гемоглобина для них был ниже, чем у пациентов, получавших препараты ЭПО, следовательно,

и КЖ у них было хуже. В то же время при сравнении КЖ пациентов 1-й группы после переливаний эритроцитов и больных 2-й группы до назначения препаратов ЭПО уровень КЖ в обеих группах был практически одинаковым: в шкале «Физическое благополучие» он составлял $11,0 \pm 0,8$ и $11,6 \pm 0,7$ балла ($p > 0,9$); в шкале «Анемия» — $34,2 \pm 2,1$ и $34,5 \pm 1,7$ балла ($p > 0,9$). Следовательно, ЭПО являются не столько альтернативным вариантом коррекции анемии по отношению к ТЭ, сколько дополнительным методом лечения анемического синдрома (см. рис. 4 и табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемический синдром, который нередко возникает у больных ЛПЗ, оказывает негативное влияние на результаты лечения, снижает общую выживаемость и ухудшает КЖ [2, 5, 6]. Для коррекции анемии используют переливания донорских эритроцитов и препараты рекомбинантного ЭПО. ТЭ назначают в основном при уровне гемоглобина менее 80 г/л; они позволяют в короткий срок улучшить самочувствие больного и стабилизировать его состояние. Однако гемотрансфузии несут риск развития реакций и осложнений в виде заражения трансмиссивными инфекциями (вирусные гепатиты В, С, D, ВИЧ-1, ВИЧ-2), возникновения гемолитических реакций, развития гемосидероза внутренних органов, что является ограничительным барьером для применения их у пациентов с уровнем гемоглобина 90–100 г/л [37, 40, 47, 48, 51, 61–64].

Другим подходом к лечению анемического синдрома, прежде всего у больных со злокачественными ЛПЗ, является назначение препаратов рекомбинантного ЭПО. Показанием к их применению служит анемия с уровнем гемоглобина до 100 г/л. Терапия препаратами рекомбинантного ЭПО позволяет уменьшить зависимость от переливаний донорских эритроцитов и тем самым снизить риск целого ряда неблагоприятных реакций и осложнений [2, 51]. Следует отметить, что как на фоне ТЭ, так и при применении ЭПО улучшается КЖ больных [55, 60]. Между тем в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные мониторингу КЖ больных ЛПЗ с анемией на фоне переливаний донорских эритроцитов и терапии ЭПО, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Для этого пациенты со злокачественными ЛПЗ были включены в две группы в зависимости от методов коррекции анемии. Пациенты с более тяжелой анемией составили 1-ю группу. Для коррекции анемического синдрома пациентам 1-й группы выполняли переливания донорских эритроцитов. В ходе ТЭ концентрация гемоглобина с $70,0 \pm 1,6$ г/л увеличилась до $93,1 \pm 1,2$ г/л. У больных улучшалось самочувствие, уменьшалась выраженность симптомов анемии, улучшалось КЖ. При анализе КЖ с помощью опросников FACT-G и FACT-Ап после ТЭ выявлено существенное улучшение в таких шкалах, как «Физическое благополучие», «Эмоциональное благополучие», «Благополучие в повседневной жизни», а также в шкале «Анемия». Однако в последующем трансфузионная зависимость от переливаний эритроцитов сохранялась у 57,4 % пациентов 1-й группы.

Во 2-ю группу включены пациенты преимущественно с умеренной степенью тяжести анемии, у которых на-

блюдались клинические симптомы в виде слабости, головокружения, головной боли, сердцебиения, одышки при ходьбе, снижения работоспособности. Были назначены препараты рекомбинантного ЭПО. Положительный ответ констатирован у 68,8 % больных, из которых целевой уровень гемоглобина (≥ 120 г/л) достигнут у 50,6 %, а у 18,2 % отмечалось уменьшение жалоб и повышение гемоглобина до 110 г/л. У этих больных существенное улучшение КЖ выявлено в шкалах «Физическое благополучие» и «Анемия». При этом зависимость от переливаний эритроцитов сохранялась у 29,2 % пациентов.

