Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Н.А. Романенко[1], А.В. Чечеткин[1], Л.Ю. Жигулева[1], Г.В. Гришина[1], С.В. Бондарчук[2], С.С. Бессмельцев[1]

[1] ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

[2] ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

РЕФЕРАТ

Цель. Исследовать качество жизни (КЖ) пациентов с онкогематологическими заболеваниями и анемией в зависимости от уровня гемоглобина и оценить эффективность трансфузий эритроцитов (ТЭ).

Материалы и методы. КЖ больных (n = 326) изучали с использованием опросника FACT-An. Эффективность ТЭ оценивали в двух группах. В 1-ю группу включены пациенты (n = 28; 13 мужчин и 15 женщин) с онкогематологическими заболеваниями и хронической анемией в возрасте 23–80 лет (медиана 65 лет), во 2-ю (контрольная) — пациенты (n = 12; 11 мужчин и 1 женщина) после массивной кровопотери травматического генеза (острая анемия) в возрасте 25–43 года (медиана 36 лет). У всех больных исходный уровень гемоглобина (Hb) был < 80 г/л, гематокрит (Ht) < 25 % при целевом уровне Hb > 80 г/л, Ht > 25 %.

Результаты. Установлена зависимость КЖ от степени тяжести анемии. Наиболее низкое КЖ отмечалось у пациентов с анемией III–IV степени тяжести при уровне Hb < 80 г/л. За время госпитализации каждому пациенту было перелито 1–8 (медиана 2) доз эритроцитной массы в обеих группах. В период ТЭ показатели Hb и Ht повысились: в 1-й группе — Hb с 64,1 ± 2,7 до 90,2 ± 1,7 г/л, Ht с 20,1 ± 0,8 до 28,9 ± 0,7 %; во 2-й (контрольной) — с 65,9 ± 3,0 до 88,3 ± 3,2 г/л и с 19,6 ± 0,9 до 26,7 ± 1,4 % соответственно. Отмечено повышение насыщения венозной крови кислородом (SvO_2): в 1-й группе — с 42,0 ± 3,3 до 57,6 ± 4,1 %, во 2-й — с 51,3 ± 1,9 до 69,0 ± 1,3 %. Однако достижение уровня SvO_2 > 60 % после ТЭ в 1-й группе констатировано только у 67,9 % больных, а во 2-й — у всех (100 %) пациентов. У 32,1 % больных с различными формами опухолей системы крови и хронической анемией сохранялась гипоксия тканей после ТЭ, несмотря на увеличение Hb > 80 г/л, Ht > 25 %. В связи с этим у пациентов с низким SvO_2 необходимо увеличивать пороговый уровень целевых Hb и Ht.

Correction of Anemia and Evaluation of Efficacy of Red Blood Cell Transfusion in Patients with Oncohematological Diseases

NA Romanenko[1], AV Chechetkin[1], LYu Zhiguleva[1], GV Grishina[1], SV Bondarchuk[2], SS Bessmel'tsev[1]

[1] Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

[2] SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

ABSTRACT

Aim. To study the quality of life (QL) of patients with oncohematological diseases and anemia with respect to hemoglobin level and to evaluate the efficacy of red blood cell transfusion (RBCT).

Materials & Methods. QL of patients (n = 326) was studied using FACT-An questionnaire. RBCT efficacy was evaluated in two groups. The first group included patients (n = 28; 13 men and 15 women) with oncohematological diseases and chronic anemia aged 23–80 (median 65) years, the second (control) group included patients (n = 12; 11 men and 1 woman) after severe blood loss after injury (acute anemia) aged 25–43 (median 36) years. The baseline levels of hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht) were < 80 g/L and < 25 % in all patients, respectively. The target levels of Hb and Ht were > 80 g/L and > 25 %, respectively.

Results. The association between the severity of anemia and QL was shown. The lowest QL was observed in patients with grade III–IV anemia (Hb < 80 g/L). Each patient in both groups received 1–8 units of blood cells (median 2) during the hospital stay. After RBCT the levels of Hb and Ht increased from 64.1 ± 2.7 g/L to 90.2 ± 1.7 g/L and from 20.1 ± 0.8 % to 28.9 ± 0.7 %, respectively. The levels of Hb and Ht in the second (control) group increased from 65.9 ± 3.0 g/L to 88.3 ± 3.2 g/L and from 19.6 ± 0.9 % to 26.7 ± 1.4 %, respectively. Venous blood oxygen saturation (SvO_2) increased in the first group from 42.0 ± 3.3 % to 57.6 ± 4.1 %, and in the second group from 51.3 ± 1.9 % to 69.0 ± 1.3 %. However, after RBCT the SvO_2 level reached > 60 % only in 67.9 % of patients in the first group and in all the patients (100 %) in the second group. In 32.1 % of patients with various forms of hematologic cancer and chronic anemia tissue hypoxia was still observed after RBCT despite increased Hb > 80 g/L and Ht > 25 %. Therefore, it was proposed to raise the target Hb and Ht threshold levels for patients with low SvO_2.

Conclusion. The effect of the severity of anemia on QL was demonstrated. The patients with Hb < 80 g/L were shown

Заключение. Показана зависимость КЖ от тяжести анемии. У пациентов с уровнем Hb < 80 г/л КЖ низкое. Установлено важное значение определения SvO_2 у больных с анемией для оценки эффективности ТЭ. При низком SvO_2 (< 60 %) необходимо продолжить ТЭ до уровня Hb 100 г/л и Ht 33 %.

Ключевые слова: анемия, хроническая анемия, трансфузии эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, насыщение венозной крови кислородом, качество жизни, опросник FACT-An.

Получено: 10 марта 2018 г.
Принято в печать: 30 мая 2018 г.

