

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФНО- α НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н.А. Романенко, С.С. Бессмельцев, О.Е. Розанова, Н.С. Карпова, К.М. Абдулкадыров

ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

В статье представлены механизмы развития анемии у больных с опухолевыми заболеваниями лимфатической ткани. Изучена эффективность терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭПО) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с анемией ($n=21$). В группу больных входили пациенты с хроническим лимфолейкозом ($n=5$), индолентными формами лимфом ($n=7$) и множественной миеломой ($n=9$). Возраст больных составлял от 49 до 80 лет ($63,6 \pm 8,2$ года). Положительным ответом на лечение ЭПО считалось увеличение уровня гемоглобина на 20 г/л или повышение его до 120 г/л. На фоне указанной терапии уровень гемоглобина увеличился с $86,8 \pm 18,5$ г/л до $111,4 \pm 26,5$ г/л ($p < 0,001$). В целом по группе эффективность терапии ЭПО составила 61,9%. Изучена информативность цитокина (ФНО- α) в качестве фактора прогноза эффективности терапии препаратами ЭПО. Пациенты с низким уровнем ФНО- α (< 15 пг/мл) достигали положительного ответа в 92,9% случаев, у больных с высоким уровнем ФНО- α (> 15 пг/мл) положительного ответа не наблюдалось. Это позволило установить обратно пропорциональную корреляцию исходного уровня ФНО- α и положительного ответа на терапию ЭПО ($r=-0,487$; $p < 0,03$; $n=21$). Таким образом, определение уровня ФНО- α у больных лимфопролиферативными заболеваниями перед терапией ЭПО позволяет с высокой степенью достоверности предсказать ответ на данный вид терапии.

Ключевые слова: анемия, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, лимфома, рекомбинантный эритропоэтин, эпоэтин альфа, эральфон, ФНО- α

INFLUENCE OF TNF-ALPHA ON THE EFFICACY OF ANEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

N.A. Romanenko, S.S. Bessmeltsev, O.E. Rozanova, N.S. Karpova, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of hematology and transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

In this article mechanisms of anaemia development in patients with lymphatic tissue malignant diseases are presented. Therapy efficacy of erythropoiesis-stimulating agents (EPO) in patients with lymphoproliferative disorders and anaemia ($n=21$) is studied. Study group included patients with a chronic lymphoid leukemia ($n=5$), indolent lymphomas ($n=7$) and multiple myeloma ($n=9$). Patients were 49–80 years of age (63.6 ± 8.2 years). The positive response to EPO therapy was considered if hemoglobin level increased on 20 g/l or its rising to 120 g/l. With given therapy hemoglobin level was increased from 86.8 ± 18.5 g/l to 111.4 ± 26.5 g/l ($p < 0.001$). EPO therapy efficacy was 61.9% for total group of patients. Importance of TNF-alpha detection as the prognosis factor of EPO therapy efficacy was studied. Patients with low level of TNF-alpha (less than 15 pg/ml) achieved the positive response in 92.9%, with a high level of TNF-alpha (more than 15 pg/ml) – the positive response was not observed. Inversely proportional correlation between initial TNF-alpha level and therapy response has been established ($r=-0.487$; $p < 0.03$; $n=21$). Thus, detection of TNF-alpha level in patients with lymphoproliferative disorders before EPO therapy allows to predict therapy response with high degree of significance.

Key words: anemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, lymphoma, recombinant erythropoietin, epoietin alpha, eralfon, TNF-alpha

Анемия является частым и опасным осложнением у больных различными формами гемобластозов. В целом частота ее встречаемости среди онкогематологических пациентов колеблется от 30 до 80% [1–4]. Клинически анемия проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, головными болями, снижением умственной и физической активности, подавленностью, одышкой, бледностью кожных покровов, тахикардией, в некоторых случаях — снижением артериального давления,

а у пожилых пациентов — появлением или учащением приступов стенокардии [5]. Многообразная симптоматика анемии в конечном счете в значительной мере ухудшает качество жизни больных, приводя к депрессии, потере трудоспособности и дезадаптации в семейной и общественной жизни [6, 7]. Кроме того, анемия ухудшает прогноз солидных опухолей, множественной миеломы, лимфом и лейкозов. Так, L. Mouillet и соавт. [3], изучив продолжительность жизни 1077 больных

с неходжкинскими лимфомами, установили, что медиана общей выживаемости у пациентов с анемией была существенно ниже и составляла 47 мес, в то время как у больных без анемии — 146 мес. У пациентов с анемией в период проведения химиотерапевтического или комбинированного лечения снижается их эффективность и увеличивается частота летальных исходов.

