

ДРОЗД

Мария Владимировна

**АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ**

14.00.29 Гематология и переливание крови

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2007

Работа выполнена в Главном военном клиническом госпитале имени академика Н.Н. Бурденко и Федеральном государственном учреждении «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Федерального агентства по здравоохранению и социальному; развитию.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор О.А. Рукавицын
доктор медицинских наук, профессор Е.Ф. Морщакова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Е.А. Лукина
доктор медицинских наук А.П. Серяков

Ведущая организация: Федеральное государственное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «28 » марта 2007 г. в 14 часов

на заседании Диссертационного совета Д.215.008.01. при Главном военном клиническом госпитале имени академика Н.Н. Бурденко

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко

Автореферат разослан «01» февраля 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

С. В. Скворцов

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Анемия является одним из тяжелых и часто возникающим осложнений у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и диагностируется примерно у 40-60% больных. Чаще выявляется в распространенной стадии заболевания. Анемия может быть проявлением основного заболевания, а так же может быть следствием проводимой химиотерапии. Анемия различной степени тяжести наблюдается практически у всех пациентов, получающих программную полихимиотерапию, после которой усугубляется ее выраженность (Морщакова и соавт., 1999, 2004; Румянцев и соавт., 2003).

Таким образом, патогенез анемии может включать сужение плацдарма гемопоэза вследствие инфильтрации костного мозга клетками опухоли, влияние на эритропоэз проводимой химиотерапии, а также неадекватную продукцию эритропоэтина специфическими клетками почек (Павлов и соавт., 2002, 2004; Румянцев и соавт., 2003).

В связи с тем, что одним из механизмов развития анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями может быть недостаточная продукция эритропоэтина, перед исследователями встала задача оценки продукции эритропоэтина в зависимости от степени анемии. Longo G. et al. (1992) в своих исследованиях отметили неадекватно низкую продукцию эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Beguin Y. (1992, 1995) при исследовании пациентов с множественной миеломой также отметил неадекватную продукцию эритропоэтина: в исследованиях Aydogdu I. et al. (1998) у пациентов с хроническим лимфолейкозом наблюдались аналогичные результаты.

Аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови с предшествующей высокодозной химиотерапией является селективным методом лечения при лимфопролиферативных заболеваниях. Однако курс

высокодозной химиотерапии вызывает панцитопению [18]. Анемия развивается практически у всех пациентов и значительно ухудшает течение и прогноз основного заболевания. Трансфузии эритроцитов являются универсальным способом ее лечения в посттрансплантационный период. Гемокомпонентная терапия проводится у 80-90% пациентов. Однако трансфузии аллогенных эритроцитов связаны с повышенным риском инфекционных и иммунологических осложнений (Жибурт Е.Б. и соавт., 2000; Рукавицын О.А. и соавт. 2004; Шевченко Ю.Л. и соавт. 1996; Birgagard G. et al. 2003). Трансфузии эритроцитов усиливают подавление продукции эндогенного эритропоэтина и, в свою очередь, приводят к дальнейшему угнетению эритропоэза, что способствует развитию еще большей трансфузионной зависимости (Гусева С.А., 2005). В связи с этим исследователи решали следующую задачу: оценить эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина как одного из патогенетических методов лечения анемии.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов развития анемии у пациентов с различными формами лимфопролиферативных заболеваний является актуальным. А вопросы, связанные с применением рч-ЭПО у пациентов, получающих лечение с применением трансплантационных технологий, являются существенными для клиницистов, работающих с данной категорией пациентов.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли эритропоэтинов в развитии анемии у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, а также совершенствование качества оказания медицинской помощи пациентам с неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, течение которых осложнилось развитием анемии, путем улучшения методов диагностики, профилактики и лечения.

Для реализации указанной цели в процессе исследования решали следующие задачи:

1. Изучить частоту развития анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.
2. Изучить факторы влияющих на развитие анемии у данной категории пациентов.
3. Оценить адекватность продукции эндогенного эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями относительно степени анемии.
4. Дать оценку эффективности применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для лечения анемии у пациентов при проведении аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови.

Научная новизна

Впервые дана оценка адекватности продукции эндогенного эритропоэтина по отношению к степени анемии у пациентов с неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой. Показано, что данная продукция неадекватна степени анемии, что означает наличие у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями эритропоэтинзависимой анемии.