Для переписки: Николай Александрович Романенко, д-р мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; тел.: 8(812)717-58-57; факс: 8(812)717-67-80; e-mail: rom-nik@yandex.ru

Для цитирования: Романенко Н.А., Чечеткин А.В., Жигулева Л.Ю. и др. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2018;11(3):265–72.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272

to have low quality of life. SvO_2 determination in anemia patients proved to be of great importance for RBCT efficacy evaluation. In patients with low SvO_2 (< 60 %) RBCT should be continued until the target levels of Hb 100 g/L and Ht 33 % are reached.

Keywords: anemia, chronic anemia, red blood cell transfusions, hemoglobin concentration, hematocrit, venous blood oxygen saturation, quality of life, FACT-An questionnaire.

Received: March 10, 2018
Accepted: May 30, 2018

For correspondence: Nikolai Aleksandrovich Romanenko, MD, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; Tel.: 8(812)717-58-57; Fax: 8(812)717-67-80; e-mail: rom-nik@yandex.ru

For citation: Romanenko NA, Chechetkin AV, Zhiguleva LYu, et al. Correction of Anemia and Evaluation of Efficacy of Red Blood Cell Transfusion in Patients with Oncohematological Diseases. Clinical oncohematology. 2018;11(3):265–72.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272

ВВЕДЕНИЕ

У больных онкогематологического профиля анемия нередко может служить одним из первых симптомов заболевания, а ее частота колеблется от 20 до 90 %, увеличиваясь на фоне противоопухолевого лечения [1–3]. Так, анемия обнаруживается у 22 % больных лимфомой Ходжкина при первичной диагностике, а в процессе химиотерапии ее частота возрастает до 54,5 %. У пациентов с неходжкинскими лимфомами в первые 2–3 цикла химиотерапии частота анемии возрастает с 34,9 до 73,7 %, с хроническим лимфолейкозом — с 30,1 до 72,9 %, со множественной миеломой — с 56 до 77,4 % [3–5]. Еще чаще анемия наблюдается при острых лейкозах, миелодиспластических синдромах (60–98 %), первичном миелофиброзе (38 %), эссенциальной тромбоцитемии в фазе бластного криза (74 %), хроническом миелолейкозе (у 40–83 % больных, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы) [2, 6–10].

Анемический синдром (АС) проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью, болью в сердце, чувством сердцебиения, снижением умственной и физической активности, подавленностью, одышкой при обычной физической активности или в покое, бледностью кожных покровов и слизистых, у пожилых пациентов — приступами стенокардии. В более тяжелых случаях наблюдаются симптомы нарушения кровообращения (снижение системного АД, повышение ЧСС и частоты дыхания [ЧД], нарушение сознания). Проявления АС существенно ухудшают качество жизни (КЖ) больных с развитием депрессии, снижением трудоспособности, а в последующем — дезадаптации в семейной и общественной жизни. Кроме того, анемия ухудшает прогноз основного заболевания, негативно влияет на общую выживаемость пациентов [4, 11–14]. При лимфопролиферативных заболеваниях (ЛПЗ) анемия часто служит причиной для назначения противоопухолевого лечения или смены линии химиотерапии [12].

Патогенез АС носит комплексный характер и включает в себя многие факторы. У пациентов с острой анемией причиной развития АС является массивная кровопотеря (артериальное, паренхиматозное, венозное, реже — капиллярное кровотечение) или острый гемолиз, обусловленный аутоиммунными (например, при ЛПЗ, некоторых системных заболеваниях) или изоиммунными антителами (переливания эритроцитной массы, несовместимой по групповым АВ0-антигенам), токсическими веществами (гемолитические яды), а также бактериальными, грибковыми и вирусными агентами. В то же время в генезе хронической анемии могут принимать участие и иные факторы, среди которых важную роль играют: 1) вытеснение опухолевыми клетками эритроидных элементов костного мозга; 2) гемолиз эритроцитов; 3) угнетение эритроидного ростка провоспалительными цитокинами (интерлейкин-1β, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей α, интерферон-γ), в т. ч. за счет увеличения продукции гепсидина (основного регулятора обмена железа), приводящего к развитию его функционального дефицита); 4) снижение продукции эндогенного эритропоэтина или его чувствительности к собственному эритропоэтину; 5) свободнорадикальное окисление липидов при проведении химиотерапии и снижение антиоксидантной защиты [1, 4, 15].

Оптимальная коррекция анемии после выяснения причинных факторов и механизмов ее развития улучшает результаты лечения и увеличивает длительность эффекта. Например, при B_{12}-дефицитной анемии

эффективно назначение соответствующего витамина, при хронической железодефицитной анемии — препаратов железа, при аутоиммунной гемолитической анемии — кортикостероидов, внутривенных иммуноглобулинов, при наследственном микроцитозе (болезнь Минковского—Шоффара) — выполнение спленэктомии, при анемии, развившейся на фоне хронической почечной недостаточности, и при ЛПЗ могут одновременно применяться эритропоэзстимулирующие препараты [4, 15, 16]. Однако независимо от генеза АС, если у пациента анемия тяжелой степени тяжести, то ее корректируют с помощью трансфузий эритроцитов (ТЭ). Это важно учитывать, особенно при наличии у больного признаков нарушения кровообращения и значительного снижения уровня гемоглобина (< 40–45 г/л) и гематокрита (< 13–15 %). Независимо от природы возникновения анемии ТЭ позволяют в короткий срок достичь безопасного для жизни больного уровня гемоглобина и улучшить его КЖ [15, 17–20].

