

Механизмы развития, значение и современные возможности коррекции анемии при неходжкинских лимфомах

*Лямкина А.С., Пospelова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б.,
Нечунаева И.Н., Дьячкова Н.Ю.*

Mechanisms of development, value and contemporary possibility of correction of the anaemia at non-Hodgkin's lymphomas

Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Loseva M.I., Kovynev I.B., Nechounayeva I.N., Diyachkova N.Yu.

*Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
Городской гематологический центр, г. Новосибирск
МУЗ «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск*

© Лямкина А.С., Пospelова Т.И., Лосева М.И. и др.

Введение

Анемия злокачественных новообразований (АЗН) — частое проявление солидных опухолей и гемобластозов. При множественной миеломе, неходжкинских лимфомах анемический синдром развивается у 60–80% больных [1, 2, 11]. Снижение уровня гемоглобина и развитие гипоксии являются неблагоприятными прогностическими факторами, снижающими возможность проведения адекватной терапии и ухудшающими прогноз основного заболевания. При развитии гипоксии снижается уровень оксигенации опухолевой ткани, что оказывает значительное влияние на различные биологические характеристики опухоли [4]. Уменьшение оксигенации злокачественного новообразования приводит к снижению эффективности стандартной лучевой терапии (прямой эффект), изменению фармакодинамики противоопухолевых агентов, снижению возможности восстановления сублетального и потенциально летального повреждения, повышению уровня клеточной пролиферации, ингибированию апоптоза, увеличению клональной гетерогенности опухоли, увеличению инвазивного, метастатического и ангиогенного потенциала опухолевых клеток, ингибированию факторов

транскрипции, повышению экспрессии генов, отвечающих за развитие лекарственной устойчивости. Оксигенация тканей — независимый прогностический фактор чувствительности злокачественного новообразования к лучевой и химиотерапии [5, 10]. Повышение содержания гемоглобина может улучшить оксигенацию опухоли и повысить эффективность проводимой терапии [9].

Согласно данным литературы [8], патофизиология анемии при злокачественных новообразованиях включает взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к активации макрофагов и повышенной экспрессии различных цитокинов, таких как интерфероны (ИФ), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), которые способствуют уменьшению периода жизни эритроцитов [2, 5], снижению реутилизации железа костным мозгом [2, 6], неадекватной продукции эритропоэтина (ЭПО) [2], супрессии эритроидных предшественников [2, 7] и вызывают развитие анемии злокачественных новообразований (АЗН). Рассмотрим приведенные выше механизмы:

1. Снижение продолжительности жизни эритроцитов. Продолжительность жизни эритроцитов при опухолях значительно снижена: 60–90 сут по

сравнению со 120 сут у здоровых людей. Клинические и экспериментальные данные указывают, что это связано с повреждением мембраны эритроцитов ИЛ-1 β и ФНО- α .

2. Нарушение утилизации железа. Отличительными чертами АЗН являются низкие уровни железа сыворотки (ЖС), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), низкий коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) и присутствие адекватных запасов железа, измеренных или по ферритину сыворотки (ФС), или путем исследования костного мозга.

3. Супрессия эритроидных предшественников. Важным механизмом, который может способствовать развитию анемии при опухолях, является супрессивное влияние цитокинов на эритроидные предшественники. ИЛ-1 β стимулирует Т-лимфоциты к выработке ИФ- γ , тогда как ФНО- α стимулирует костно-мозговые стромальные клетки вырабатывать ИФ- β . Оба интерферона являются потенциальными супрессорами ранних эритроидных предшественников, например эритроидной колониеобразующей единицы.

4. Снижение продукции эндогенного ЭПО. У пациентов с АЗН эритроидные предшественники нормально реагируют на ЭПО в условиях *in vitro*, но реакция ЭПО на анемию, по-видимому, нарушена, т.е. она не соответствует падению концентрации гемоглобина (Hb). Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО при опухолевых заболеваниях: воспалительный компонент, присущий опухоли; повреждение почек, обусловленное развитием опухоли; химиопрепараты, используемые при лечении опухоли.