Детальный анализ каждого утверждения модуля «Анемия» позволил сравнить КЖ до и после коррекции анемии с помощью ТЭ и препаратов ЭПО, продемонстрировав положительную динамику в аналогичных утверждениях в обеих группах. Однако при сравнительной оценке двух групп выявлено, что больные, получавшие ТЭ, исходно имели более выраженную степень тяжести анемии по сравнению с пациентами, получавшими ЭПО (уровень гемоглобина $70,0 \pm 1,6$ и $88,4 \pm 1,4$ соответственно). В группе ТЭ КЖ было также хуже (в шкале «Физическое благополучие» — $12,9 \pm 0,7$ и $11,6 \pm 0,7$ балла соответственно; в шкале «Анемия» — $41,1 \pm 2,0$ и $34,5 \pm 1,7$ балла соответственно).

Таким образом, коррекция анемии как с помощью переливаний донорских эритроцитов, так и с использованием препаратов ЭПО позволяет не только повысить уровень гемоглобина, но и существенно улучшить КЖ больных со злокачественными ЛПЗ. С помощью ЭПО можно добиться лучшего КЖ благодаря достижению более высокого уровня гемоглобина и гематокрита по сравнению с использованием ТЭ, что обусловлено различным целевым уровнем гемоглобина (120 vs 80 – 100 г/л).

Оценка КЖ больного абсолютно необходима при ведении пациентов со злокачественными ЛПЗ и анемией. Полученная информация может служить важным индикатором эффективности различных методов терапии анемического синдрома при разных уровнях гемоглобина и гематокрита. Следует помнить о необходимости изучения КЖ каждого больного в динамике, что может способствовать повышению эффективности оказываемой медицинской помощи пациентам при злокачественных ЛПЗ с анемией.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров.