Тем не менее содержание гемоглобина (Hb) и уровень гематокрита (Ht) не всегда определяют общее самочувствие и состояние больного. Это обусловлено тем, что существенную роль в обеспечении транспорта газов в тканях играют не только переносчики кислорода (эритроциты), но и функциональная состоятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также биохимических реакций. Известно, что у пациентов с хронической анемией развиваются компенсаторные механизмы в виде увеличения сердечного выброса, сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях [19]. В результате повышенной отдачи кислорода периферическим тканям происходит снижение его напряжения (pO_2) или насыщения венозной крови (SvO_2), что косвенным образом может указывать на кислородное голодание тканей (на уровне микроциркуляции). pO_2 определяют путем анализа газов крови, и вместе с исследованием гемограммы (уровень гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов) этот показатель может быть использован для оценки эффективности ТЭ. Следовательно, изучение газотранспортной функции крови наряду со стандартной гемограммой у конкретного пациента может дать дополнительную информацию об эффективности трансфузионной терапии. Особое значение имеет исследование SvO_2 у лиц пожилого возраста с сердечной, легочной недостаточностью, а также у пациентов, получающих цитостатическую терапию, т. к. даже «безопасные» цифры гемоглобина не всегда указывают на отсутствие гипоксии на уровне микроциркуляторного русла [21–24].

Цель настоящего исследования — установить необходимость оценки SvO_2 и КЖ у пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями с анемией на фоне ТЭ и разработать алгоритм коррекции хронической анемии у этой категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели у больных с различными онкогематологическими заболеваниями и анемией, находившихся на лечении в гематологической клинике ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, оценивали КЖ, показатели гемограммы и SvO_2. Исследование было разделено на два этапа. Первый этап — изучение КЖ пациентов (n = 326) с анемией различной степени тяжести с помощью функционального опросника FACT-An, чтобы определить выраженность симптоматики при различном уровне гемоглобина. Опросник КЖ FACT-An (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia Questionnaire) представлен основной частью (FACT-G), включающей следующие шкалы: «физическое благополучие» (ФБ), «социальное/семейное благополучие» (ССБ), «эмоциональное благополучие» (ЭБ), «благополучие в повседневной жизни» (БПЖ). Кроме того, предлагается специальный опросник для изучения симптомов анемии со шкалами «анемия» и «слабость» [21]. Пациентам предлагалось оценить свое состояние, используя список утверждений, которые, по их мнению, являлись существенными и отражали их ситуацию в течение последних 7 дней. Оценку шкалы FACT-An проводили по 5-балльной системе от 0 до 4 баллов. Показатель 0 баллов соответствовал полному отсутствию конкретного утверждения — «совсем нет», 4 балла — максимально выраженному — «очень сильно». При этом шкалы ФБ, ССБ, БПЖ содержат по 7 утверждений (от 0 до 28 баллов каждый), шкала ЭБ включает 6 утверждений (0–24 балла), шкала «анемия» — 20 утверждений (0–80 баллов) и шкала «слабость» — 13 утверждений (0–52 балла) [21]. В исследование включены пациенты с миелодиспластическими синдромами (n = 37), острыми миелоидными (n = 20) и лимфобластными (n = 7) лейкозами, первичным миелофиброзом (n = 23), хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (n = 6), множественной миеломой II и III стадии по Durie—Salmon (n = 126), неходжкинскими лимфомами III–IV стадии (n = 40), а также хроническим лимфолейкозом B и C стадий по J. Binet (n = 67). Возраст больных составил 19–82 года (медиана 65 лет). Всех больных разделили на 6 групп в зависимости от уровня гемоглобина и степени тяжести хронической анемии по классификации ВОЗ (табл. 1).

Таблица 1. Классификация степени тяжести анемии ВОЗ [20]

Степень тяжести анемии/группа	Уровень Hb, г/л	Число больных
Нормальные значения/1-я	≥ 130 для мужчин ≥ 120 для женщин	56
0 — пограничная/2-я	110–129 для мужчин 110–119 для женщин	41
I — легкая/3-я	95–109	70
II — умеренная/4-я	80–94	72
III — выраженная/5-я	65–79	53
IV — тяжелая (угрожающая жизни)/6-я	< 65	34

У пациентов 1-й группы (n = 56), взятой в качестве контроля, уровень Hb составил 120–144 г/л (медиана 130 г/л); 2-й группы (n = 41) — 110–119 г/л (медиана 114 г/л); 3-й группы (n = 70) — 95–109 г/л (медиана 108 г/л); 4-й группы (n = 72) — 80–94 г/л (медиана 86 г/л); 5-й группы (n = 53) — 65–79 г/л (медиана

72 г/л); 6-й группы (n = 34) — 40–64 г/л (медиана 57 г/л).

На втором этапе исследования изучали динамику клинической симптоматики, показателей гемограммы и SvO_2 на фоне ТЭ у пациентов (n = 28) с различными онкогематологическими заболеваниями и анемией (7 больных острыми миелоидными лейкозами, 2 — первичным миелофиброзом, 4 — хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза, 4 — миелодиспластическими синдромами, 4 — неходжкинскими лимфомами IV стадии и 7 — множественной миеломой III стадии). Возраст больных варьировал от 23 до 80 лет (медиана 65 лет), мужчин было 13, женщин — 15. При этом 15 (53,6 %) пациентов были старше 65 лет. Анемия была преимущественно выраженной и тяжелой степени тяжести по классификации ВОЗ (см. табл. 1) с количеством эритроцитов в среднем 2,36 ± 0,10 × 10^{12}/л (диапазон 2,10–2,63 × 10^{12}/л), уровнем гемоглобина 64,1 ± 2,7 г/л (диапазон 34–94 г/л) и гематокрита 20,1 ± 0,9 % (диапазон 11,2–29,0 %). Тяжелая степень тяжести анемии (Hb < 65 г/л) констатирована у 14 пациентов, выраженная (Hb 65–79 г/л) — у 11, средняя (Hb 80–95 г/л) — у 3.