В патогенезе анемии у больных гемобластозами участвуют многие механизмы. К ним относятся вытеснение нормального гемопоэза и замещение его опухолевыми клетками, гемолиз со значительным уменьшением периода жизни эритроцитов, снижение выработки эндогенного эритропоэтина, а также угнетение эритроидного роста провоспалительными цитокинами [8–11]. Известно, что взаимодействие опухолевых клеток и иммунной системы приводит к активации макрофагов с последующим повышением продукции таких цитокинов, как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и ФНО- β , интерферон- γ [12, 13]. Цитокины усиливают апоптоз клеток, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и угнетают выработку эндогенного эритропоэтина. Они также нарушают утилизацию железа энтероцитами кишечника, его метаболизм и поступление в клетки эритрона. Это происходит опосредованно через повышенную продукцию гормона гепцидина, блокирующего выработку ферропортина, который в норме обеспечивает необходимое количество железа в сыворотке крови [14]. В результате снижается высвобождение железа из макрофагов, нарушается его ассимиляция в эритроциты, что приводит к функциональному дефициту железа. При этом в крови может определяться сниженное содержание сывороточного железа, но одновременно выявляется повышенный уровень ферритина, а эритроциты могут носить даже признаки гипохромных анемий. Таким образом, провоспалительные цитокины в конечном итоге приводят к снижению содержания сывороточного железа и к увеличению синтеза ферритина с повышенным депонированием железа в макрофагах и гепатоцитах, что и составляет целый комплекс так называемого функционального дефицита железа [15–17]. В развитии анемии при солидных и гематологических опухолях имеет значение нарушение питания (дефицит белков, витаминов); аутоиммунный гемолиз, мембранные дефекты эритроцитов со значительным уменьшением периода их жизни; усиленное депонирование и секвестрация клеток крови в селезенке; избыточный фиброз костной ткани; микротромбоз вследствие ДВС-синдрома; усиление свободнорадикального окисления липидов, обусловленного увеличением продукции свободных радикалов и депрессией антиоксидантной системы организма (особенно в процессе противоопухолевого лечения), а также геморрагический синдром [18, 19].

В качестве коррекции анемии у онкогематологических больных традиционно применяют трансфузии эритроцитов. Основными показаниями для перелива-

ний эритроцитов считаются анемия с уровнем гемоглобина ≤ 80 г/л и наличие циркуляторных нарушений. В то же время анемия с уровнем Hb > 80 г/л уже не является показанием для трансфузий эритроцитов. Однако такие показатели крови могут неблагоприятно отражаться на общем самочувствии пациентов, снижая качество их жизни, существенно нарушая социальную адаптацию и работоспособность [6, 7]. Поэтому с 90-х гг. XX столетия для коррекции анемии у онкогематологических больных применяют эритропоэзстимулирующие препараты (ЭПО), которые существенно уменьшают проявления анемии и улучшают качество жизни пациентов [6, 20, 21]. В то же время показано, что использование ЭПО не всегда позволяет добиться улучшения самочувствия больного и нормализации уровня гемоглобина [7, 12, 20, 22–24]. У 30–40% пациентов не наблюдается положительного ответа на ЭПО, в то время как стоимость такого лечения составляет от 90 до 240 тыс. руб. В связи с этим встает вопрос о целесообразности применения ЭПО в каждом конкретном случае и необходимости определения тех или иных факторов, способных прогнозировать положительный ответ на терапию. В качестве таких лабораторных показателей приводятся исходный низкий сывороточный уровень эритропоэтина, увеличение числа ретикулоцитов на фоне терапии ЭПО, нормальный уровень ферритина сыворотки крови, удовлетворительное насыщение трансферрина, а также повышение уровня гемоглобина у пациентов в первые недели лечения ЭПО [25]. Однако данные лабораторные критерии недостаточно показательны. Поэтому мы изучили информативность уровня ФНО- α , участвующего в патогенезе анемии, в плане возможности использования его как фактора прогноза эффективности терапии ЭПО.