Административная поддержка: К.М. Абдулкадыров, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с онкогематологическими заболеваниями. Современная онкология. 2010;12(1):70–5.
[Bessmel'tsev SS, Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. Modern approaches to management of anemic patients with oncohematological disorders. *Sovremennaya onkologiya*. 2010;12(1):70–5. (In Russ)]
2. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология. 2011;3:39–49.
[Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. Pathogenetic treatment of anemia using erythropoiesis-stimulating agents in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya*. 2011;3:39–49. (In Russ)]
3. Steurer M, Wagner H, Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116(11–12):367–72. doi: 10.1007/bf03040915.
4. Truong PT, Parhar T, Hart J, et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(5):465–8. doi: 10.1097/joc.0b013e3181b4b147.
5. Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol*. 1998;9:1109–15. doi: 10.1023/a:1008498705032.
6. Samuelsson J. Long-standing resolution of anemia in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphoma patients treated with recombinant human erythropoietin as sole therapy. *Med Oncol*. 2002;19(1):69–72. doi: 10.1385/mo:19:1:69.
7. Tsopra OA, Ziros PG, Lagadinou ED, et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha. *Acta Haematol*. 2009;121(4):187–95. doi: 10.1159/000220331.
8. Eve HE, Rule SA. Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2010;91(2):322–5. doi: 10.1007/s12185-009-0489-9.
9. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1261–8. doi: 10.1080/10428190903026492.
10. Zupanic-Krmek D, Lang N, Jurcic D, et al. Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies. *Acta Clin Croat*. 2011;50(4):495–500.
11. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е. и др. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология. 2010;3:22–8.
[Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Rozanova OE, et al. Effect of TNF-alpha on efficacy of anemia management in patients with lymphoproliferative disorders. *Onkogematologiya*. 2010;3:22–8. (In Russ)]
12. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2012;5(4):296–304.
[Rukavitsyn OA. Urgent problems of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases. *Clinical oncohematology*. 2012;5(4):296–304. (In Russ)]
13. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83–90. doi: 10.1191/0267659105pf793oa.
14. Романенко Н.А., Розанова О.Е., Глазанова Т.В., Абдулкадыров К.М. Role of cytokines in resistance to erythropoiesis stimulating agents treatment of anaemia in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2012;97(1):550–1.
15. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями. Бюллетень СО РАМН. 2013;33(1):54–60.
[Lyamkina AS, Pospelova TI, Obgol'ts YuN, et al. Pathogenesis and modern therapy of anemic syndrome in elderly patients with lymphoproliferative disorders. *Byulleten' SO RAMN*. 2013;33(1):54–60. (In Russ)]
16. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Беркос М.В. и др. Прогностическая значимость ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией. Терапевтический архив. 2013;85(8):81–6.
[Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Berkos MV, et al. Prognostic relevance of several lab test blood parameters on the background of administration of erythropoiesis-stimulating agents in patients with lymphoproliferative disorders. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(8):81–6. (In Russ)]
17. Gaya A, Urbano-Ispizua A, Fernandez-Aviles F, et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(8):880–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.05.008.
18. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.
[Pavlov AD, Morshchakova EF, Rumyantsev AG. *Eritropoez, eritropoetin, zhelezo*. (Erythropoiesis, erythropoietin, iron.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2011. 304 p. (In Russ)]
19. Рукавицын О.А., Павлов А.Д. Анемии. СПб.: Д.-П., 2011. 240 с.
[Rukavitsyn OA, Pavlov AD. *Anemii*. (Anemias.) Saint Petersburg: D.-P. Publ.; 2011. 240 p. (In Russ)]
20. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. Клиническая онкогематология. 2010;3(3):278–83.
[Tsvetaeva NV, Levina AA, Mamukova Yul. *Fundamental principles of iron metabolism regulation*. *Clinical oncohematology*. 2010;3(3):278–83. (In Russ)]