ТЭ и оценку их эффективности проводили в соответствии с «Правилами клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [23]. После каждой ТЭ исследовали гемограмму (содержание гемоглобина, уровень гематокрита, количество эритроцитов), SvO_2, общий анализ мочи. В качестве эритроцитсодержащих компонентов крови использовалась фильтрованная эритроцитная масса. Показанием для переливаний донорских эритроцитов служила анемия с уровнем Hb < 80 г/л, Ht < 25 %, с наличием жалоб на слабость, сердцебиение, одышку при минимальной физической активности, резкое снижение работоспособности, тахикардию. У больных молодого возраста (< 65 лет) переливания эритроцитной массы прекращали при достижении уровня Hb ≥ 80 г/л и Ht ≥ 25 %. Однако пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет), а также при выявлении сопутствующей сердечной недостаточности показания к ТЭ расширяли (уровень Hb ≤ 95 г/л). У этих пациентов отмечалась субъективная и объективная симптоматика (выраженная слабость, головокружение, боль за грудиной, возникающие при минимальной физической нагрузке, тахикардия более 90 уд./мин, одышка при минимальной физической нагрузке, включая передвижения по палате, адинамия). При тяжелых формах анемии изменения на ЭКГ характеризовались выявлением уплощенного или отрицательного зубца Т, снижением сегмента ST, у пожилых пациентов — изменениями по типу коронарной недостаточности. Для обоснования причины расширения показаний к ТЭ мы исследовали SvO_2.

Исследование гемограммы выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex KX-21 (Sysmex Corporation, Япония). Для получения информации о насыщении периферических тканей кислородом у исследуемых пациентов оценивали pO_2 и SvO_2 на автоматическом анализаторе AVL800 FLEX (Radiometer, Дания). Венозную кровь получали из периферической вены путем пассивной эксфузии в объеме 0,5 мл. Нижней границей нормы SvO_2 принимали значение 60 % и более. Показатель SvO_2 < 60 % позволял предположить наличие кислородного голодания периферических тканей на уровне микроциркуляторного русла [19]. В связи с этим у пациентов с анемией даже при уровне Hb 80–95 г/л, но низким SvO_2 (< 60 %) было вполне обосновано повышение пороговых значений гемоглобина для назначения ТЭ. Все больные в зависимости от варианта гематологической опухоли получали специфическую терапию.

Для сравнения оценки эффективности ТЭ в исследовании была предусмотрена контрольная группа больных (n = 12; 11 мужчин и 1 женщина) с острой постгеморрагической анемией травматического генеза. Возраст пациентов составлял 25–43 года (медиана 36 лет). В эту группу включены пациенты с выраженной (n = 8) и тяжелой (n = 4) степенью постгеморрагической анемии. Исходное количество эритроцитов в крови составляло в среднем 2,22 ± 0,12 × 10^{12}/л (диапазон 1,94–2,49 × 10^{12}/л), содержание Hb — 65,9 ± 3,0 г/л (диапазон 40–77 г/л), уровень Ht — 19,6 ± 0,9 % (диапазон 11,7–23,7 %), что было сопоставимо с основной группой больных. Анемию корректировали с помощью ТЭ, эффективность которых оценивали по данным клинической симптоматики, показателям гемограммы и изменениям содержания кислорода в крови, аналогично основной группе.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и STATISTICA 7.0 в среде Windows 2007. Выборки проверялись на нормальное распределение, принимаемое при p > 0,2 (по Колмогорову—Смирнову). Вычисляли медиану, среднее значение, стандартную ошибку, 95%-й доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение КЖ у больных с разной степенью тяжести АС позволило выявить значительное различие баллов в большинстве шкал опросника FACT-An, кроме шкалы ССБ. При этом максимальное различие баллов констатировано в шкалах ФБ, «анемия» и «слабость» (табл. 2). В ходе сравнительного анализа между изучаемыми группами пациентов в шкале ФБ установлена статистически значимая разница (p < 0,05) баллов у больных 5-й и 6-й групп (с выраженной и тяжелой анемией) по сравнению с пациентами 2, 3 и 4-й групп (с умеренной, легкой и пограничной анемией). В то же время не получено существенного различия баллов в шкале ФБ между 2, 3 и 4-й группой больных. Еще большее различие (p < 0,05) КЖ больных было выявлено в шкалах, имеющих прямое отношение к симптоматике АС («анемия» и «слабость») при сопоставлении 5-й и 6-й групп со 2, 3 и 4-й (см. табл. 2).

Таким образом, в ходе этого этапа исследования установлено, что КЖ пациентов в значительной степени зависит от содержания гемоглобина в крови. Наиболее низкое КЖ отмечалось у больных с анемией выраженной или тяжелой степени тяжести (Hb 40–79 г/л). Следует заметить, что у этой категории

Таблица 2. Качество жизни больных с анемией различной степени тяжести

Группа (степень анемии)	*n*	Уровень Hb, г/л	Шкала качества жизни, баллы					
			ФБ	ССБ	ЭБ	БПЖ	«Анемия»	«Слабость»
1-я	56	120–144	7,5 ± 0,7	13,6 ± 0,6	6,4 ± 0,5	14,8 ± 0,7	23,4 ± 1,5	14,9 ± 1,0
2-я (пограничная)	41	110–119	11,1 ± 0,9	14,9 ± 0,8	7,6 ± 0,6	16,4 ± 0,5	34,6 ± 2,2	23,7 ± 1,6
3-я (легкая)	70	95–109	11,3 ± 0,7	14,3 ± 0,6	8,4 ± 0,8	16,9 ± 0,7	34,7 ± 1,6	23,0 ± 1,2
4-я (умеренная)	72	80–94	11,5 ± 0,7	14,0 ± 0,5	8,4 ± 0,8	16,9 ± 0,5	36,1 ± 1,9	25,5 ± 1,4
5-я (выраженная)	53	65–79	13,3 ± 0,8	14,4 ± 0,6	9,9 ± 0,7	18,2 ± 0,6	38,5 ± 2,3	26,8 ± 1,7
6-я (тяжелая)	34	40–64	14,0 ± 0,9	14,2 ± 0,7	10,3 ± 0,9	18,5 ± 0,8	41,2 ± 1,6	27,8 ± 1,3

БПЖ — благополучие в повседневной жизни; ССБ — семейное/социальное благополучие; ФБ — физическое благополучие; ЭБ — эмоциональное благополучие.

