

КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСФУЗИЙ ЭРИТРОЦИТОВ

Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Бельченко Н.А., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Потихонова Н.А., Абдулкадыров К.М.

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» 191024, Санкт-
Петербург, ул. 2-ая Советская, 16, тел. (812) 717-5857, Email: RNIINT@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты анализа эффективности коррекции анемии у онкогематологических больных (n=190) с помощью трансфузий эритроцитов. В исследуемую группу вошли пациенты МДС (n=39), острым миелоидным лейкозом (n=28), первичным миелофиброзом (n=21), хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (n=10), множественной миеломой (n=42), неходжкинскими лимфомами (n=19), хроническим лимфолейкозом (n=22), острым лимфобластным лейкозом (n=6) и острым плазмоклеточным лейкозом (n=3). Все больные имели умеренную (n=49; 25,8%), выраженную (n=61; 32,1%) и тяжелую (n=80; 42,1%) степень тяжести анемии. В зависимости от прироста уровня гемоглобина на одну трансфузию выделено три группы. 1-я группа (n=57; 30,0%) – с положительным ответом на трансфузии эритроцитов: прирост гемоглобина на одну трансфузию эритроцитов составил ≥ 10 г/л ($11,4 \pm 4,4$ г/л); в этой группе уровень гемоглобина с $70,4 \pm 12,5$ г/л увеличился до $103,4 \pm 6,7$ г/л, перелито $2,9 \pm 1,5$ единиц эритроцитов, летальность в течение 3 месяцев, не связанная с трансфузиями, составила 5,3%. 2-я группа (n=71; 37,4%) – с частичным ответом: прирост Hb на каждую дозу эритроцитов составил 5-9 г/л ($6,6 \pm 1,2$ г/л); уровень Hb с $68,7 \pm 12,2$ г/л увеличился до $97,6 \pm 10,2$ г/л, перелито $4,5 \pm 2,1$ единиц эритроцитов, летальность в течение 3 месяцев, не связанная с трансфузиями, составила 16,9%. 3-я группа (n=62; 32,6%) – с минимальным ответом: прирост Hb на каждую дозу эритроцитов составил 1-4 г/л ($2,6 \pm 1,6$ г/л); уровень Hb с $72,5 \pm 12,4$ г/л увеличился до $89,2 \pm 14,5$ г/л, перелито $6,4 \pm 5,9$ единиц эритроцитов, летальность в течение 3 месяцев составила 33,9%, что существенно выше, чем в 1-й и 2-й группах. Основными причинами низкой эффективности трансфузий эритроцитов были

гемолиз эритроцитов и выраженная депрессия эритропоэза, обусловленная прогрессированием заболевания и токсическим действием химиотерапии. Подразделение на группы пациентов в зависимости от эффективности ТЭ, позволяет прогнозировать течение основного заболевания и более дифференцированно подходить к терапии анемического синдрома при онкогематологических заболеваниях.

Ключевые слова: анемия, эритроциты, трансфузии эритроцитов, уровень гемоглобина, гемобластозы

CORRECTION OF ANEMIA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES USING RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS

Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Belchenko N.A., Gritsaev S.V., Shilova E.R., Glazanova T.V., Potikhonova N.A., Abdulkadyrov K.M.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal of Medical-biological Agency, Saint-Petersburg, 191024, 2nd Sovetskaya str., 16

Abstract. Presented are the efficacy analysis results of anemia correction using red blood cell (RBC) transfusions in patients with hematologic malignancies (n=190). The studied group included patients with MDS (n=39), acute myeloid leukemia (n=28), primary myelofibrosis (n=21), blast crisis of chronic myeloid leukemia (n=10), multiple myeloma (n=42), non-Hodgkin's lymphoma (n=19), chronic lymphocytic leukemia (n=22), acute lymphoblastic leukemia (n=6), and acute plasma cell leukemia (n=3). All patients had mild (n=49; 25,8%), moderate (n=61; 32,1%), or severe (n=80; 42,1%) anemia. According to increase of hemoglobin level per one transfusion the patients have been divided into 3 groups. First group (n=57; 30,0%) – with good response to RBC transfusions: hemoglobin increase per one RBC transfusion was ≥ 10 g/L ($11,4 \pm 4,4$ g/L); in this group hemoglobin increased from $70,4 \pm 12,5$ g/L to $103,4 \pm 6,7$ g/L, $2,9 \pm 1,5$ RBC units transfused in total, 3-month non-related to transfusions mortality was 5,3%. Second group (n=71; 37,4%) – with partial response: Hb increment per each RBC unit – from 5 to 9 g/L ($6,6 \pm 1,2$ g/L); Hb level increased from $68,7 \pm 12,2$ g/L to $97,6 \pm 10,2$ g/L, in total transfused $4,5 \pm 2,1$ RBC units, 3-month non-related to transfusions mortality was 16,9%. Third group (n=62; 32,6%) – with minimal response: Hb increment per each RBC unit – from 1 to 4

g/L ($2,6 \pm 1,6$ g/L); Hb level increased from $72,5 \pm 12,4$ g/L to $89,2 \pm 14,5$ г/л, in total transfused $6,4 \pm 5,9$ RBC units, 3-month mortality was 33,9%, being significantly higher as compared to the 1st and 2nd groups. The main reasons for low efficacy of RBC transfusions were red blood cell hemolysis and significant depression of erythropoiesis, related to disease progression and toxic effect of chemotherapy. Division of patients into subgroups depending on RBC transfusion efficacy allows prediction of the course of underlying disease and more differential approach to treatment of anemic syndrome in patients with hematologic malignancies.