Впервые проведено сравнительное исследование эффективности применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (неходжкинские лимфомы, лимфогранулематоз и множественная миелома) при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТПСКК). Показано, что применение рчЭПО уменьшает (компенсирует) выраженность и длительность анемии, а также способствует более раннему восстановлению уровня тромбоцитов. Проведена сравнительная оценка

потребности в трансфузиях компонентов крови у пациентов, которым проводилось лечение анемии рч-ЭПО. Показано, что у данной категории пациентов в 1,5 раза меньше потребность в трансфузиях эритроцитов и в 5 раз меньше в трансфузиях тромбоконцентрата.

Изучена динамика показателей сывороточного эритропоэтина у пациентов при проведении аутологичной ТПСКК. Показано, что уровень ЭПО является неадекватным относительно степени анемии. Продемонстрирована возможность использования динамики уровня сывороточных трансферриновых рецепторов (сТФР) — теста в качестве раннего критерия эффективности терапии рчЭПО. Показано, что на фоне терапии рчЭПО отмечено раннее повышение концентрации сТФР. Что свидетельствует о возникновении клинического ответа на терапию.

Практическая значимость работы

Полученные результаты позволили обосновать необходимость дифференцированного подхода к диагностике и лечению анемий у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Диагностика синдрома неадекватно низкой продукции ЭПО при развитии анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями позволяет своевременно назначить эффективное лечение рчЭПО. Это особенно актуально для улучшения эффекта противоопухолевого лечения и увеличения продолжительности жизни больных.

На основании проведенного исследования выявлено, что рч-ЭПО является адекватным средством для лечения анемии, развивающейся у пациентов при проведении высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови.

Установлено, что применение рчЭПО на ранних этапах лечения (с первого для кондиционирования) позволяет уменьшить потребность в трансфузиях гемокомпонентов, а в ряде случаев уменьшить длительность

анемии и тромбоцитопении у пациентов, получающих лечение с применением трансплантационных технологий.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные на основании проведенного исследования рекомендации по диагностике и лечению анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями применяются в гематологических отделениях Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, используются в учебном плане на кафедре терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Апробация работы

Основные материалы диссертации доложены на IV симпозиуме «Биологические основы терапии онкогематологических заболеваний» 01.02.2005, Москва; научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической онкологии» 09.12.2005 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», симпозиуме «Эритропоэтину 100 лет: от достижений в науке к практике» 05.04.2006; научно-практической конференции посвященной юбилею Пермского гематологического центра. 31.10.2006; межрегиональной научно-практической конференции «Фармакоэкономика в онкологии» 09.11.2006, Смоленск; научно-практической конференции «Высокотехнологичная специализированная медицинская помощь» 08.12.2006 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 научных работ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 14 рисунками и 20 таблицами. Библиография включает 116 источников, из которых 25 отечественных и 91 зарубежных авторов.

Положения выносимые на защиту

1. Анемия является частым осложнением лимфопролиферативных заболеваний.
2. При развитии анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями выявляются сложные, иногда комбинированные нарушения эритропоэза. Это является основанием для строго дифференцированного подхода к диагностике и лечению анемии у данной категории больных.
3. Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями является низкая продукция ЭПО, неадекватная степени анемии.
4. При проведении аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями использование рч-ЭПО является эффективным и безопасным методом терапии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящую работу вошли результаты обследования 102 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями лечившихся в отделениях гематологического центра в период с 2002 по 2004 г., а также результаты обследования 84 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями проходивших лечение в отделениях гематологического центра в период с 2005 по 2006 г, в том числе, 20 пациентов которым проводилась аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови. Группу контроля составили 26 пациентов с постгеморрагической железодефицитной анемией.

Всем больным проводилось общеклиническое исследование (оценка жалоб, анамнеза, объективное обследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенологические методы исследования).

Диагноз лимфопролиферативного заболевания верифицировался на основании общепринятых методов, включая иммунофенотипирование.

Выполнялось исследование крови на содержание сывороточного эритропоэтина методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Elx-800 Bio-Тек Instrument (США). Для постановки ИФА использовали тест-систему IBL Erythropoietin ELISA (Германия).

Определение уровня сывороточных рецепторов 1 типа к ФНО- α (сФНО-R1) и интерлейкину-1 проводили методом ИФА с помощью наборов «Quantikine^R IVD^R TNF RI».

Концентрацию сТФР определяли с помощью твердофазного ИФА наборами «Quantikine^R IVD^R human sTFR» (R&D systems, США).

Все больные с лимфопролиферативными заболеваниями получали лечение по общепринятым схемам.