Цель работы — выяснить влияние ФНО- α на эффективность терапии анемического синдрома препаратами рекомбинантного эритропоэтина альфа у больных лимфопролиферативными заболеваниями и оценить возможность его использования в качестве прогностического маркера положительного ответа на терапию ЭПО.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 21 пациент с лимфопролиферативным заболеванием с анемией, с целью коррекции которой был назначен рекомбинантный эпоэтин альфа — Эральфон (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия). В исследуемую группу вошли больные хроническим лимфолейкозом ($n=5$), индолентными формами неходжкинских лимфом ($n=7$) и множественной миеломой ($n=9$). Возраст больных колебался от 49 до 80 лет ($63,6 \pm 8,2$ года). Эральфон назначали пациентам с анемией (уровень гемоглобина < 100 г/л) в соответствии с рекомендациями NCCN, ASH, ASCO [26]. Все больные ранее получили не менее 3 курсов химиотерапии. Трем пациентам перед терапией ЭПО ввиду опасности циркуляторных нарушений (Hb < 65 г/л) проводились трансфузии эритроцитов,

после которых уровень гемоглобина у них колебался от 80 г/л до 100 г/л. В исследование не включались больные с кровотечением, гемолизом, дефицитом железа или витамина В₁₂. Лечение препаратами ЭПО проводили в стандартных дозах [26] из расчета 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в нед подкожно (недельная доза составляла 450 МЕ/кг) параллельно с курсовым химиотерапевтическим лечением. Средняя продолжительность терапии ЭПО составила $10,1 \pm 3,6$ нед (4–16 нед). Перед назначением препаратов ЭПО определяли исходные показатели гемограммы (уровень гемоглобина, гематокрит, эритроциты, ретикулоциты) и уровень ФНО- α сыворотки крови. Для определения уровня ФНО- α использовали реактивы фирмы ООО «Протеиновый контур» (набор реагентов «Pro Con TNF-alpha» для количественного определения ФНО- α человека), г. Санкт-Петербург. Результаты оценивались по уровню прироста гемоглобина. Положительным ответом на лечение считали увеличение за время терапии препаратами ЭПО уровня Hb на 20 г/л или до нормальных цифр (≥ 120 г/л), а ежемесячный его прирост составлял ≥ 10 г/л. При достижении целевого уровня Hb (≥ 120 г/л) терапию ЭПО отменяли. При очень быстром увеличении уровня гемоглобина (> 20 г/л в мес) дозу препарата редуцировали на 25–50% по сравнению с исходной. Препарат отменяли при достижении целевого уровня гемоглобина (≤ 120 г/л), а также при отсутствии положительного ответа в течение 8–12 нед.

Статистическую обработку проводили при помощи созданной электронной базы данных, в которую вносили исследуемые показатели. Расчеты выполнялись с использованием прикладных программ Microsoft Windows (Microsoft Excel, Ver. 2000) и STATISTICA 5.0 for Windows.

Результаты исследования

В целом по группе положительный ответ на лечение ЭПО наблюдался у 13 (61,9%) из 21 больного. Отмечалось увеличение ($p < 0,01$) уровня гемоглобина с $86,8 \pm 18,5$ г/л (46–100 г/л) до $111,4 \pm 26,5$ г/л (67–147 г/л), числа эритроцитов – с $2,78 \pm 0,74 \times 10^{12}/л$ ($1,30$ – $3,50 \times 10^{12}/л$) до $3,50 \pm 0,93 \times 10^{12}/л$ ($2,08$ – $4,78 \times 10^{12}/л$), уровня гематокрита с $26,8 \pm 6,3\%$ (13,4–32,7%) до $34,9 \pm 6,8\%$ (20,6–46,2%). На 2–3-й неделе лечения ЭПО констатировали повышение числа ретикулоцитов с $28,1 \pm 10,9 \times 10^9/л$ до $79,9 \pm 50,3 \times 10^9/л$.

В группе больных, ответивших на лечение эпоэтином альфа, ежемесячный прирост гемоглобина составил $19,2 \pm 14,4$ г/л. В то же время в группе пациентов с отрицательным ответом на терапию ЭПО прирост гемоглобина (Hb) был гораздо меньше ($1,3 \pm 4,3$ г/л) (табл. 1). Между тем продолжительность лечения эральфоном в группах ответивших и не ответивших на ЭПО различалась незначительно, $9,5 \pm 3,4$ нед против $11,1 \pm 3,3$ нед соответственно ($p > 0,05$). При этом у 4 из 13 больных с положительным ответом на терапию ЭПО уже спустя 4 нед лечения уровень Hb повысился более, чем на 20 г/л (с 23 г/л до 55 г/л). Поэтому у этих пациентов доза