Таблица 3. Изменения показателей гемограммы и насыщения/напряжения кислорода венозной крови у пациентов с хронической анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов (*n* = 28)

Показатель	Исходно, M ± SE (95% ДИ)	После ТЭ, M ± SE (95% ДИ)	*p*
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,36 ± 0,10 (2,10–2,63)	3,19 ± 0,11 (2,84–3,53)	< 0,001
Hb, г/л	64,1 ± 2,7 (58,6–69,7)	90,2 ± 1,7 (86,7–93,6)	< 0,001
Ht, %	20,1 ± 0,8 (18,1–21,1)	28,9 ± 0,7 (27,5–30,4)	< 0,001
SvO_2, %	42,0 ± 3,3 (35,1–48,8)	57,6 ± 4,1 (49,2–65,9)	< 0,010
pO_2, мм рт. ст.	24,3 ± 2,4 (19,3–29,3)	34,4 ± 3,0 (28,3–40,4)	< 0,010

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; M — среднее; SE — стандартная ошибка; ТЭ — трансфузия эритроцитов.

пациентов было настолько значимое снижение активности, что основную часть времени они проводили в постели и нередко нуждались в посторонней помощи. Таким больным необходимо в короткий срок восполнить содержание гемоглобина, что возможно только при ТЭ.

При решении вопроса о необходимости коррекции анемии с помощью ТЭ и оценки их эффективности, как правило, ориентируются на клиническую симптоматику АС и показатели гемограммы. Однако эти данные не всегда в полной мере отражают объективную картину состояния больного. В связи с этим дополнительно в процессе переливания донорских эритроцитов мы исследовали SvO_2 у больных.

В ходе исследования выявлено, что для коррекции хронической анемии у больных 1-й группы с различными онкогематологическими заболеваниями проводилось 1–5 (медиана 2) ТЭ. После ТЭ у исследуемых пациентов стабилизировалось общее состояние, уменьшилась выраженность клинических симптомов, повысился уровень Hb (≥ 80 г/л) и Ht (≥ 25 %). Значительно снизилось число пациентов, предъявляющих жалобы на слабость (96,4 *vs* 53,6 %; $p < 0,01$), головокружение (57,1 *vs* 17,9 %; $p < 0,01$), одышку (82,1 *vs* 25,0 %; $p < 0,01$), сердцебиение (60,7 *vs* 28,6 %; $p < 0,05$), головную боль (32,1 *vs* 10,7 %; $p > 0,05$), мелькание «мушек» перед глазами (35,7 *vs* 7,1 %; $p < 0,05$), снижение работоспособности (100 *vs* 67,9 %; $p < 0,01$). При объективном обследовании пациентов отмечалось повышение АД (систолическое — 119,3 ± 3,2 *vs* 128,5 ± 3,6 мм рт. ст., $p < 0,01$; диастолическое — 65,6 ± 1,9 *vs* 71,2 ± 1,7 мм рт. ст., $p < 0,01$), снижение ЧСС (91,9 ± 5,1 *vs* 74,1 ± 4,9 уд./мин; $p < 0,01$), снижение ЧД (19,1 ± 1,2 *vs* 16,9 ± 1,7 в минуту; $p < 0,02$). Значительно реже выслушивался систолический шум при аускультации сердца (71,4 *vs* 39,3 %; $p < 0,05$). В гемограмме констатировано статистически значимое ($p < 0,001$) повышение ряда показателей красной крови: эритроциты — 2,36 ± 0,10 *vs* 3,19 ± 0,11 × 10^{12}/л, Hb — 64,1 ± 2,7 *vs* 90,2 ± 1,7 г/л и Ht — 20,1 ± 0,8 *vs* 28,9 ± 0,7 % (табл. 3).

Однако, несмотря на значительное повышение числа эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита, у части больных сохранялись жалобы на слабость (53,6 %), головокружение (17,9 %), одышку при ходьбе (25 %), сердцебиение (28,6 %), снижение работоспособности (67,9 %), что, по-видимому, указывало на сохраняющуюся гипоксию тканей. В связи с этим для оценки адекватности обеспечения периферических тканей кислородом мы исследовали SvO_2 и pO_2 крови, полученной из периферической вены больных. Выяснилось, что у 23 (82,1 %) из 28 больных исходно было низкое SvO_2 (< 60 %). У остальных 5 пациентов SvO_2 > 60 % (диапазон 61,5–80,4 %), однако у них выявлялась анемия с уровнем Hb 66,3 ± 1,7 г/л (диапазон 63–70 г/л) и Ht 20,7 ± 0,5 % (диапазон 19,6–21,8 %), что послужило основной причиной для ТЭ.