Для коррекции анемического синдрома у онкологических и онкогематологических больных чаще применяют заместительные гемотрансфузии. Однако с традиционными трансфузиями эритроцитарной массы связан ряд факторов риска. В последние годы во всем мире наблюдается тенденция к сокращению переливания компонентов донорской крови в связи с возрастающей опасностью инфицирования вирусами гепатита В и С, иммунодефицита, риском развития гемосидероза паренхиматозных органов и иммунодепрессивного воздействия [2, 3]. Поэто-

му большое значение имеет изучение механизмов развития анемического синдрома у больных гемобластозами и применение патогенетического подхода к выбору метода коррекции анемии.

Цель настоящего исследования — изучение клинического значения и патогенетических механизмов анемического синдрома у больных неходжкинскими лимфомами, а также возможностей коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина.

Материал и методы

Обследовано 173 пациента (77 лиц мужского пола и 96 — женского) с Т- и В-клеточными неходжкинскими лимфомами. Возраст обследуемых варьировал от 15 до 82 лет (средний возраст составил $50,6 \pm 12,6$) года). Согласно классификации ВОЗ агрессивные лимфомы (высокой степени злокачественности (ВСЗ)) диагностированы у 84 (48,6%) больных, индолентные лимфомы (низкой степени злокачественности (НСЗ)) — у 89 (51,4%) пациентов. I стадия заболевания определена у 9 (5,2%) пациентов, II стадия — у 5 (2,9%), III стадия — у 12 (6,9%) и IV стадия заболевания — у 147 (85%) больных. Пациенты, включенные в исследование, получили от 2 до 16 курсов полихимиотерапии (в среднем $4,7 \pm 3,7$ курса). В терапии использовались следующие протоколы, включающие миело-, кардио-, нефро- и гепатотоксические препараты: при индолентных неходжкинских лимфомах — COP, CNOP, при агрессивных неходжкинских лимфомах — CNOP, CHOEP, ProMACE-CytaBOM, DHAP.

У 135 (78%) больных из 173 диагностирован анемический синдром различной степени тяжести (72 больных индолентными лимфомами, 62 — агрессивными): анемия легкой степени (Hb $105,7 \pm 8,4$ г/л) — у 98 (56,6%) пациентов, анемия средней степени тяжести (Hb $80,5 \pm 6,7$ г/л) — у 26 (15%), анемия тяжелой степени (Hb $61,7 \pm 6,2$ г/л) — у 11 (6,4%) больных. Из 135 больных с анемией I стадия заболевания диагностирована у 7 (5,2%) человек, II стадия — у 5 (3,7%), III стадия — у 8 (5,9%) и IV стадия — у 115 (85,2%). У 38 (22%) человек (17

больных индолентными лимфомами и 21 — агрессивными) показатели красной крови были в пределах нормы, эти больные составили группу сравнения, репрезентативную по возрасту и степени тяжести основного заболевания: I стадия заболевания была у 2 (5,3%) пациентов, II — у 2 (5,3%), III стадия — у 4 (10,5%) и IV стадия — у 30 (78,9%). Поражение костного мозга опухолевыми клетками имелось у всех пациентов с IV стадией заболевания из основной группы и группы сравнения.

Обязательный комплекс исследований включал стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, исследование миелограммы, трепанобиоптата, гистологическое, иммуноморфологическое исследование, компьютерную и ядерную магнитно-резонансную томографию внутренних органов. Обследование проводилось на фоне получаемых больными курсов полихимиотерапии, до проведения заместительных гемотрансфузий. Для изучения патогенетических механизмов развития анемии у всех пациентов проводились специальные методы исследования — оценка обмена железа: железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, уровень ферритина сыворотки, гемограммы, миелограммы в динамике, уровень витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, определение уровня ЭПО в сыворотке, экспрессии рецепторов к ЭПО на поверхности эритроидных клеток костного мозга, уровня цитокинов сыворотки крови, влияющих на гемопоэз (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФ- γ).