препарата была снижена на 1/3 от исходной дозы, т. е. вместо 3 раз в нед рекомбинантный эритропоэтин вводили 2 раза в нед по 10 000 МЕ (из расчета 300 МЕ/кг в нед). Такая тактика позволяла предотвратить осложнения, связанные с быстрым приростом гемоглобина (артериальная гипертензия, тромбоз сосудов, нарушение мозгового кровообращения). Лишь у 1 (из этих четверых) пациентки 56 лет с диагнозом фолликулярная лимфома IV А ст., страдающей гипертонической болезнью, на фоне терапии ЭПО, несмотря на прием антигипертензивных средств (эналаприл по 10 мг 2 раза в день), наблюдался подъем артериального давления со 130/80 до 170/100 мм рт. ст. с последующим развитием нарушения мозгового кровообращения (заторможенность сознания, расстройство речи, парез левой верхней конечности). У этой пациентки уровень Hb с 88 г/л в течение 4 нед лечения ЭПО повысился до 112 г/л. Эральфон был отменен, совместно с неврологом начата терапия возникшего осложнения. Через 1 сутки все двигательные и речевые функции восстановились. Больная в течение 3 мес наблюдалась, не получая ни химиотерапию, ни препараты рекомбинантного эритропоэтина. За этот период у пациентки уровень гемоглобина снизился до 91 г/л. Лечение эральфоном под контролем артериального давления и на фоне гипотензивных препаратов было возобновлено, но по 10 000 МЕ 2 раза в нед.

У всех пациентов перед назначением ЭПО исследовался уровень ФНО- α в сыворотке крови. Выявлено его колебание в широких пределах от 3,2 до 484,3 пг/мл ($50,2 \pm 110,5$ пг/мл). Как видно на рисунке 1, корреляционной зависимости между уровнями гемоглобина и ФНО- α найдено не было ($r = +0,049$, $p > 0,5$).

Однако, распределив всех больных на группы с низким (≤ 15 пг/мл) и высоким (> 15 пг/мл) уровнями ФНО- α , мы выявили принципиальное различие в ответе больного на терапию препаратами ЭПО. В группе с низким уровнем ФНО- α (от 3,2 до 13,2 пг/мл) на терапию ЭПО ответили 13 (92,9%) из 14 больных. В то же время в группе больных с высоким уровнем ФНО- α (от 19,2 до 484,3 пг/мл) ни у одного из 7 пациентов не было зафиксировано положительного ответа на лечение (табл. 2). Более того, у 2 больных с уровнем ФНО- $\alpha > 15$ пг/мл отмечалось снижение уровня гемоглобина. Попытка увеличения дозы эпоэтина альфа в 2 раза (900 МЕ/кг в нед) для преодоления резистентности к препарату была безуспешной. В целом по группе больных обнаружена достоверная обратная пропорциональная корреляционная связь уровня ФНО- α с ответом на лечение ЭПО ($r = -0,487$; $p < 0,03$), что наглядно представлено на рисунке 2.

Таким образом, полученные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о том, что исходный уровень ФНО- α в сыворотке крови можно использовать для прогноза эффективности лечения ЭПО. Вероятность предсказания положительного ответа на терапию эпоэтином

Таблица 1. Динамика изменения показателей крови на фоне терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина альфа

Группы больных	Исходный уровень Hb (г/л)	Уровень Hb после лечения (г/л)	Ежемесячное повышение Hb (г/л)	Уровень ФНО-α (пг/мл)	Длительность лечения (нед)
Положительный ответ (n=13)	86,6±19,9 (46–100)	125,8±14,1 (105–157)	19,2±14,4 (10–55,3)	9,1±3,1 (3,2–13,2)	9,5±3,4 (4–16)
Нет ответа (n=8)	87,1±17,3 (48–100)	88,3±23,9 (47–113)	1,3±4,3 (–6–6,9)	117,0±163,1 (3,2–484,3)	11,1±3,3 (4–15)
Все пациенты (n=21)	86,8±18,5 (46–100)	111,4±26,5 (67–147)	12,4±14,5 (–6–55,3)	50,2±110,5 (3,2–484,3)	10,1±3,6 (4–16)