На фоне переливаний донорских эритроцитов в целом по группе отмечено повышение SvO_2 с 42,0 ± 3,3 до 57,6 ± 4,1 % (рис. 1). Увеличение SvO_2 ≥ 60 % констатировано у 19 (67,9 %) больных, в то время как исходное SvO_2 ≥ 60 % было лишь у 5 (17,9 %). Следовательно, у 9 (32,1 %) пациентов содержание кислорода в крови после ТЭ не достигало 60 %. Это косвенно указывало на сохраняющуюся гипоксию тканей, что проявилось АС и снижением КЖ. Это пациенты пожилого возраста (медиана 69 лет), у которых, по-видимому, необходимо увеличивать пороговый уровень гемоглобина и гематокрита, при котором ТЭ завершают. В последующем, как мы уже показали ранее, для коррекции анемии умеренной и легкой степени тяжести у больных с опухолями системы крови целесообразно назначение эритропоэзстимулирующих препаратов [4, 21].

В ходе ТЭ мы также выявили повышение pO_2 в крови (с 24,3 ± 2,4 до 34,4 ± 3,0 мм рт. ст.; $p < 0,01$), что косвенным образом указывало на положительную функциональную динамику транспорта кислорода в крови.

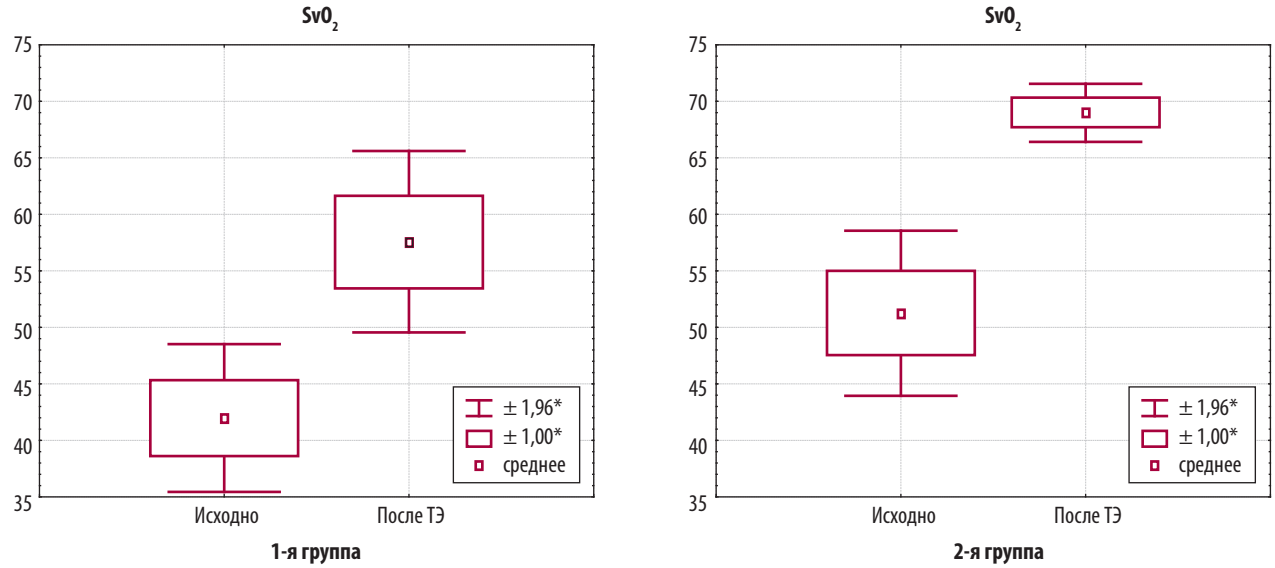

Рис. 1. Изменения насыщения венозной крови кислородом (SvO_2) на фоне трансфузий эритроцитов (ТЭ): 1-я группа — пациенты с онкогематологическими заболеваниями; 2-я группа — контрольная
* Стандартная ошибка.

Fig. 1. Venous blood oxygen saturation (SvO_2) depending on red blood cell transfusions (ТЭ). Group 1: patients with oncohematological diseases; Group 2: controls
* Standard error.

Таблица 4. Изменения показателей гемограммы и насыщения/напряжения кислорода венозной крови у пациентов с острой анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов (n = 12)

Показатель	Исходно, M ± SE (95% ДИ)	После ТЭ, M ± SE (95% ДИ)	p
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	2,22 ± 0,12 (1,94–2,49)	3,02 ± 0,18 (2,64–3,40)	< 0,001
Hb, г/л	65,9 ± 3,0 (59,3–72,5)	88,3 ± 3,2 (81,2–95,3)	< 0,001
Ht, %	19,6 ± 0,9 (17,6–21,7)	26,7 ± 1,4 (23,7–29,8)	< 0,001
SvO_2, %	51,3 ± 1,9 (43,1–59,5)	69,0 ± 1,3 (66,1–71,9)	< 0,001
pO_2, мм рт. ст.	33,7 ± 1,8 (29,5–37,8)	44,6 ± 1,7 (40,8–48,4)	< 0,001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; M — среднее; SE — стандартная ошибка; ТЭ — трансфузия эритроцитов.