Key words: *anemia, red blood cell, red blood cell transfusions, hemoglobin level, hematologic malignancies*

ВВЕДЕНИЕ

Анемия у больных заболеваниями системы крови является частым проявлением болезни, осложняет ее течение и ухудшает прогноз основного заболевания. Она характеризуется многочисленной симптоматикой, приводящей к дезадаптации в эмоциональной, социальной, семейной сферах, снижающей качество жизни пациентов [1, 2, 3]. Частота выявления анемии варьирует в зависимости от варианта гематологического заболевания и фазы болезни и колеблется от 20% до 90%, а на фоне проведения химиотерапии (ХТ) может возрастать в 1,5-2 раза [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Выраженную и тяжелую степень тяжести анемию корригируют с помощью трансфузий эритроцитов (ТЭ), позволяющих в короткие сроки обеспечить адекватное функционирование органов и систем организма. Однако переливания компонентов крови нередко осложняются иммунными реакциями с гемолизом, трансмиссивными инфекциями, тромбозами сосудов, а многократные ТЭ могут приводить к перегрузке организма железом и развитию гемосидероза внутренних органов [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Поэтому в последние годы принята ограничительная тактика к гемотрансфузиям [20, 21, 22]. Правила переливаний эритроцитов определены Приказом Минздрава РФ №363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» и Приказом от 2 апреля 2013 г. №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [21, 22]. Согласно Приказу №363, показанием к переливанию эритроцитов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25-30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся

снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и гематокрита ниже 25%, а также возникновением циркуляторных нарушений. Пациентам с хронической анемией эритроцитсодержащие среды (ЭСС) переливают по более строгим показаниям, так как у них «срабатывают» компенсаторные механизмы (увеличивается сердечный выброс, наблюдается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, увеличивается отдача кислорода в тканях). Этим больным переливают эритроциты только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией [22].

Однако у пациентов с гемобластозами, особенно в период противоопухолевой терапии, уровень гемоглобина в крови может снижаться на 10-30 г/л, усугубляя общее состояние больного. У этих больных нередко имеет место дефект гемопоэза, гемолиз эритроцитов, что удлиняет период восстановления показателей красной крови [23]. В то же время длительная анемия может приводить к дистрофическим изменениям в миокарде с развитием сердечной недостаточности, что негативно отражается на качестве жизни [3]. Поэтому таким пациентам необходимо обеспечить адекватную газотранспортную функцию крови, позволяющую избежать осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В процессе проведения ТЭ важно оценить их эффективность. После каждой гемотрансфузии показано назначение клинического анализа крови [22]. Оптимальным ответом на каждую перелитую дозу эритроцитной массы, содержащую 180-260 мл эритроцитов, принято считать увеличение уровня Hb на 10 г/л из расчета на 70-80 кг массы тела пациента [23, 24]. Однако у пациентов с дефектом эритропоэза, депрессией кроветворения (при инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга) и гемолизом эритроцитов не всегда удается достичь оптимального ответа.

Цель. Провести оценку результативности трансфузий эритроцитов и выяснить прогностическую значимость полученного ответа у пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 190 пациентов (в возрасте от 18 до 81 года) с различными онкогематологическими заболеваниями (Табл. 1), находившихся на лечении в период 2006-2013 гг. и получавших переливания эритроцитов для коррекции анемии. Среди анализируемых были пациенты пожилого возраста (медиана

65,5 лет) с наличием сопутствующей сердечной, легочной недостаточности, а также больные с нестабильным течением основного заболевания (сепсис, не устойчивые показатели красной крови, геморрагический синдром, гемолиз). С учетом степени тяжести (по классификации ВОЗ) методом случайной выборки были сформированы 3 группы больных. Первую группу составили 49 больных с умеренной анемией, 2-ю – 61 больной с выраженной анемией и 3-ю – 80 больных с анемией угрожающей степени тяжести.

Таблица 1

Пациенты, получавшие трансфузии эритроцитов

№	ДИАГНОЗ	Количество пациентов (n=190)
1	Миелодиспластический синдром (МДС)	39
2	Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	28
3	Первичный миелофиброз (ПМФ)	21
4	Хронический миелолейкоз (ХМЛ), бластный криз	10
5	Множественная миелома (ММ) III стадия /B.G.M. Durie и S.E. Salmon, 1975/	42
6	Неходжкинские лимфомы (НХЛ) III-IV стадия /Ann-Arbor, 1971/	19
7	Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) С стадия /J.L. Binet, 1977/	22
8	Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	6
9	Острый плазмоклеточный лейкоз	3

Переливания ЭСС и оценка их эффективности проводилась в соответствии с приказом Минздрава РФ №363 и «Инструкции по применению компонентов крови» [22]: после каждой гемотрансфузии исследовали гемограмму и общий анализ мочи. Пороговый уровень гемоглобина, при котором назначались ТЭ, был < 80 г/л. Прекращали гемотрансфузии эритроцитов при достижении уровня гемоглобина 80-95 г/л. Показания расширялись (уровень Hb < 95 г/л) у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью. Результативность ТЭ оценивали по приросту концентрации гемоглобина, оценив его динамику в трех точках: 1-ая точка – исходная (до начала ТЭ), 2-ая – на следующие сутки после последней гемотрансфузии, 3-я – спустя 10-14 дней с момента последнего переливания ЭСС. В зависимости от прироста концентрации гемоглобина на одну единицу перелитой эритроцитной массы пациентов подразделили на три группы, а именно: с положительным (полным) ответом (прирост уровня Hb $\geq$ 10 г/л), частичным (на 5-9 г/л) и минимальным (на 1-4 г/л).

Из эритроцитсодержащих сред применяли фильтрованную эритроцитную массу (ФЭМ), эритроцитную массу обедненную лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ), размороженные и отмытые эритроциты (РЭМ) и эритроцитную массу (ЭМ). Учитывая, что часть пациентов многократно получала переливания эритроцитов (в течение > 2 мес), им исследовали кровь на наличие алло- и аутоантиэритроцитарных антител и, при наличии подозрения на возможную несовместимость (таких пациентов было 16), переливания производили после индивидуального подбора с учетом полного комплекса антирезусных антигенов.

При коррекции анемии учитывались не только показатели гемограммы, но и генез развития анемического синдрома. По результатам нашего исследования выявлено, что основными причинами анемии были опухолевая инфильтрация КМ и нарушение гемопоэза (у 41 больного отмечалось снижение числа эритроидных предшественников в миелограмме от 0,2% до 9,8%), гемолиз эритроцитов (у 25 больных в сыворотке крови выявлялось повышение не прямой фракции билирубина от 19,2 до 41,9 мкмоль/л, редко – свободного гемоглобина от 0,05 до 0,09 г/л), а также токсическое действие ХТ. Кроме того, у 24 пациентов отмечался дефицит железа (сывороточное железо составляло от 4,0 до 8,8 мкмоль/л), у 16 больных – длительный геморрагический синдром (желудочно-кишечные и носовые кровотечения), обусловленный ДВС-синдромом и/или тромбоцитопенией. Больным, которые имели дефицит железа, помимо ТЭ, назначали препараты железа. Для остановки кровотечения применялись свежемороженая плазма и концентрат тромбоцитов в терапевтических дозах в комплексе с гемостатическими препаратами.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2007) и STATISTICA 7.0 for Windows. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно анализу, самой востребованной ЭСС оказалась ФЭМ (Рис. 1), которая применялась в 5,5 раз чаще по сравнению с ЭМОЛТ или РЭМ ($p < 0,02$) и в 15 раз чаще, чем ЭМ ($p < 0,0001$).