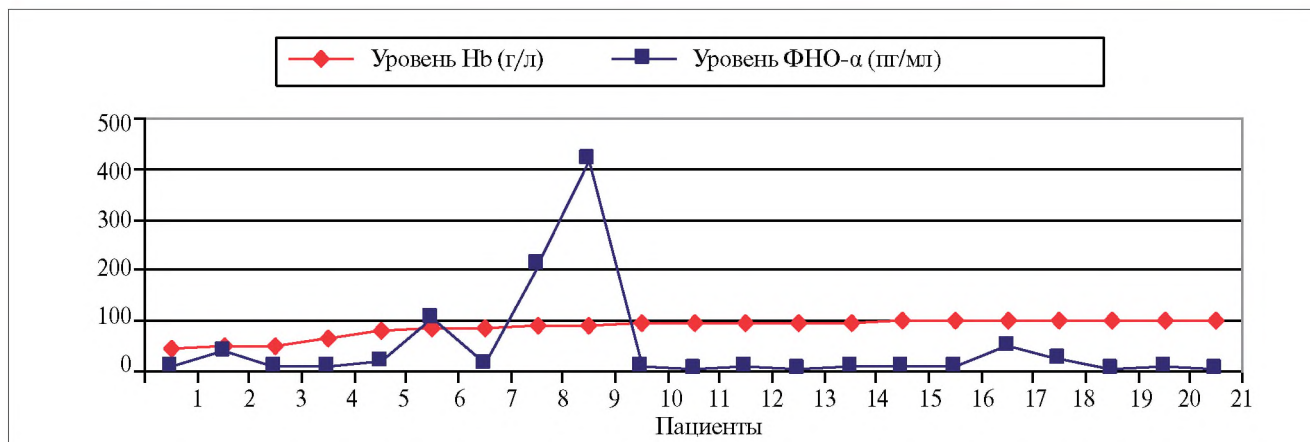
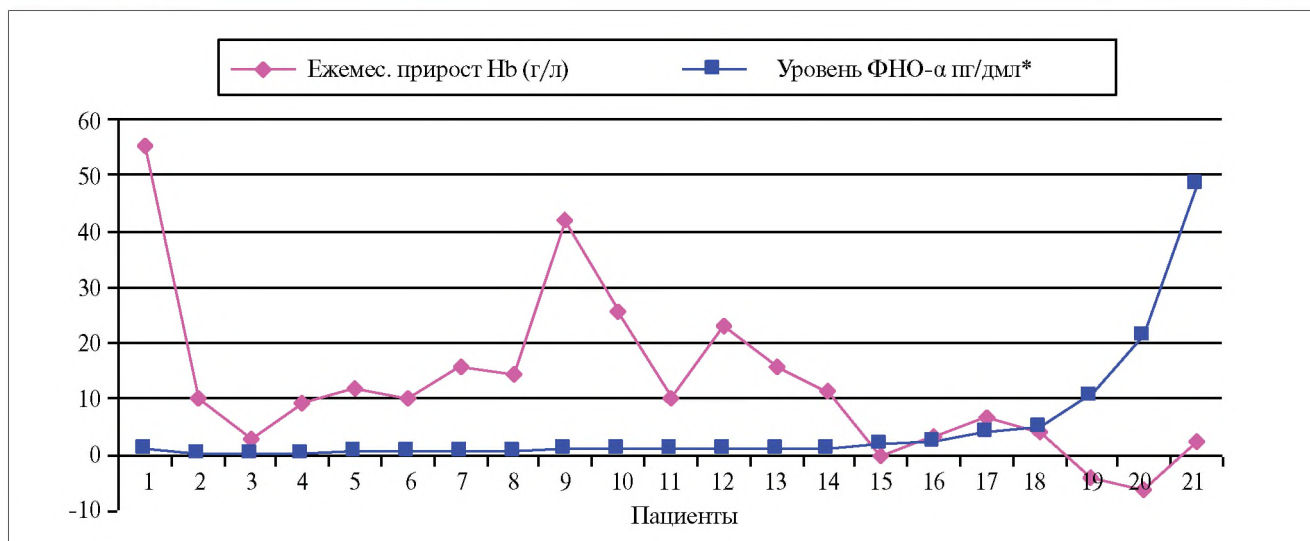


Рис. 1. Показатели исходного уровня гемоглобина и ФНО-α у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от исходного уровня ФНО-α в сыворотке крови и динамики уровня гемоглобина на фоне терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина

Группы больных	Уровень ФНО-α (пг/мл)	Исходный уровень Hb (г/л)	Уровень Hb после лечения (г/л)	Ежемесячное повышение Hb (г/л)	Суммарное повышение Hb (г/л)	Ответ на терапию (n/%)
Уровень ФНО-α < 15 пг/мл (n=14)	8,6±3,3 (3,2–13,2)	87,6±19,4 (46–100)	124,5±14,3 (105–157)	18,0±14,6 (2,7–55,6)	36,9±21,1 (8–83)	У 13 из 14 (92,9%)
Уровень ФНО-α > 15 пг/мл (n=7)	133,3±167,0 (19,2–484,3)	85,3±17,8 (48–100)	85,4±24,3 (47–113)	1,0±4,7 (–6–6,9)	5,0±10,7 (–10–19)	У 0 из 7 (0%)
Вся группа (n=21)	50,2±110,5 (3,2–484,3)	86,8±18,5 (46–100)	111,4±26,5 (67–147)	12,4±14,5 (–6–55)	26,3±23,7 (–10–83)	У 13 у 21 (61,9%)

Рис. 2. Зависимость ежемесячного прироста уровня гемоглобина от исходного уровня ФНО-α на фоне терапии эпоэтином альфа
*пг/дмЛ = пг/0,1 мл.