21. Fleming RE, Sly WS. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding. *J Clin Inv*. 2001;108:521–2. doi: 10.1172/jci13739.
22. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах. Гематология и трансфузиология. 2007;52(1):31–7.
[Saraeva NO. *Mechanisms of development of anemia in hemoblastoses*. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2007;52(1):31–7. (In Russ)]
23. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47–95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001.
24. Романенко Н.А. Патогенез и коррекция анемического синдрома у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Современная онкология. 2013;15(1):62–9.
[Romanenko NA. *Pathogenesis and therapy of anemic syndrome in patients with lymphoproliferative disorders*. *Sovremennaya onkologiya*. 2013;15(1):62–9. (In Russ)]
25. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma*. 2003;4(1):23–9. doi: 10.3816/clm.2003.s.005.
26. Han B, Shi YK, Zhu J, et al. Study on serum erythropoietin levels in patients with hematologic malignancies. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2006;27(8):543–5.
27. Зубарева О.У., Клименко В.М. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в раннем возрасте как фактор риска развития нервной и психической патологии. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011;97(10):1048–59.
[Zubareva OU, Klimenko VM. *Increased levels of pro-inflammatory cytokines at an early age as a risk factor of neurological and mental disorders*. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. IM. Sechenova*. 2011;97(10):1048–59. (In Russ)]
28. Клименко В.М., Зубарева О.Е., Краснова И.Н. Роль внутримозговых рецепторов интерлейкина-1 в модуляции гомеостатических реакций организма. *Нейрохимия*. 1995;12(2):16–22.
[Klimenko VM, Zubareva OE, Krasnova IN. *Role of intracerebral interleukin-1 receptors in modulation of homeostatic reactions of body*. *Neirokimiya*. 1995;12(2):16–22. (In Russ)]
29. Wang T, Tu MF, Zhu J. The role of cytokines in lymphoma with anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;21(2):392–5.
30. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли-α, интерферона-γ, интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом. Анемия при лимфомах: научное издание. Новосибирск: НГМУ, 2008. С. 97–114.
[Pospelova TI, Lyamkina AS. *Uroven' tsitokinov (interleikina-1β, faktora nekroza opukholei-α, interferona-γ, interleikina-6) u bol'nykh limfoproliferativnykh zabolevaniyami s anemicheskim sindromom*. *Anemiya pri limfomakh: nauchnoe izdanie*. (Levels of cytokines (interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, interferon-γ, and interleukin-6) in LPD patients with anemic syndrome. *Anemia in lymphomas: scientific publication*.) Novosibirsk: NGMU Publ.; 2008. p. 97–114. (In Russ)]
31. Hohaas S, Massini G, Giachella M, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2538–43. doi: 10.1200/jco.2009.27.6873.
32. Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор литературы). Онкогематология. 2012;3:20–9.
[Romanenko NA. *Pathogenesis and therapy of anemia using recombinant erythropoietin agents in oncohematological patients (literature review)*. *Onkogematologiya*. 2012;3:20–9. (In Russ)]
33. Gans T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102(3):783–90. doi: 10.1182/blood-2003-03-0672.
34. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Inv*. 2004;113:1271–6. doi: 10.1172/jci200420945.
35. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload. *J Biol Hem*. 2001;276:7811–9. doi: 10.1074/jbc.m008923200.
36. Buck I, Morceau F, Cristofanon S, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 down regulation and GATA-2 up regulation. *Biochem Pharmacol*. 2008;76(10):1229–39. doi: 10.1016/j.bcp.2008.08.025.
37. Грицаев С.В., Даваасамбуу Б., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Отбор больных для терапии хелаторами железа. Клиническая онкогематология. 2013;6(2):204–9.
[Gritsaev SV, Davaasambuu B, Romanenko NA, Abdulkadyrov KM. *Selection of patients for treatment with iron chelators*. *Clinical oncohematology*. 2013;6(2):204–9. (In Russ)]
38. Птушкин В.В. Дискуссионные вопросы применения эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. Онкогематология. 2007;2:31–6.