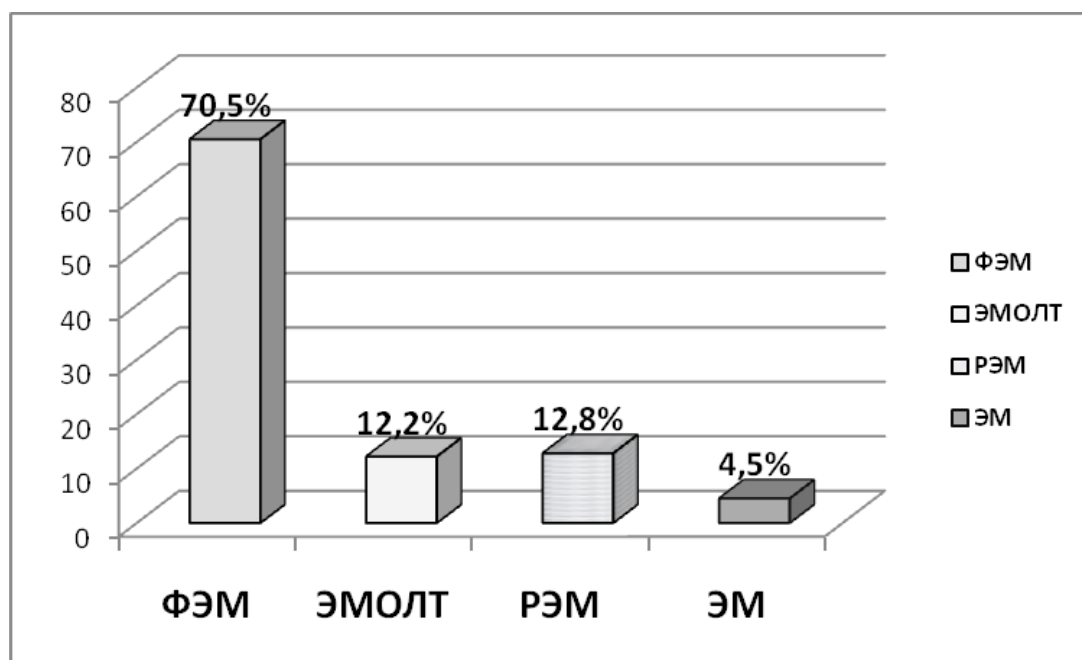


Рисунок 1. Соотношение по числу единиц используемых эритроцитсодержащих сред

Положительная динамика показателей красной крови у больных наблюдалась, в среднем, после переливания $4,7 \pm 4,0$ дозы ТЭ. Так, уровень гемоглобина с $70,4 \pm 12,3$ г/л увеличился до $98,6 \pm 14,1$ г/л ($p < 0,001$), а его прирост составил в среднем $28,9 \pm 16,3$ г/л. На каждую перелитую дозу эритроцитов отмечалось повышение уровня Hb на $8,0 \pm 5,4$ г/л (-1-30 г/л). Количество эритроцитов увеличилось на $0,92 \pm 0,47 \times 10^{12}/л$, а уровень гематокрита – на $8,3 \pm 4,7\%$ (Табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей красной крови на фоне гемотрансфузий эритроцитов

Период оценки	Уровень гемоглобина (г/л)	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Гематокрит (%)
Исходные данные	$70,4 \pm 12,3$	$2,30 \pm 0,44$	$21,1 \pm 4,0$
	(36-97)	(1,17-3,31)	(10,1-33,0)
1-й день после ТЭ	$98,6 \pm 14,1$	$3,21 \pm 0,39$	$33,3 \pm 4,0$
	(36-109)	(2,01-3,96)	(16,0-36,7)

Количество доз ТЭ пациентам молодого (от 18 до 60 лет) и старшего возраста (от 61 до 81 года), необходимых для коррекции анемии, не различалось и составило $5,1 \pm 5,0$ и $4,3 \pm 2,7$ доз, соответственно ($p > 0,05$). Что также подтверждалось отсутствием корреляции между возрастом больного и числом переливаний эритроцитов ($r = -0,081$; $p > 0,1$; $n = 190$).

В связи с тем, что не все пациенты имели одинаковую прибавку гемоглобина, исследовано соотношение пациентов, которые адекватно отвечали на ТЭ, и пациентов с минимальным ответом на переливания ЭСС; оценена прогностическая значимость такого подразделения (Табл. 3).

Таблица 3

Прирост уровня гемоглобина в различных группах на фоне трансфузий эритроцитов

Группы больных, получавшие трансфузии ЭСС	Количество пациентов (n/ %)	Прирост Hb после всех трансфузий (г/л)	Прирост Hb после каждой трансфузии (г/л)	Среднее количество трансфузий (n)
1 группа – положительный ответ	57 (30,0%)	$33,0 \pm 14,7$ (от 10 до 73)	$11,4 \pm 4,4$ (от 10 до 30)	$2,9 \pm 1,5$ (от 1 до 7)
2 группа – частичный ответ	71 (37,4%)	$29,0 \pm 13,5$ (от 6 до 64)	$6,6 \pm 1,2$ (от 5,0 до 9,7)	$4,5 \pm 2,1$ (от 1 до 10)
3 группа – минимальный ответ	62 (32,6%)	$16,8 \pm 14,4$ (от -11 до 65)	$2,6 \pm 1,6$ (от -1,0 до 4,9)	$6,4 \pm 5,9$ (от 2 до 32)
Все пациенты	190 (100%)	$28,9 \pm 16,3$ (от -11 до 73)	$8,0 \pm 5,4$ (от -1 до 30)	$4,7 \pm 4,0$ (от 1 до 32)