альфа у пациентов с низким уровнем ФНО- α составила 92,9%. Такой показатель может быть даже более ценным, чем определение уровня сывороточного эритропоэтина, числа ретикулоцитов и ферритина сыворотки, которые, как установлено, позволяют предсказать ответ с вероятностью приблизительно 70–90% [7, 25, 27–30].

Обсуждение

Анемический синдром у больных онкологическими заболеваниями ухудшает физическое, социальное, эмоциональное благополучие, снижает вероятность ответа на противоопухолевое лечение, ухудшает прогноз общей и бессобытийной выживаемости больных [3, 6, 31–34]. Для коррекции анемии используют переливания эритроцитов, благодаря которым достигается быстрое улучшение общего состояния пациента, но, как правило, не стойкое (не более 3–4 нед [2]). Кроме того, существует риск развития посттрансфузионных осложнений, таких как гемолитические реакции, перенос трансмиссивных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, ЦМВ-инфекция и др.), а при частых трансфузиях эритроцитов – гемосидероза с необратимыми последствиями в виде сердечной, печеночной недостаточности. Поэтому в настоящее время показания к трансфузионной терапии существенно сократились. Они ограничиваются лишь теми нижними пределами уровня гемоглобина ($< 70\text{--}80\text{ г/л}$) и эритроцитов ($< 2,3\text{--}2,5 \times 10^{12}/\text{л}$), которые позволяют уменьшить риск циркуляторных осложнений, потенциально опасных для жизни [23]. Однако такая ограничивающая тактика не всегда обеспечивает удовлетворительное качество жизни больных, так как при таких показателях красной крови у больных могут сохраняться слабость, снижение работоспособности, головная боль, одышка. Кроме того, через 3–4 нед у пациентов возникает потребность в повторных переливаниях эритроцитов [2].

В последние годы для коррекции анемии у больных лимфомами, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом в комплексе с химиопрепаратами широко используют метод медикаментозной стимуляции эритроидного ростка. Он позволяет быстро улучшить общее состояние больного и качество его жизни, в течение 2–3 мес достичь нормальных показателей красной крови, а главное, сократить число трансфузий или вовсе отказаться от них [26, 35]. Эффективность ЭПО-терапии у больных лимфоидными опухолями составляет 60–70% [7, 12, 20, 22–24]. В нашем исследовании в целом по группе больных с анемией эффективность эпоэтина альфа составила 61,9%. Стоимость такого метода лечения для одного больного составляет 90–240 тыс. руб. (в нашем исследовании с использованием отечественного эпоэтина альфа стоимость составляла от 40 до 200 тыс. руб.). В связи с этим в целях обоснованного принятия решения о рациональности при-

менения ЭПО необходимо выявить прогностические факторы, которые предсказывают эффективность лечения. Они позволят ограничить применение ЭПО у той категории пациентов, которые имеют потенциально низкую вероятность ответа, что снизит стоимость средств, затрачиваемых на необоснованное назначение терапии ЭПО у больных лимфопролиферативными заболеваниями [25].

К факторам прогноза эффективности ЭПО-терапии относят:

1. Относительно низкие цифры сывороточного эритропоэтина, не соответствующие степени анемии больного ($< 100\text{ мМЕ/мл}$) [36].
2. Низкое соотношение имеющегося уровня эндогенного эритропоэтина к гипотетическому (предполагаемому) уровню эритропоэтина, который должен быть при данной степени тяжести анемии. Если это соотношение меньше 0,9, то ожидается высокая вероятность ответа на терапию ЭПО.
3. Регистрация первых признаков терапевтического ответа на ранних этапах (2–4 нед) применения препаратов ЭПО: повышение числа ретикулоцитов на 40 000/мл и увеличение уровня гемоглобина на 10 г/л [7, 27, 28, 30, 37].
4. Значительное повышение уровня растворимого трансферрина в сыворотке крови в сочетании с низким исходным уровнем сывороточного эритропоэтина, позволяющее получить до 88% положительных ответов от терапии ЭПО [38].
5. Повышение гемоглобина на 5 г/л в сочетании с исходно низким уровнем сывороточного эритропоэтина ($< 100\text{ МЕ/мл}$) и уровнем ферритина 400 нг/мл позволяет получить положительный ответ до 95% случаев [25, 29].
6. Число гипохромных эритроцитов $\leq 5\%$, ретикулоцитов $\geq 50\text{ 000/мл}$, ферритина сыворотки крови $\geq 100\text{ нг/мл}$ и насыщение трансферрина (растворимые рецепторы к трансферрину) $\geq 20\%$ также благоприятны для терапии ЭПО [39, 40].