У ряда больных (n=20) в качестве консолидирующей терапии проводилась аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСКК). 10 пациентам (1 группа) проводилась профилактика анемии введением рчЭПО, а 10 пациентов (2 группа) составили контрольную группу в которой осуществлялась только коррекция анемии посредством трансфузий эритромаcсы. Предусматривалось переливание эритроцитарной массы при наличии выраженных клинических признаков анемического синдрома. Рч-ЭПО, вводился подкожно в дозе 20000 МЕ, три раза в неделю начиная с первого дня кондиционирования.

Для оценки адекватности продукции ЭПО проводился сравнительный анализ математических данных, отражающих зависимость уровня с-ЭПО от соответствующей концентрации гемоглобина в исследуемых группах и в эталонной группе.

Подготовка материалов для последующего анализа проводилась в MS Excel пакета MS Office XP. При статистической обработке результатов исследования применялись критерий Стьюдента, коэффициенты корреляций, t-тест. Использовался пакет программ прикладной статистики "Statistica for Windows", Realise 4.3. [StatSoft, Inc., 1993]. Статистически значимыми различия принимали при $p \leq 0,05$.

Данные в тексте представлены как $M \pm SD$.

Результаты исследования

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ распространенности анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на момент постановки диагноза, определение степени ее выраженности. Проанализирована частота анемии при отдельных нозологических формах лимфопролиферативных заболеваний.

Распределение больных было следующее: с НХЛ 45 пациентов, с ХЛЛ 30 пациентов, с ММ - 27.

В группе из 45 пациентов с НХЛ распределение по стадиям в соответствии с классификацией Ann Arbor было следующим: у 4 (8,89%) была установлена II стадия, у 9 (20%) - III, у 32 (71,11%) - IV (Рис. 1).

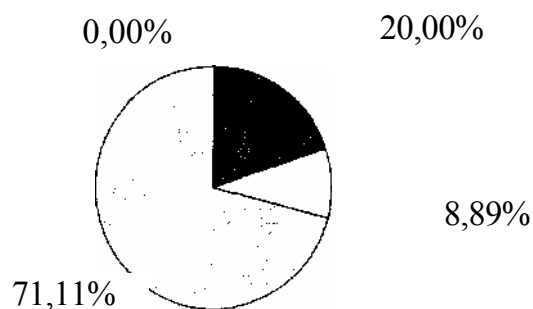


Рис. 1. Распределение больных с НХЛ в зависимости от стадии заболевания.

Из 30 пациентов с ХЛЛ распределение по стадиям согласно классификации

К. Rai — следующее: у 5 человек (16,67%) была установлена I стадия, у 13 (43,33%) - II стадия, у 1 (3,33%) - III и у 11 (36,67%) - IV (Рис.2).

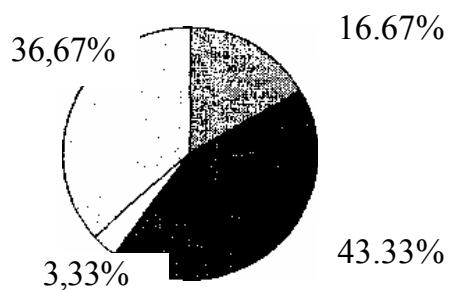


Рис. 2. Распределение больных с ХЛЛ в зависимости от стадии заболевания.

В группе из 27 пациентов с ММ распределение по стадиям в соответствии с классификацией по Durie В.С.М. было следующим: у 2 человек (7,40%) была установлена I стадия, у 11 (40,74%) - II стадия, у 14 (51,86%) - III (Рис.3).

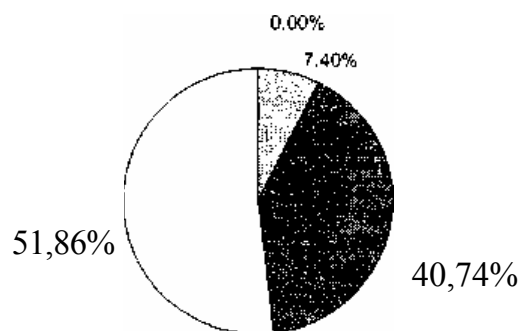


Рис. 3. Распределение больных с ММ в зависимости от стадии заболевания.

При исследовании установлено, что анемия сопровождает течение лимфопролиферативных заболеваний у 65,68% пациентов. В среднем в дебюте заболевания больных с ММ анемия выявлялась у 81%, у пациентов с ХЛЛ - у 63%, при НХЛ - у 58% (Рис. 4).