Группа больных с положительным ответом на ТЭ составила 30,0% ($n = 57$). Уровень Hb повышался на ≥ 10 г/л после каждого переливания эритроцитов, уменьшалась симптоматика анемии (одышка, слабость, головокружение, сердцебиение, гипотония, гиподинамия и т.д.). В данную группу вошли пациенты с различными видами гемобластозов, которые, как правило, имели благоприятный прогноз по основному заболеванию и хорошо реагировали на ХТ. Этим больным переливалось в среднем $2,9 \pm 1,5$ (1-7) единицы эритроцитов. В результате уровень гемоглобина увеличился (Рис. 2) с $70,4 \pm 12,5$ г/л до $103,4 \pm 6,7$ г/л ($p < 0,0001$; $n = 57$). Необходимо подчеркнуть, что у 41

пациента после трансфузий эритроцитов быстро выросли показатели красной крови (Hb более 100 г/л) не только благодаря высокой эффективности ТЭ, но и, вероятно, регенеративной активности КМ пациентов. В этой группе больных выявлена высокая степень корреляции между числом перелитых доз эритроцитов и суммарной прибавкой уровня гемоглобина ($r=+0,871$; $p<0,0001$; $n=57$), подтверждающая высокую эффективность ТЭ. В этой группе пациентов в течение двух месяцев после ТЭ летальность (не связанная с гемотрансфузиями) составила 5,3% ($n=3$), из которых у 2-х больных множественной миеломой развилась острая почечная недостаточность (1 пациентка с ММ III ст. В) и острая сердечная недостаточность (1 пациентка с ММ III ст. А), и у 1-го – с ХЛЛ С стадией по J.L. Binet – развилась тяжелая двухсторонняя пневмония.

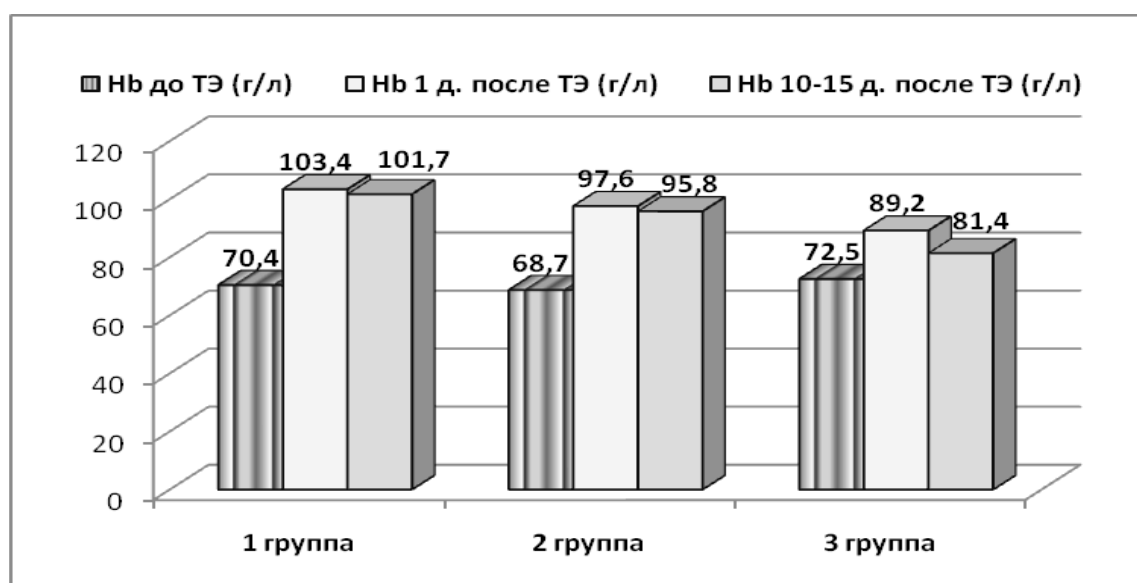


Рисунок 2. Динамика уровня гемоглобина (исходно, после трансфузий на 1 день и через 10-15 дней)

Группа пациентов с частичным ответом на трансфузии эритроцитов составила 37,4% ($n=71$). В этой группе больных после каждой ТЭ отмечалось повышение уровня гемоглобина на 5,0-9,7 г/л, уменьшение симптомов анемии, а при отмене переливаний через 10-15 дней наблюдалось умеренное снижение показателей красной крови, как правило, не требующее повторных трансфузий. В данную группу вошли преимущественно пациенты с благоприятным прогнозом ($n=47$) и с рецидивами и рефрактерными формами заболевания: МДС ($n=8$) рефрактерная анемия с избытком

бластов (РАИБ I и II), ОМЛ из предшествующего МДС (n=5) и ОМЛ, вызванный предшествующим лечением (n=3), ХМЛ бластный криз (n=3), ММ резистентная к химиотерапии (n=4), синдром Рихтера (n=1). Этим больным переливалось в среднем по $4,5 \pm 2,1$ (1-10) дозы эритроцитов. За время гемотрансфузий уровень гемоглобина повысился с $68,7 \pm 12,2$ г/л до $97,6 \pm 10,2$ ($p < 0,0001$), а эффективность подтверждена высокой положительной линейной связью между количеством перелитых доз эритроцитов и уровнем Hb ($r = +0,856$; $p < 0,0001$; $n = 71$). В данной группе летальность в пределах 3-х месяцев после ТЭ составила 16,9% (n=12), что было обусловлено рефрактерностью к проводимой химиотерапии и прогрессией основного заболевания.

Группа больных с минимальным ответом на переливания эритроцитов составила 32,6% (n=62). Пациенты этой группы, как правило, нуждались через 10-14 дней в повторных гемотрансфузиях. Прирост гемоглобина после каждой ТЭ не превышал 4,9 г/л (в среднем $2,6 \pm 1,6$ г/л). Повышение концентрации гемоглобина отмечено с $72,5 \pm 12,4$ г/л до $89,2 \pm 14,5$ г/л ($p < 0,001$; $n = 62$), а умеренная линейная связь между количеством перелитых доз ЭМ и прибавкой Hb ($r = +0,413$; $p < 0,05$; $n = 62$) подтвердила минимальный эффект от ТЭ. Отсутствие статистически значимой связи между количеством перелитых единиц ЭСС и прибавкой уровня Hb на единицу донорских эритроцитов ($r = -0,175$; $p > 0,05$; $n = 62$) следует расценивать как крайне низкую (недостаточную) эффективность. Необходимо также отметить, что в этой группе у 7 пациентов (13,5%) вовсе не наблюдалось прироста Hb после гемотрансфузий.