Однако перечисленные факторы прогноза не всегда удобны для использования, особенно когда речь идет о сочетании 2 и более лабораторных показателей в динамике. В этой связи нами была поставлена задача поиска информативного лабораторного показателя, позволяющего прогнозировать вероятность положительного ответа на ЭПО-терапию.

Известно, что в патогенезе анемического синдрома у больных с опухолевыми заболеваниями кроветворной системы важную роль играют провоспалительные цитокины, в том числе ФНО- α , интерферон- γ , интерлейкины 1 α и 1 β [13]. Их уровень в сыворотке крови зависит от выраженности ответа организма на опухоль. В то же время считается, что повышенное содержание цитокинов в крови может принимать участие в генезе развития и самой анемии при опухолевых заболеваниях лимфатической системы, даже при нормальных показателях

миелограммы. В частности, установлено, что сверхэкспрессия гена ФНО- α приводит к развитию тяжелой анемии с выраженной ретикулоцитопенией [41]. В работах А. Kato [42] показано, что у пациентов с хронической почечной недостаточностью и наличием резистентной к ЭПО анемии выявлялось повышенное содержание рецептора р80 ФНО- α . Ряд исследователей [12, 30, 43] выявили также отрицательное влияние провоспалительных цитокинов ФНО- α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 на эффективность терапии ЭПО. Эти данные позволили предположить возможность использования такого лабораторного показателя, как уровень ФНО- α , в качестве фактора прогноза ответа на терапию препаратами рекомбинантного эритропоэтина. Таким образом, низкий уровень ФНО- α предполагает положительный ответ на терапию ЭПО, а его высокий уровень – отсутствие ответа, следовательно, у больных ожидается резистентное течение анемии.

В нашем исследовании у больных лимфопролиферативными заболеваниями выявлено, что исходный уровень ФНО- α сыворотки крови варьировал в широких пределах (от 3,2 до 484,3 пг/мл). При этом он не был связан с тяжестью анемии. Однако мы выявили отчетливую закономерность, сопоста-

вив уровень ФНО- α с ответом на лечение эпоэтином альфа в стандартной дозе (150МЕ/кг 3 раза в нед). У пациентов с положительным ответом ($n=13$) на терапию ЭПО исходный уровень ФНО- α не превышал 15 пг/мл. В то же время в группе пациентов с отсутствием ответа ($n=8$) уровень ФНО- α был существенно выше и в ряде случаев достигал > 400 пг/мл. Лишь у 1 пациентки он был < 15 пг/мл. С помощью оценки уровня ФНО- α нам удалось показать высокую его информативность как фактора прогноза положительного ответа на ЭПО-терапию.

Таким образом, оценка исходного уровня ФНО- α у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией перед началом лечения препаратами рекомбинантного эритропоэтина позволяет предсказать ответ на данный вид терапии. При низком уровне ФНО- α сыворотки крови ожидается большая вероятность ответа на препараты рекомбинантного эритропоэтина и, наоборот, при высоком уровне – малая вероятность ответа на данный вид лечения. Следовательно, пациентам с высоким уровнем ФНО- α терапия ЭПО не показана. Однако в процессе химиотерапевтического лечения у этих больных нередко снижается уровень ФНО- α , что может служить показанием к назначению ЭПО.