- [Ptushkin VV. Depatable questions of applying erythropoietin in treatment of anemic patients with tumors. *Onkogematologiya*. 2007;2:31–6. (In Russ)]
- 39.** Трансфузиология: национальное руководство. Под ред. А.А. Рагимова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 1184 с.
- [Ragimov AA, ed. *Transfuziologiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Transfusiology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2012. 1184 p. (In Russ)]
- 40.** Романенко Н.А. Коррекция и лечение анемии у больных с гемобластомами эритроцитсодержащими компонентами крови и препаратами рекомбинантного эритропоэтина. *Вестник гематологии*. 2007;3(4):46–54.
- [Romanenko NA. Correction and treatment of anemia in patients with hemoblastoses using RBC-containing blood components and recombinant erythropoietin agents. *Vestnik gematologii*. 2007;3(4):46–54. (In Russ)]
- 41.** Техническое руководство американской ассоциации банков крови. Под ред. Ю.Н. Токарева. Милан: Европейская школа трансфузионной медицины, 2000. 1056 с.
- [Tokarev YuN, ed. *Tekhnicheskoe rukovodstvo amerikanskoi assotsiatsii bankov krvi*. (Technical manual of the American Association of Blood Banks.) Milan: European School of Transfusion Medicine Publ.; 2000. 1056 p. (In Russ)]
- 42.** Aapro MS, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1249–58. doi: 10.1038/bjc.2012.42.
- 43.** Brecher ME, Hay SN. Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):195–204. doi: 10.1128/cmr.18.1.195-204.2005.
- 44.** Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients With Cancer. *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2377–81. doi: 10.1001/archinte.168.21.2377.
- 45.** Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red Blood Cell Transfusion in clinical practice. *The Lancet*. 2007;370:415–26. doi: 10.1016/s0140-6736(07)61197-0.
- 46.** Leitch HA, Vickars LM. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;664–72. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.664.
- 47.** Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Шестаков Е.А. и др. Правила переливания эритроцитов, основанные на доказательствах. *Трансфузиология*. 2012;13(3):55.
- [Zhiburt EB, Karavaev AV, Shestakov EA, et al. Evidence-based guidelines for RBC transfusions. *Transfuziologiya*. 2012;13(3):55. (In Russ)]
- 48.** Романенко Н, Кострома И, Булган Д, et al. Analysis of Quality-of-Life after Red Blood Cell Transfusions in Hematological Malignancies Patients with Anaemia. *Haematologica*. 2014;99(1):787.
- 49.** Романенко Н.А., Беркос М.В., Бессмельцев С.С. и др. Прогностическое значение сывороточного эритропоэтина при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с лимфо-пролиферативными заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(4):584–90.
- [Romanenko NA, Berkos MV, Bessmel'tsev SS, et al. Prognostic significance of serum erythropoietin in correction of anemia in patients with lymphoproliferative disorders using recombinant erythropoietin. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2012;93(4):584–90. (In Russ)]
- 50.** Henry DH. Guidelines and recommendations for the management of anemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs*. 2007;67(2):175–94. doi: 10.2165/00003495-200767020-00002.
- 51.** Rizzo JD, Brouwers M, Hurlay P, et al. 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. *Blood*. 2010;116(20):4045–59. doi: 10.1182/blood-2010-08-300541.
- 52.** Haioun C, Salar A, Pettengell R, et al. Anemia and erythropoiesis-stimulating agent administration in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone with/without rituximab chemotherapy: results from an observational study. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:796–803. doi: 10.3109/10428194.2011.557166.
- 53.** Romanenko N, Kostroma I, Karmatskaya I, Potikhonova N. Improvement of quality of life and increase hemoglobin concentration in anemic patients with lymphoproliferative disorders treated erythropoiesis-stimulating agents. *Haematologica*. 2013;98(1):756.
- 54.** Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007. 480 с.
- [Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. *Mnozhestvennaya mieloma. Sovremenniy vzglyad na problemu*. (Multiple myeloma. Modern view on the problem.) Almaty; 2007. 480 p. (In Russ)]
- 55.** Christodoulou C, Dafni U, Aravantinos G, et al. Effects of Epoetin- α on Quality of Life of Cancer Patients with Solid Tumors Receiving Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2009;29:693–702.
- 56.** Yoshimura A, Kobayashi K, Fumimoto H, et al. Cross-Cultural Validation of Japanese Functional Assessment of Cancer-Therapy Anemia (FACT-An). *J Nippon Med Sch*. 2004;71(5):314–22. doi: 10.1272/jnms.71.314.
- 57.** Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1273–9. doi: 10.1093/annonc/mdq458.
- 58.** 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;34(3–2):13–9.
- 59.** Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue, and other anemia related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:63–74. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
- 60.** Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Кармацкая И.И. и др. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов и их влияние на качество жизни больных с анемией при лимфо-пролиферативных заболеваниях. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(4):468–73.
- [Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Karmatskaya II, et al. Efficacy of erythropoiesis-stimulating agents and their impact on the quality of life of anemic patients with lymphoproliferative disorders. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2013;94(4):468–73. (In Russ)]
- 61.** Аппалуп М.В., Майорова О.А. Посттрансфузионные осложнения: с чего начинается Наемовигиланс. *Трансфузиология*. 2014;15(3):31–6.
- [Appalup MV, Maiorova OA. Post-transfusion complications: what Haemovigilance begins with. *Transfuziologiya*. 2014;15(3):31–6. (In Russ)]
- 62.** Приказ от 2 апреля 2013 г. № 183 н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [электронный документ]. Доступно по: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>.
- [Decree No. 183 n dated April 2, 2013, On approval of guidelines for clinical use of donor blood and/or its components [Internet]. Available from: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>. (In Russ)]
- 63.** Ярославцева Н.Г., Грумбкова Л.О., Туполева Т.А. и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий: обеспечивают ли ее принятые лабораторные методы выбраковки донорской крови по гепатитам В и С. *Гематология и трансфузиология*. 2006;51(2):22–6.
- [Yaroslavtseva NG, Grumbkova LO, Tupoleva TA, et al. Viral safety of hemotransfusion: do known lab tests used for rejection of donor blood due to hepatitis B and C ensure it? *Gematologiya i transfuziologiya*. 2006;51(2):22–6. (In Russ)]
- 64.** Benjamin RJ. Bacterial contamination. *Vox Sanguinis*. 2013;105(Suppl. 2):3.