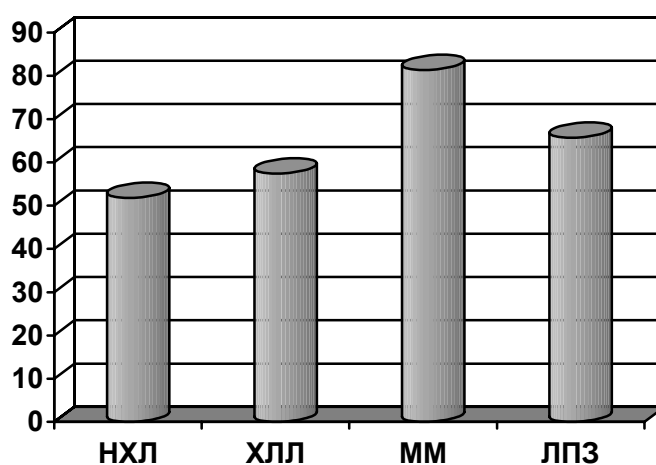


Рис. 4. Частота анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Анемия чаще диагностируется на поздних стадиях болезни (Ш-1У). У пациентов с НХЛ страдающих анемией 4 стадия диагностировалась у 73% больных, 3 стадия - 19%, 2 стадия - 8%. Среди пациентов с ХЛЛ 4 стадия диагностировалась у 57% больных, 3 стадия - 6%, 2 стадия - 37%. Из числа пациентов с ММ страдающих анемией у 54% диагностировалась 3 стадия, а у 45% 2 стадия. 74% пациентов имеют 1 степень анемии, 4 степень крайне редко (5% больных) осложняет лимфопролиферативное заболевание на момент диагностики.

В анализируемой когорте пациентов химиотерапия проводилась 77 больным. Анемия на момент диагностики в оставшейся группе выявлялась у 68 % пациентов. Однако достоверное увеличение частоты анемии после ХТ наблюдалось, только в группе пациентов с ММ и составило 100% (Рис. 5).

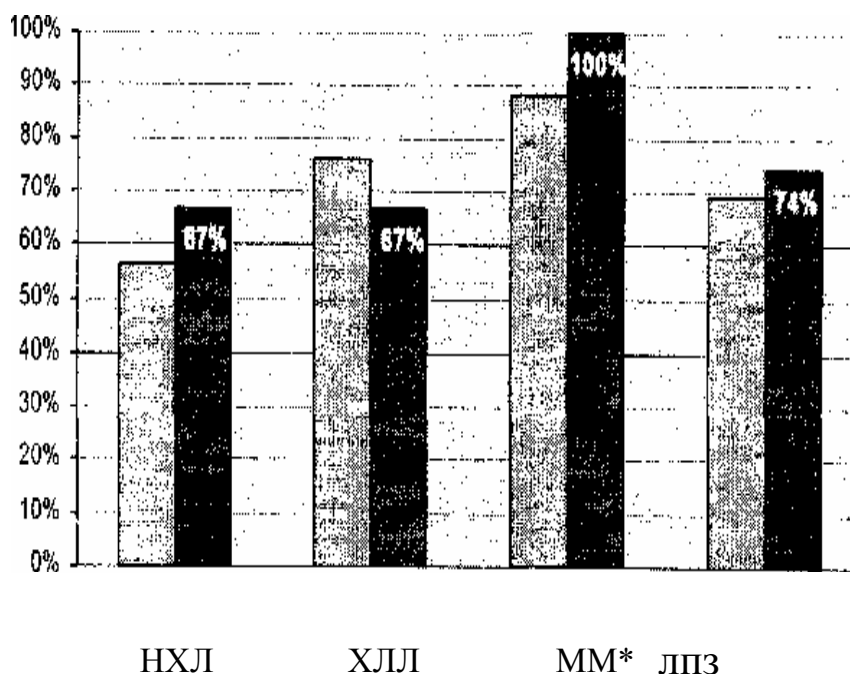


Рис. 5. Частота анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до и после проведения химиотерапии.