Для сравнения изменений показателей гемограммы и pO_2 в крови была оценена контрольная группа пациентов (n = 12) с острой анемией, возникшей в результате кровопотери после травмы. Так же как и в 1-й (основной) группе, у пациентов контрольной группы при уровне Hb < 80 г/л и Ht < 25 % до и после ТЭ оценивали клиническую симптоматику, показатели гемограммы, SvO_2 и pO_2. Для коррекции анемии пациентам было перелито 2–6 (медиана 2) доз эритроцитной массы. На фоне ТЭ значительно улучшилось общее состояние, снизилась выраженность субъективных жалоб на слабость (100 *vs* 41,6 %), головокружение (58,3 *vs* 16,7 %), одышку (41,7 *vs* 16,7 %), сердцебиение (75 *vs* 8,3 %), головную боль (25 *vs* 8,3 %), мелькание «мушек» перед глазами (66,7 *vs* 8,3 %). Отмечено изменение АД (систолическое повысилось с 73,9 ± 6,4 до 125,0 ± 3,4 мм рт. ст., p < 0,01; диастолическое — с 41,7 ± 1,9 до 72,2 ± 5,5 мм рт. ст., p < 0,01), снижение ЧСС (131,0 ± 6,2 *vs* 90,3 ± 6,9 уд./мин; p < 0,01) и уменьшение ЧД (24,7 ± 1,0 *vs* 17,3 ± 1,9 в минуту; p < 0,01), значительно реже выслушивался систолический шум при аускультации сердца (33,3 *vs* 8,3 %; p > 0,05). Кроме того, значительно улучшились показатели гемограммы и содержание кислорода в крови (табл. 4). В частности, количество эритроцитов увеличилось с 2,22 ± 0,12 до 3,02 ± 0,18 × 10^{12}/л, содержание гемоглобина повысилось с 65,9 ± 3,0 до 88,3 ± 3,2 г/л, уровень гематокрита — с 19,6 ± 0,9 до 26,7 ± 1,4 %, SvO_2 — с 51,3 ± 1,9 до 69,0 ± 1,3 %, pO_2 — с 33,7 ± 1,8 до 44,6 ± 1,7 мм рт. ст. (p < 0,001). Обращало на себя внимание, что у всех пациентов на фоне ТЭ констатировано увеличение SvO_2 > 60 % (диапазон 66,1–71,9 %), что указывало на существенное улучшение обеспечения периферических тканей кислородом после переливания донорских эритроцитов и коррекции АС.

Таким образом, несмотря на то что у пациентов с хронической анемией после ТЭ в целом по группе уменьшалась выраженность клинической симптоматики АС, повышалось содержание Hb (в среднем до 90,2 ± 1,7 г/л) и уровня Ht (в среднем до 28,9 ± 0,7 %), SvO_2 > 60 % было лишь у 67,9 % больных. В то же время у всех пациентов с острой анемией (контрольная группа) SvO_2 после ТЭ достигало более 60 % (см. рис. 1).

Проведенное исследование показало, что у $^1/_3$ пациентов с различными опухолями системы крови, несмотря на достижение уровня Hb > 80 г/л, Ht > 25 %, сохраняется гипоксия периферических тканей, причина которой может быть связана с пожилым возрастом пациентов (≥ 65 лет) и сопутствующей сердечной патологией. В связи с этим больным, у которых сохраняется низкое SvO_2 (< 60 %), необходимо продолжить

Рис. 2. Алгоритм коррекции хронической анемии у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей
ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

Fig. 2. The algorithm of treatment of chronic anemia in patients with hematopoietic and lymphoid tumors
ЛПЗ — lymphoproliferative diseases.

ТЭ до уровня Hb 100 г/л и Ht 30 %. У пациентов с ЛПЗ и миелодиспластическими синдромами можно дополнительно применять эритропоэзстимулирующие препараты, назначение которых у 60–70 % больных позволяет достичь нормального уровня гемоглобина и гематокрита [11, 15, 17, 21, 25].

Результатом проведенного исследования, с учетом предшествующих собственных разработок [4, 10, 11, 15, 17, 21], является алгоритм коррекции хронической анемии с помощью ТЭ и эритропоэзстимулирующих препаратов (при ЛПЗ) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, учитывающий возраст, сопутствующие заболевания, уровень гемоглобина и гематокрита, а также SvO_2 (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АС у пациентов с онкогематологическими заболеваниями существенно ухудшает прогноз, снижает КЖ, что указывает на необходимость своевременной и адекватной терапии анемии. Основным методом коррекции анемии является переливание донорских эритроцитов. В настоящем исследовании было выявлено снижение КЖ, обусловленное развитием анемии у больных с различными опухолями системы крови. Кроме того, установлено, что у пациентов с гематологическими опухолями, имевших хроническую анемию, наблюдалось пониженное (< 60 %) SvO_2. Следует отметить, что у 32,1 % больных такой уровень SvO_2 сохранялся, несмотря на повышение Hb (> 80 г/л) и Ht (> 25 %) на фоне ТЭ. В то же время у всех пациентов контрольной группы после ТЭ одновременно с повышением уровня гемоглобина SvO_2 достигало 60 % и более. Таким образом, у пациентов с хронической анемией достижение Hb ≥ 80 г/л и Ht ≥ 25 % не всегда позволяет обеспечить адекватную оксигенацию крови в отличие от пациентов с постгеморрагической анемией. Недостаточное SvO_2 и сохраняющаяся гипоксия периферических тканей у онкогематологических больных, вероятно, обусловлены пожилым возрастом (≥ 65 лет) и сопутствующей сердечной патологией. У этой категории пациентов целесообразно увеличить пороговый уровень гемоглобина, требуемого для ТЭ, до 100 г/л, а гематокрита — до 33 %.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев.
Сбор и обработка данных: Н.А. Романенко, Л.Ю. Жигулева, Г.В. Гришина, С.В. Бондарчук.
Предоставление материалов исследования: Н.А. Романенко, Л.Ю. Жигулева, Г.В. Гришина, С.В. Бондарчук.
Анализ и интерпретация данных: Н.А. Романенко, Л.Ю. Жигулева, Г.В. Гришина, С.В. Бондарчук, С.С. Бессмельцев.
Подготовка рукописи: все авторы.
Окончательное одобрение рукописи: А.В. Чечеткин, С.С. Бессмельцев.
Административная поддержка: А.В. Чечеткин, С.С. Бессмельцев.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):514–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518.
[Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors. Clinical oncohematology. 2017;10(4):514–8. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518. (In Russ)]

2. Santos FPS, Alvarado Y, Kantarjian H, et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. Cancer. 2011;117(5):982–91. doi: 10.1002/cncr.25533.