Л и т е р а т у р а

- Kyle R.A. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29–40.
- Ludwig H., Rai K., Blade J. et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J* 2002;3(3):121–30.
- Moulet L., Salles G., Ketterer N. et al. Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1998;9(10):1109–15.
- Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia. *Clin Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):13–7.
- Богданов А.Н., Новик А.А. Диагностика и дифференциальная диагностика анемий. *Вестн Гематол* 2005, Т.1;4:63–70.
- Hudis C.A., van Belle S., Chang J., Muenstedt K. rHuEPO and treatment outcomes: the clinical experience. *Oncologist* 2004;9(Suppl. 5):55–69.
- Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):23–9.
- Гусева С.А. Анемия при хронических и опухолевых заболеваниях. *Укр. журн. гематол и трансфуз* 2003;4:32–8.
- Rizzo J. Douglas, Lichtin Alan E., Woolf Steven H. et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100(7):2303–20.
- Мулле И., Саль Г., Кеттерер Н. и др. Частота и значение анемии у больных с неходжкинскими лимфомами. *Анемия у онкол больных* 2002;1:19–21.
- Littlewood T., Mandelli F. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin Oncol* 2002;29(3(Suppl 8)):40–4.
- Romanenko N.A., Rozanova O.E., Glazanova T.V., Abdulkadyrov K.M. A study of the influence of TNF-alpha on the efficacy of treatment with recombinant erythropoietin in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2010;95(S2):354–5.
- Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20(2):83–90.
- Птушкин В.В. Дискуссионные вопросы применения эритропоэтинов в лечении анемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями. *Онкогематол* 2007;2:31–6.
- Jonson J.Y., Waddelow T.A., Caro J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989;74:130–8.
- Lombard M., Chua E., O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997;40:435–9.
- Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/ tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637–43.
- Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Лечение анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями рекомбинантным эпоэтином α . *Клин онкогематол* 2008; 1(3):233–7.
- Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах. *Гематол и трансфуз* 2007;Т.52(1):31–7.
- Ludwig H., Pohl G., Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004;2(4):233–41.
- Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica* 2010;95(Suppl 2):190.
- Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Эритропоэтины в лечении анемии у пациентов с гематологическими и солидными опухолями. *Вестн Гематол* 2010;6(2):124–35.
- Романенко Н.А. Коррекция и лечение анемии у больных с гемобластомами эритроцитосодержащими компонентами крови и препаратами рекомбинантного эритропоэтина. *Вестн Гематол* 2007; 3(4):46–54.
- Osterborg A., Brandberg Y., Molostova V. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2486–94.
- Гусева С.А., Дарушин Е.В., Гончаров Я.П. Коррекция анемии рекомбинантным эритропоэтином-альфа у больных mielomной болезнью. *Укр. журн. гематол и трансфуз* 2003;5:11–6.

26. Henry D.H. Guidelines and recommendations for the management of anaemia in patients with lymphoid malignancies. *Drugs* 2007;67(2):175–94.
27. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of respons. *Blood* 1995;86:4446–53.
28. Henry D.H., Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:961–74.
29. Ludwig H., Leitgeb C., Fritz E. et al. Erythropoietin treatment of chronic anemia of cancer. *Europ J Cancer* 1993;29A(Suppl 2):8–12.
30. Musto P., Falcone A.D'Arena et al. Clinical results of recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma; role of cytokines and monitoring of erythropoiesis. *Eur J Haematol* 1997;58:314–9.
31. 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 Suppl 2):13–9.
32. Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J. et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 2006;107(8):1909–17.
33. Pujade-Lauraine E., Topham C. Once-weekly treatment of anemia in patients with cancer: a comparative review of epoetins. *Oncology* 2005;68(2–3):122–9.
34. De La Motte Rouge T., Schneider M. Anemia in lymphoma. *Bull Cancer* 2005;92(5):429–31.
35. Shehata N., Walker I., Meyer R. et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2008;87(12):961–73.
36. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003;122(3):386–93.
37. Takagi M., Migamoto Y., Kosaka M. et al. Clinical significance of serum erythropoietin levels in patients with multiple myeloma. *Rinsho Ketsueki* 1992;33:1151–7.
38. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of respons. *Blood* 1997;90:358a.
39. Beguin Y. Prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin. *Semin Oncol* 1998;25(3 Suppl 7):27–34.
40. Katodritou E., Terpos E., Zervas K. et al. Hypochromic erythrocytes (%): a reliable marker for recognizing iron-restricted erythropoiesis and predicting response to erythropoietin in anemic patients with myeloma and lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86(5):369–76.
41. Roodman G.D., Johnson R.A., Clifton U. Tumor necrosis factor alpha and the anemia of chronic disease: effects of chronic exposure to TNF on erythropoiesis in vivo. *Adv Exp Med Biol* 1989;271:185–96.
42. Kato A., Odamaki M., Takita T. et al. High blood soluble receptor p80 for tumour necrosis factor-alpha is associated with erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1838–44.
43. Stasi R., Brunetti M., Busa S. et al. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. *Clin Lab Haematol* 1997;19:197–201.