В анализируемой когорте больных с лимфопролиферативными заболеваниями в трансфузиях эритроцитарной массы нуждались 43 (55,84%) пациента. Распределение по нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Количество пациентов, нуждавшихся в трансфузиях эритроцитарной массы

Заболевания	Абсолютное значение	%
Неходжкинские лимфомы (n=39)	15	38,46
Хронический лимфолейкоз (n=21)	17	80,95
Множественная миелома (n=17)	11	64,70
Лимфопролиферативные заболевания (n=77)	43	55,84

Анемия была более выражена у пациентов с хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой, менее - у больных с неходжкинскими лимфомами. Свидетельством этого, является большее количество пациентов нуждавшихся в трансфузиях эритроцитарной массы в группе с хроническим лимфолейкозом (80,95%) и с множественной миеломой (64,7%). Таким образом, нами подтвержден тот факт, что проведение химиотерапии увеличивает частоту и выраженность анемии, что приводит к необходимости проводить ее коррекцию.

Следующим этапом нашего исследования было изучение патогенетических механизмов развития анемии хронических болезней у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.

Из 84 обследованных пациентов с наиболее распространенными формами лимфопролиферативных заболеваний анемия выявлялась у 59 больных. В процессе обследования у пациентов страдающих анемией не было выявлено железодефицита. Отмечалось повышение уровня ферритина характерное анемии хронических заболеваний. Не выявлялись признаки дефицита витамина В₁₂ (макроцитоз, мегалобластность). Также не было

получено данных за наличие аутоиммунного гемолиза, о чем свидетельствовали нормальные показатели билирубина, ретикулоцитов и отрицательный результат пробы Кумбса. У значительного числа пациентов наблюдалось сужение эритроидного ростка по данным миелограммы. (НХЛ 11%, ММ 42%, ХЛЛ 69%).

Полученные данные показали необходимость проведения исследований на уровне регуляции эритропоэза, в частности изучение продукции ЭПО у данной категории пациентов.

Исследование уровня эндогенного эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, страдающих анемий, проводилось параллельно с исследованием уровня гемоглобина. Средние уровни гемоглобина во всех группах достоверно не различались ($p > 0,05$), что позволило сравнить средние уровни с-ЭПО у пациентов с НХЛ, ХЛЛ и ММ.

В таблице 2 представлены средние уровни гемоглобина и с-ЭПО в группах пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, страдающих анемией.

Таблица 2

Средние уровни гемоглобина и с-ЭПО в группах пациентов с ЛПЗ

Диагноз	Нб (г/л)	ЭПО (мМЕ/мл)
ЖДА n=26	95,4+4,00	80,7+6,20
Анемия при НХЛ n=27	106,18+4,34	27,39+6,00*
Анемия при ХЛЛ n=13	99,46±4,43	59,50±5,4*
Анемия при ММ n=19	102,63+4,54	36,58+7,29*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с ЖДА.

Полученные в результате проведенного анализа данные свидетельствуют о неадекватно низкой продукции эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Дополнительно проведенные исследования уровней цитокинов в крови у пациентов исследуемых групп показали повышение их у 70% больных, что вносит вклад в угнетение продукции эндогенного эритропоэтина.

На следующем этапе исследования была проведена оценка эффективности применения рчЭПО у пациентов с неходжкинскими лимфомами, лимфогранулематозом и множественной миеломой при проведении аутологичной ТПСКК. Показатели периферической крови до проведения ТПСКК были сходными, что позволило сравнивать в дальнейшем обе группы (Таб.3).

Таблица 3

Показатели периферической крови перед проведением аутологичной ТПСКК

	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	HGL (g/l)	HCT (%)	PLT ($\times 10^9$)	Ret. (%)
1 группа N=10	3,65 \pm 0,24	105,7 \pm 5,96	30,9 \pm 0,19	249,3 \pm 26,27	0,4 \pm 0,19
2 группа n=10	3,67 \pm 0,25	106,6 \pm 8,28	30,9 \pm 0,25	211,3 \pm 22,95	0,5 \pm 0,13

При исследовании показателей периферической крови на +15 день после проведения ТПСКК выявлено достоверное повышение количества ретикулоцитов до 1,4 \pm 0.32%, что является прямым проявлением активации эритроидного ростка костного мозга у данной категории больных, а также повышение числа тромбоцитов (рис.7).

При обследовании пациентов обеих групп через 6 недель после аутологичной ТПСКК выявлено достоверное повышение показателей красной крови и тромбоцитов в группе пациентов получавших рчЭПО (таб.4).