Низкий прирост концентрации гемоглобина в третьей группе, а в последующем и быстрое его снижение после ТЭ, обусловлен преимущественно гемолизом (повышение общего билирубина $\geq 20,5$ мкмоль/л – у 19 больных), депрессией кроветворения (снижение эритроидных элементов КМ менее 5% – у 17 пациентов) за счет прогрессирования заболевания и рефрактерности его к противоопухолевому лечению, а также токсическим эффектом ХТ (гематологическая токсичность III-IV ст.). Этим пациентам, для улучшения состояния, в последующем было перелито существенно большее количество доз ЭСС – в среднем $6,4 \pm 5,9$ (2-32), за счет чего удалось поднять показатели красной крови. Обращает на себя внимание, что в данную группу вошли пациенты с рефрактерными формами гемобластозов. Летальность в течение трех месяцев в этой группе составила 33,9% (n=21).

Несмотря на то, что исходный уровень Hb в трех группах пациентов не различался ($70,4 \pm 12,5$ г/л, $68,7 \pm 12,2$ г/л и $72,5 \pm 12,4$ г/л; $p > 0,3$), прирост Hb (Табл. 3) и конечные его концентрации имели существенные отличия, составляя $103,4 \pm 6,4$ г/л, $97,6 \pm 10,2$ г/л и $89,2 \pm 14,5$ ($p < 0,01$). Однако для достижения целевого уровня гемоглобина в первой группе больных перелито $2,9 \pm 1,5$ единицы ЭСС, во второй – $4,5 \pm 2,1$, в третьей – $6,4 \pm 5,9$, что существенно различалось ($p < 0,02$). В то же время летальность в пределах 3-х месяцев от начала ТЭ в третьей группе существенно выше (Рис. 3). Так, если в 1-й и 2-й группах летальность составила 5,3% и 16,9% (χ^2 с коррекцией по Yates=3,09; $p=0,078$), то в 3-й – 33,9%, что достоверно различалось с показателями 1 и 2 групп больных ($\chi^2=13,03$; $p=0,0003$ и $\chi^2=4,01$; $p=0,045$ соответственно).

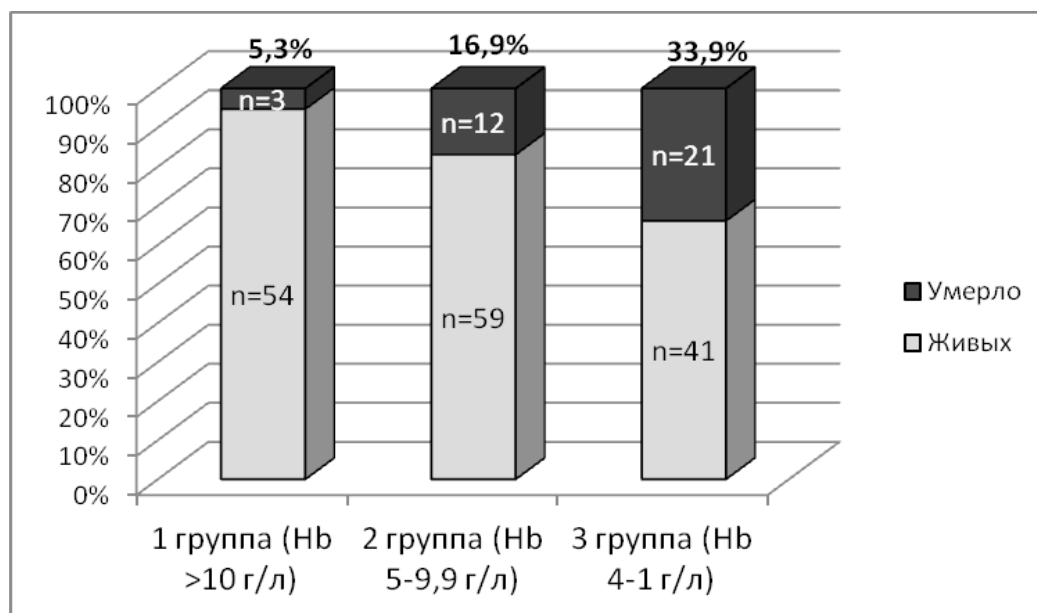


Рисунок 3. Летальность в различных группах пациентов

В последующем у пациентов, получавших ТЭ, через 10-15 дней, наблюдалось снижение уровня гемоглобина, особенно значимое в третьей группе (Рис. 2), что требовало повторных ТЭ. На наш взгляд, падение уровня Hb в данной ситуации обусловлено естественным старением и апоптозом донорских эритроцитов, а также низкой продукцией собственных эритроцитов в КМ и гемолизом.

Особый интерес в третьей группе представляли больные, прибавка гемоглобина которых на фоне ТЭ не превышала 2,0 г/л ($0,7 \pm 1,0$ г/л; $n=19$). Это были пациенты с рефрактерными формами ОМЛ ($n=7$), ОЛЛ ($n=1$), МДС РАИБ-II ($n=1$), НХЛ маргинальной зоны селезенки с синдромом Фишера-Эванса ($n=1$), ХЛЛ ($n=3$), ХМЛ в фазе бластного криза ($n=3$), ПМФ ($n=3$). У них отмечалась выраженная депрессия эритропоэза, обусловленная прогрессированием заболевания и токсическим действием ХТ; в миелограмме содержание эритроидных элементов составляло от 0,2% до 9,8% (в среднем, $3,3 \pm 2,8\%$). В этой группе больных также определялся гемолиз эритроцитов, как проявление основного заболевания [25]. Клинически признаки гемолиза выявлялись лишь в виде субиктеричности склер. В то же время обнаруживались лабораторные изменения в виде повышения уровня свободного гемоглобина (от 0,05 до 0,09 г/л), увеличения билирубина (общий билирубин составлял от 24,3 до 46,1 мкмоль/л) с преобладанием несвязанной фракции (от 19,2 до 41,9 мкмоль/л, в среднем $24,4 \pm 12,7$ мкмоль/л). Поэтому такие больные получали терапию, направленную на профилактику и лечение гемолиза (гормональную, иммуносупрессивную, инфузионную). Пациенты этой группы нуждались в повторных переливаниях ЭСС в течение 10-14 дней, что могло привести к риску перегрузки организма железом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анемия у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови нередко выступает ведущим симптомом болезни (у 20-98% больных), снижая противоопухолевый эффект химиотерапии, ухудшая качество жизни и прогноз заболевания [2, 4, 7, 8, 9, 11, 26]. Так, в период постановки диагноза при болезни Ходжкина анемия выявляется у 22% больных, с увеличением частоты на фоне противоопухолевого лечения до 54,5%; при неходжкинских лимфомах – у 34,9%, увеличиваясь на фоне ХТ до 73,7%; при хроническом лимфолейкозе – у 30,1%, увеличиваясь до 72,9%; при множественной миеломе – у 56%, повышаясь до 77,4% [9, 11]. Еще чаще анемию выявляют у пациентов острыми миелоидными и лимфоидными лейкозами, миелодиспластическим синдромом. При первичной диагностике ПМФ анемия встречается в 38% случаев [18, 27, 28]; у пациентов эссенциальной тромбоцитемией в фазе бластного криза – в 74% случаев [29]; при хроническом миелолейкозом на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы – от 40%