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. Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор современной литературы). Онкогематология. 2012;7(3):22–9. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-22-29.
[Romanenko NA. Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agent (literature review). Onkogematologiya. 2012;7(3):22–9. doi: 10.17650/1818-8346-2012-7-3-22-29. (In Russ)]

5. 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/COC.0b013e3181b4b147.

6. Leitch HA, Vickars LM. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron? Hematology. 2009;2009(1):664–72. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.664.

7. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. Am J Hematol. 2009;84(10):641–4. doi: 10.1002/ajh.21496.

8. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012;87(1):25–33. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001.

9. Quintas-Cardama A, De Souza Santos FP, Kantarjian H, et al. Dynamics and management of cytopenias associated with dasatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. Cancer. 2009;115(17):3935–43. doi: 10.1002/cncr.24432.

10. Romanenko N, Abdulkadyrov K, Gritsaev S, Bessmeltsev S. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin in chronic myeloid leukemia patients with anemia induced imatinib therapy. Haematologica. 2011;96(Suppl. 2):S553.

11. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Потихонова Н.А. и др. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания с анемией: изменение качества жизни пациентов на фоне переливаний донорских эритроцитов и применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):368–78. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-368-378.

[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):368–78. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-368-378. (In Russ)]

12. 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.

13. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Потихонова Н.А. и др. Качество жизни больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией на фоне трансфузий эритроцитов и эритропоэзстимулирующих препаратов. Биомедицинский журнал Medline.ru. 2014;15(56):703–17.

[Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Potikhonova NA, et al. Quality of life of anemia patients with lymphoproliferative disorders treated with red blood cell transfusions and erythropoiesis stimulating drugs. Biomeditsinskii zhurnal Medline.ru. 2014;15(56):703–17. (In Russ)]

14. Romanenko N, Bessmeltsev S, Romanenko A, et al. Quality of life in anemic patients with hematological malignancies. Haematologica. 2017;102(Suppl 1):843.

15. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: руководство для врачей. М.: МК, 2016. 504 с.

[Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. Mnozhestvennaya mieloma: rukovodstvo dlya vrachei. (Multiple myeloma: guidelines for doctors.) Moscow: MK Publ.; 2016. 504 p. (In Russ)]

16. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения. Казанский медицинский журнал. 2017;98(5):775–83.

[Romanenko NA, Bessmel'tsev SS, Chechetkin AV. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2017;98(5):775–83. (In Russ)]

17. Романенко Н.А., Головченко Р.А., Бессмельцев С.С. и др. Эффективность трансфузий донорских эритроцитов у больных гемобластозами с анемией. Трансфузиология. 2015;16(2):29–42.

[Romanenko NA, Golovchenko RA, Bessmel'tsev SS, et al. Efficacy of donor red blood cell transfusions in patients with blood cancer and anemia. Transfusiologiya. 2015;16(2):29–42. (In Russ)]

18. Romanenko N, Potikhonova N, Tiranova S, et al. Dynamics of Quality of Life in anemic patients with lymphoproliferative disorders treated with red blood cell transfusions and erythropoiesis-stimulating agents. Haematologica. 2016;101(Suppl 1):S40.

19. Приказ МЗ РФ N° 363 от 25.11.2002 г. «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови». М., 2002.

[Decree No. 363 of RF MH dated November 25, 2002. Approval of the Instruction on use of blood components. Moscow; 2002. (In Russ)]

20. Provan D, Baglin T, Dokal I, de Vos J. Oxford Handbook of Clinical Haematology, 4th edition. Oxford University Press; 2015. 805 p. doi: 10.1093/med/9780199683307.001.0001.

21. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. М.: СИМК, 2017. 228 с.

[Bessmel'tsev SS, Romanenko NA. Anemiya pri opukholevykh zabolevaniyakh sistemy krovi: rukovodstvo dlya vrachei. (Anemia in patients with blood cancer: guidelines for doctors.) Moscow: SIMK Publ.; 2017. 228 p. (In Russ)]

22. Трансфузиология: Клиническое руководство. Под ред. М.Ф. Заривчацкого. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. 900 с.

[Zarivchatskii MF, ed. Transfuziologiya: Klinicheskoe rukovodstvo. (Transfusiology: clinical guidelines.) Perm: E.A. Vagner Medical University Publ.; 2014. 900 p. (In Russ)]

23. Приказ МЗ РФ N° 183н от 2.04.2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». М., 2013.

[Decree No. 183н of RF MH dated April 2, 2013. Approval of the Instruction on clinical use of donated blood and/or its components. Moscow; 2013. (In Russ)]

24. Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Шайдаков Е.В. и др. Трансфузионная терапия послеоперационной анемии у больных при плановых хирургических вмешательствах в военных лечебных учреждениях. Методические рекомендации. СПб., 2006. 28 с.

[Chechetkin AV, Danil'chenko VV, Shaidakov EV, et al. Transfuzionnaya terapiya posleoperatsionnoi anemii u bol'nykh pri planovykh khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh v voennykh lechebnykh uchrezhdeniyakh. Metodicheskie rekomendatsii. (Transfusion therapy of post-surgery anemia in scheduled surgeries in military medical institutions. Guidelines.) Saint Petersburg; 2006. 28 p. (In Russ)]

25. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность эритропоэзстимулирующих препаратов при анемии у больных миелодиспластическим синдромом. Гематология и трансфузиология. 2013;58(4):18–21.

[Romanenko NA, Gritsaev SV, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM. Efficacy of erythropoiesis stimulating drugs in anemia patients with myelodysplastic syndrome. Gematologiya i transfuziologiya. 2013;58(4):18–21. (In Russ)]