Таблица 4

Показатели периферической крови через 6 недель после аутологичной ТПСКК

	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	HGB (g/l)	HCT (%)	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Рет. (%)
1 группа n=10	4,05 \pm 0,15	130,5 \pm 2,49	37,89 \pm 1,14	185,1 \pm 3,57],2 \pm 0,12
2 группа n=10	2,33 \pm 0,19	103,6 \pm 2,75	23,94 \pm 0,77	137,0 \pm 10,44	0,6 \pm 0,18

Таким образом, определено, что анемия является частым осложнением лимфопролиферативных заболеваний. При развитии анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями выявляются сложные, иногда комбинированные нарушения эритропоэза. Это является основанием для строго дифференцированного подхода к диагностике и лечению анемии у данной категории больных. Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями является неадекватно низкая продукция ЭПО относительно степени анемии. При проведении аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями использование рч-ЭПО является эффективным и безопасным методом терапии.

ВЫВОДЫ

1. Анемия является частым осложнением лимфопролиферативных заболеваний. Анемия выявлена у 81% пациентов с множественной миеломой, у 63% больных с хроническим лимфолейкозом и у 58% пациентов с неходжкинскими лимфомами. Анемия обнаружена у 65% больных с впервые выявленным лимфопролиферативным заболеванием.
2. Проведение химиотерапии является одним из факторов способствующих развитию анемии требующей коррекции. Переливания гемокомпонентов необходимы 55% пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих химиотерапию.
3. У пациентов с ЛПЗ ведущую роль в развитии анемии играет относительная недостаточность эритропоэтина. Неадекватно низкий уровень эндогенного эритропоэтина выявлен у больных с неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой.
4. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для коррекции анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающих аутологичную трансплантацию периферических стволовых клеток крови, позволяет корректировать неадекватно низкую продукцию эндогенного эритропоэтина и уменьшить потребность в трансфузиях препаратов красной крови.
5. Лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином больных, получающих трансплантацию периферических стволовых клеток, увеличивает уровень тромбоцитов и уменьшает потребность в трансфузиях тромбоконцентрата

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно включить в комплексную лабораторную диагностику анемии у больных ЛПЗ определение уровней с-ЭПО с целью выявления синдрома неадекватной продукции ЭПО-
2. Протокол использования рч-ЭПО рекомендуется включить в схемы лечения анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в комплексе с

химиотерапевтическим лечением, а также у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию периферических стволовых клеток крови.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1. М.В. Дрозд, О.Н. Камугакина, О.А. Рукавицын, Е.Ф. Морщакова «Продукция эритропоэтина при анемиях у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями». - Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - М. - 2004. - т.3. №4. - с. 86.
2. М.В. Дрозд, О.Н. Камушкина, О.А. Рукавицын, Е.Ф. Морщакова «Исследование продукции эритропоэтина при анемиях у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями». — Вестник гематологии. — С.-П. - 2005. - т. 1 .№2. - с. 33 -37.
3. М.В. Дрозд, О.А. Рукавицын, Е.Ф. Морщакова «Эффективность рч-ЭПО в профилактике и лечении анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после трансплантации костного мозга». Актуальные проблемы клинической онкологии: Тезисы доклада научно-практической конференции. - М: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2006. - с. 88 - 89.
4. О.А. Рукавицын, Е.Ф. Морщакова, М.В. Дрозд «Возможности терапии рч-ЭПО в профилактике и лечении анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови». XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы симпозиума «Эритропоэтину 100 лет: от достижений в науке к практике» - М.-2006.-С. 12- 14.
5. О.А. Рукавицын, М.В. Дрозд «Эффективность рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в профилактике и лечении анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови». - Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. М.-2006.-№3.-С. 18-20.
6. М.В.Дрозд, О.А. Рукавицын, Е.Ф. Морщакова, Ю.М. Кучма, С.В. Шаманский «Профилактика и лечение анемии у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после аутологичной трансплантации периферических стволовых клеток крови». Высокотехнологичная специализированная медицинская помощь:

Тезисы доклада научно-практической конференции. - М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2006. - с. 100 - 101.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЖДА	железодефицитная анемия
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИНФ- γ	интерферон- γ
ММ	множественная миелома
НХЛ	неходжкинская лимфома
РТПХ	реакция трансплантат против хозяина
Рч-ЭИО	рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СЖ	сывороточное железо
сТФР	сывороточный трансферриновый рецептор
СФ	сывороточный ферритин
с-ЭПО	сывороточный эритропоэтин
ТПСКК	трансплантация периферических стволовых клеток крови
СТ	трансферрин сыворотки
ТФР	трансферриновый рецептор
ФНО- α	фактор некроза опухолей
ХЛ	хронический лимфолейкоз
ЭПО	эритропоэтин