до 83% [8, 26, 30, 31]. Причем анемия у больных НХЛ, ММ нередко расценивается в качестве «индикатора», указывающего на необходимость проведения ХТ [32]

При выборе тактики лечения таких больных необходимо учитывать риск возникновения опасных для жизни осложнений, возникающих вследствие действия хронической гипоксии из-за неадекватной оксигенации жизненно важных органов (мозга, сердца, печени), а также механизмы развития анемии, с учетом которых можно ликвидировать анемию или значительно улучшить общее состояние пациента. У больных с онкогематологическими заболеваниями в генезе анемии могут принимать участие сразу несколько факторов. К ним относятся: вытеснение эритроидных элементов КМ и замещение их опухолевыми клетками [33]; гемолиз эритроцитов со значительным уменьшением продолжительности их жизни до 60-90 суток [25, 34, 35, 36]; неэффективный эритропоэз [23]; угнетение эритроидного ростка провоспалительными цитокинами [37, 38, 39]; снижение экспрессии рецепторов на поверхности клеток эритрона, воспринимающих эритропоэтин, или недостаточная (неадекватная степени выраженности анемии) продукция эндогенного эритропоэтина в организме больного [37, 40, 41, 42, 43, 44]; увеличение продукции основного регулятора железа – гепсидина, с развитием функционального дефицита железа [37, 45, 46, 47]; развитие избыточного фиброза костной ткани [48]; усиление свободнорадикального окисления липидов во время проведения противоопухолевой терапии (в процессе ХТ увеличивается продукция свободных радикалов и снижается антиоксидантная защита организма) [36, 49, 50, 51]; частые кровотечения [50]. Выяснив ключевые факторы, участвующие в развитии анемии у конкретного больного, можно получить хороший результат от патогенетического лечения.

Основным недостатком патогенетической коррекции анемии следует считать то, что с момента назначения такой терапии до получения положительного ответа может пройти несколько месяцев. А выжидательная тактика для онкогематологических больных не всегда допустима в связи с опасностью прогрессирования опухолевого процесса и риска для жизни больного вследствие гипоксических нарушений, которые могут возникнуть у пациентов с угрожающей жизни анемией, особенно в пожилом возрасте с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Поэтому в таких случаях заместительная терапия остается приоритетной, тем более при угрозе жизни больного, так как она позволяет в кратчайшие сроки добиться улучшения общего состояния пациента.

Для коррекции анемии с помощью ТЭ в настоящее время существуют две тактики: рестриктивная, при которой трансфузии эритроцитов проводят при уровне гемоглобина 70 г/л (уровень гемоглобина поддерживается от 70 до 90 г/л), и либеральная – переливания ЭСС проводят при уровне гемоглобина менее 100 г/л [52]. При выборе тактики лечения необходимо помнить, что ТЭ наряду с лечебным эффектом несут и риск развития осложнений. Так, несмотря на возросшие требования к отбору доноров, использованию высокотехнологичных методов диагностики трансмиссивных инфекций, индивидуальному подбору доноров, тем не менее, сохраняется риск передачи инфекций от донора реципиенту, аллоиммунизация пациента, а также риск перегрузки организма железом [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 53, 54, 55]. В связи с этим в последние годы к трансфузионной терапии подходят более строго, а показания к переливанию эритроцитов значительно сократились. У пациентов с хронической анемией эритроциты переливают только для коррекции важнейших симптомов анемии, которые не поддаются основной патогенетической терапии; уровень гемоглобина у таких пациентов может составлять менее 70-80 г/л, гематокрита – 25% [22].

Однако пациенты с гемобластомами отличаются нестабильностью общего соматического состояния и вариабельностью течения опухолевого заболевания, получают цитостатическую терапию, которая обладает токсичностью не только на гемопоэз, но и на сердечно-сосудистую систему и другие жизненно важные органы и системы, что приводит к снижению толерантности организма к гипоксии [3, 56, 23]. Поэтому рестриктивная тактика в отношении ТЭ у такой категории пациентов, особенно у лиц пожилого возраста с наличием сопутствующей сердечной недостаточности, не удовлетворяет клиницистов из-за опасности гипоксических осложнений в период цитостатической терапии. Этим больным часто требуются многократные переливания ЭСС.

В проведенной работе показано, что у 30% больных получен положительный ответ на ТЭ, а прирост уровня Hb составил более 10 г/л; у них быстро происходило восстановление собственного гемопоэза после ХТ и сохранялся эффект от переливаний ЭСС на длительный период. У таких пациентов без признаков сердечной недостаточности коррекцию анемического синдрома проводили при уровне гемоглобина < 80 г/л. Стабильного состояния достигали после переливания $2,9 \pm 1,5$ единиц эритроцитов. У 37,4% больных с частичным ответом также отмечался удовлетворительный эффект от ТЭ с приростом гемоглобина на одну единицу ЭСС 5-9 г/л. Улучшение состояния в этой

группе больных достигалось за счет переливания $4,5 \pm 2,1$ доз эритроцитов. Как в первой, так и во второй группах пациентов уровень гемоглобина через 10-14 дней снижался незначительно. В то же время недостаточная эффективность от трансфузий ЭСС наблюдалась в третьей группе с минимальным ответом. Прирост гемоглобина на гемотрансфузию составлял 1-4 г/л. Улучшение состояния и повышение концентрации Hb > 80 г/л у таких пациентов удавалось достичь лишь после переливания $6,4 \pm 5,9$ единиц эритроцитов. У этих больных выявлялась не только продвинутая стадия заболевания с выраженной депрессией эритропоэза, обусловленной прогрессированием заболевания и токсическим эффектом ХТ, но нередко и гемолиз эритроцитов, как проявление основного заболевания. Мы также учитывали возраст пациентов и наличие сердечной или дыхательной недостаточности, в связи с риском гипоксических осложнений. У пациентов пожилого возраста, даже при более высоких показателях красной крови (уровень гемоглобина 80-100 г/л), чаще наблюдались тахикардия (пульс свыше 90-110 уд/мин), гипотония (артериальное давление менее 120/70 мм рт.ст.), одышка при умеренной нагрузке, а иногда и в покое. В то же время после переливания эритроцитов у них отмечалось значительное улучшение общего состояния и купирование или значительное уменьшение анемической симптоматики. Поэтому для коррекции анемии у пожилых больных с сердечной недостаточностью, особенно с признаками неэффективного эритропоэза, переливания эритроцитов следует проводить и при более высоких показателях красной крови – уровне Hb $< 90-95$ г/л и уровне гематокрита $< 30\%$.

Однако при коррекции анемии следует учитывать не только показатели гемограммы, но и генез развития анемического синдрома. По результатам нашего исследования выявлено, что основными причинами анемии были опухолевая инфильтрация КМ и нарушение гемопоэза, гемолиз эритроцитов, а также токсическое действие ХТ. У некоторых пациентов отмечался дефицит железа, геморрагический синдром, обусловленный ДВС синдромом и/или тромбоцитопенией. Поэтому такие больные, помимо ТЭ, получали препараты железа. Для остановки кровотечения применялись свежзамороженная плазма и концентрат тромбоцитов в комплексе с гемостатическими препаратами.

Следует отметить, что в последние годы для коррекции анемии, связанной с опухолевыми заболеваниями, в качестве патогенетического лечения большое значение стали придавать применению препаратов рекомбинантного эритропоэтина. Их

использование позволяет добиться положительного эффекта у 24% – 85% больных [1, 4]. Данный вид терапии особенно эффективен в тех случаях, когда анемия обусловлена низким синтезом эндогенного эритропоэтина, хотя у пациентов с нормальным и умеренно повышенным уровнем эритропоэтина – эта терапия также эффективна [1, 57]. Однако пациенты с выраженной и угрожающей жизни степенью тяжести анемией, имеющие уровень гемоглобина менее 80 г/л, должны получать, наряду с терапией рекомбинантным эритропоэтином, переливания эритроцитов.

Анемия, которая трудно поддавалась коррекции с помощью эритроцитов, часто была вызвана гемолизом, не позволяющим добиться повышения уровня гемоглобина до необходимых цифр. У этих больных наблюдалось повышение примеси свободного гемоглобина (0,05-0,09 г/л) и непрямого билирубина (19,2-41,9 мкмоль/л). В качестве патогенетической терапии таким пациентам показано назначение кортикостероидных гормонов и иммуносупрессивных препаратов, которые, однако, не всегда эффективны. Ранее нами было показано, что у пациента с НХЛ с синдромом Фишера-Эванса, пролеченного кортикостероидными средствами без эффекта и получившего более 60 ТЭ, отмечен быстрый результат от применения моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаба) с последующей длительной ремиссией более 3-х лет [25].

Необходимо также отметить, что летальность в течение 3-х месяцев от начала ТЭ существенно отличалась в группе с минимальным ответом на переливания (Рис. 3), составляя 33,9% против 5,3% и 16,9%, соответственно, в группах с положительным и частичным ответом, что может быть взято на вооружение в качестве прогностического маркера. Причинами летальных исходов были рецидивы заболеваний и резистентность к проводимой ХТ.

Таким образом, основными причинами анемии у проанализированных больных явились выраженная депрессия эритропоэза, обусловленная прогрессированием заболевания и токсическим действием химиотерапии, гемолиз эритроцитов, как проявление заболевания, а также дефицит железа и геморрагический синдром. Коррекция анемии с помощью заместительных переливаний ЭСС позволяла восстановить показатели красной крови, улучшить общее состояние больных у большинства пациентов. Однако после прекращения переливаний возможно снижение уровня гемоглобина. Подразделение на группы пациентов в зависимости от эффективности ТЭ, позволяет прогнозировать

течение основного заболевания и более дифференцированно подходить к терапии анемического синдрома при онкогематологических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с онкогематологическими заболеваниями// Современная онкология. – 2010. – Т. 12, №1. – С. 70-75.
2. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Кармацкая И.И. и др. Эффективность эритропоэзстимулирующих препаратов и их влияние на качество жизни больных с анемией при лимфопролиферативных заболеваниях// Каз.мед.журнал. – 2013. – Т. XCIV, №4. – С. 468-473.
3. Oliva E.N., Dimitrov B.D., Benedetto F. et al. Hemoglobin level threshold for cardiac remodeling and quality of life in myelodysplastic syndrome// Leuk. Res. – 2005. – Vol. 29. – P. 1217-1219.
4. Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор литературы)// Онкогематология. – 2012. – №3. – С. 20-29.
5. Dammacco F., Luccarelli G., Prete M., Silvestris F. The role of recombinant human erythropoietin alpha in the treatment of chronic anemia in multiple myeloma// Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2002. – Suppl 1. – P. 32-38.
6. Kyle R.A. Multiple myeloma: review of 869 cases// Mayo Clin Proc. – 1975. – Vol. 50. – P. 29-40.
7. Moullet I., Salles G., Ketterer N. et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients// Ann Oncol. – 1998. – Vol. 9. – P.1109-1115.
8. Santos F.P., 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. – Vol. 117, №5. – P. 982-991.
9. 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. – Vol. 116, №11-12. – P. 367-372.

10. Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia// Clin Lymphoma. – 2003. – Vol. 4. – Suppl. 1. – S. 13-17.
11. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma// Am. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 33, №5. – P. 465-468.
12. Грицаев С.В., Даваасамбуу Б., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Отбор больных для терапии хелаторами железа// Клин. Онкогематология. – 2013. – Т.6, №2. – С. 204-209.
13. Aapro M.S., Jelkmann W., Constantinescu S.N., Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer// Br. J. of Cancer. – 2012. – Vol. 106, №7. – P. 1249-1258.
14. Brecher M.E., Hay S.N. Bacterial contamination of blood components// Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18, №1. – P. 195-204.
15. Dreyfus F. The deleterious of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes// Blood Rev. – 2008. – Vol. 22, Suppl. 2 – S.29-34.
16. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients With Cancer// Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, №21. – P. 2377-2381.
17. Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red Blood Cell Transfusion in clinical practice// Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 415-426.
18. Leitch H.A., Vickars L.M. Supportive care and chelation therapy in MDS: are we saving lives or just lowering iron?// Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2009. – P. 664-672.
19. Malcovati L., Porta M.P., Pascito C. et al. Prognostic factors and life expentancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basic of clinical decision making// J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, №30. – P. 7594-7603.
20. Жибурт Е.Б., Караваев А.В., Шестаков Е.А. и др. Правила переливания эритроцитов, основанные на доказательствах// Трансфузиология. – 2012. – Т. 13, №3. – С. 55.
21. Правила клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов/ Приказ от 2 апреля 3013 г. №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» [Электронный ресурс]// <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>

22. Приказ Минздрава РФ №363 от 25 ноября 2002 года «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови».
23. Романенко Н.А. Терапия и профилактика анемии и перегрузки железом у больных миелодиспластическим синдромом// Биомедицинский журнал – WWW.Medline.ru. – 2013. – Т. 13. – С. 967-986.
24. Romanenko N.A. Study of efficacy red cell transfusions and their influencing on quality of life in hematological malignancies patients with anemia// Haematologica – The Hematology journal. – 2012. – Vol. 97, Suppl.1. – P.163.
25. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Патогенетическое лечение пациентки с неходжкинской лимфомой маргинальной зоны селезенки, осложненной синдромом Эванса// Каз.мед.журн. – 2012. – Т. XCIII, №5. – С. 843-846.
26. Quintás-Cardama A., De Souza Santos F.P., 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. – Vol. 115, №17. P. 3935-3943.
27. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options?// Semin. Oncol. – 2002. Vol. 29, 3 Suppl. 8. P. P. 45-54.
28. Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience// Mayo Clin. Proc. – 2012. – Vol. 87, №1. – P. 25-33.
29. Passamonti F., Rumi E., Arcaini L. et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study// Am. J. Hematol. – 2009. – Vol. 84, №10. – P. 641-644.
30. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Эффективность коррекции анемии у больных хроническим миелолейкозом, развившейся на фоне терапии иматинибом// Биомедицинский журнал – WWW.Medline.ru. – 2010. – Т. 11. – С. 376-389.
31. Cortes J., O'Brien S., Quintas A. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase// Cancer. – 2004. –Vol. 100, №11. – P. 2396-2402.
32. 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. – Vol. 19, №1. – P. 69-72.
33. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible

- pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha// *Acta Haematol.* – 2009. – Vol. 121, №4. – P. 187-195.
34. Eve H.E., Rule S.A. Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma// *Int. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 91, №2. – P. 322-325.
35. Zent C.S., Ding W., Reinalda M.S. et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis// *Leuk. Lymphoma.* – 2009. – Vol. 50, №8. – P. 1261-1268.
36. [Zupanić-Krmek D.](#), [Lang N.](#), [Jurčić D.](#) et al. Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies// *Acta Clin. Croat.* – 2011. – Vol. 50, №4. – P. 495-500.
37. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях// *Клинич. Онкогематол.* – 2012. – Т.5, №4. – С. 296-304.
38. Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device// *Perfusion.* – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 83-90.
39. Romanenko N.A., Rozanova O.E., Glazanova T.V., Abdulkadyrov K.M. Role of cytokines in resistance to erythropoiesis stimulating agents treatment of anaemia in patients with lymphoproliferative disorders// *Haematologica - The Hematology journal.* – 2012. – Vol. 97. – Suppl. 1. – S. 550-551.
40. Лямкина, А.С., Поспелова Т.И., Обголец Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями// *Бюлл. СО РАМН.* – 2013. – Т. 33, №1. – С. 54-60.
41. Gaya A., Urbano-Ispizua A., Fernández-Avilés F. et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment// *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2008. – Vol. 14, №8. – P. 880-887.
42. Mauro F.R., Gentile M., Foa R. Erythropoietin and chronic lymphocytic leukemia// *Rev. Clin. Exp. Hematol.* – 2002. – №1. – P. 21-31.
43. Singh A., Eckardt K.U., Limmermann A. et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation// *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 251-256.
44. Takagi M., Migamoto Y., Kosaka M. et al. Clinical significance of serum erythropoietin levels in patients with multiple myeloma// *Rinsho Ketsueki.* – 1992. – Vol. 33. – P. 1151-1157.

45. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
46. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа// Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, №3. – С. 278-283.
47. Fleming, R.E., Sly W.S. Ferroprotein mutation in autosomal dominant hemochromatosis: loss of function, gain in understanding// J. Clin. Inv. – 2001. – Vol. 108. – P. 521-522.
48. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. и др. Ведение пациентки с параллельным течением множественной миеломы и первичного миелофиброза (случай из практики)// Биомедицинский журнал – WWW.Medline.ru. – 2011. – Т. 12. – С. 646-664.
49. Петухов В.И., Янсонс Э., Бондарь Д.К. и др. О значении антиоксидантной системы эритроцитов в развитии анемии у больных гемобластозами// Тер. арх. – 1992. – Т. 64, №7. – С. 25-29.
50. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах// Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, №1. – С. 31-37.
51. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function// Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 47-95.
52. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику// Трансфузиология. – 2007. – Т.8, №3-4. – С.47-59.
53. Савченко В.Г., Гармаева Т.Ц., Куликов С.М. и др. Эффективность и безопасность трансфузионной терапии гематологических больных// Тер. архив. – 2006. – №7. – С. 12-18.
54. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. 320 с.
55. Williamson L.M., Lowe S., Love E.M. et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports// Br. Med. J. – 1999. – Vol. 319. – P. 16-19.
56. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике. – СПб.: Издательство «KN», 1997. - 176 с.
57. 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// Тер. Архив. – 2013. – Т.85, №8. – С.81-86.