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния анемии на состояние больных лимфомами были изучены структура жалоб и данные клинико-инструментального обследования пациентов. В-симптомы (потливость, снижение массы тела, лихорадка), отражающие выраженность синдрома интоксикации при лимфомах, были отмечены у 68 (50,4%) больных с анемическим синдромом и у 50% обследованных в группе сравнения.

Все пациенты с неходжкинскими лимфомами и анемией (135 человек) предъявляли жалобы на слабость, 118 (87,4%) — на головокружение, повышенную утомляемость, сердцебиение, 84 (62,2%) обследованных отмечали шум в голове и одышку при незначительной физической нагрузке, 55 (40,7%) — снижение памяти и головную боль, 48 (35,6%) — боли в области сердца. Кроме того, больные предъявляли жалобы на подавленное настроение, нарушение сна, чувство перебоев в сердце, раздражительность. В группе сравнения слабость, повышенная утомляемость и сердцебиение встречались значительно реже — только у 15 (39,5%) больных. Следует отметить, что если в группе больных с анемическим синдромом состояние было расценено как средней степени тяжести и тяжелое у 85 (63%) пациентов, то в группе больных без анемии — лишь у 6 (15,8%) больных. Более тяжелое состояние и большее количество жалоб у больных лимфомами со сниженной концентрацией Hb указывают на значимость анемического синдрома в ухудшении общего состояния больных наряду с воздействием цитостатических препаратов, используемых в терапии лимфопролиферативных заболеваний.

При оценке эритроидного ряда костного мозга выявлено, что процентное содержание клеток эритрона было снижено у 91 (67,4%) из 135 пациентов. Гипоплазия эритрона определялась у 87,5% обследованных с индолентными лимфомами и у 46% — с агрессивными.

При изучении феррокинетики средние показатели у большинства пациентов с неходжкинскими лимфомами (у 120 (88,9%) из 135) были в пределах нормальных значений: ЖС (17,8 \pm 7,91) мкмоль/л, ОЖСС (54,3 \pm 7,02) мкмоль/л, КНТЖ (29,6 \pm 12,82)%, ФС (115,4 \pm 88,41) нг/мл. Только у 12 (8,9%) обследованных имелись признаки дефицита железа (снижение содержания ЖС, повышение ОЖСС, снижение КНТЖ и ФС). У 6 (8,3%) из 72 больных индолентными лимфомами выявлены низкие показатели ЖС, КНТЖ, однако повышенный уровень ОЖСС и нормальный уровень ФС указывали на нарушение мобилизации железа из депо и его утилизации костным мозгом, а также

на железоперераспределительный характер анемии.

Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты также может являться причиной развития анемического синдрома у ряда больных гемобластозами и должен быть исключен или подтвержден до начала терапии, направленной на коррекцию анемии. Для исключения В₁₂- и фолиево-дефицитного генеза анемического синдрома у всех пациентов проводилось исследование показателей уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови. У всех обследованных пациентов имелся нормобластический тип кроветворения, средний диаметр эритроцитов и цветовой показатель были в пределах нормы. Отсутствовала неврологическая симптоматика (фуникулярный миелоз). То есть клинических признаков дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты зарегистрировано не было. В группе больных индолентными лимфомами средний уровень витамина В₁₂ составил (392,4 ± 39,32) пг/мл, фолиевой кислоты — (9,3 ± 1,15) нг/мл; в группе больных агрессивными лимфомами средний уровень витамина В₁₂ определялся на уровне (515,7 ± 47,49) пг/мл, фолиевой кислоты — (10,1 ± 1,84) нг/мл, что соответствует пределам нормальных значений (витамин В₁₂ — 180—900 пг/мл, фолиевая кислота — 3—17 нг/мл). Уровень витамина В₁₂ и фолиевой кислоты у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом достоверно не отличался от аналогичных показателей у пациентов из группы сравнения (витамин В₁₂ — (420,3 ± 36,46) пг/мл, фолиевая кислота — (11,8 ± 3,4) нг/мл). Вышеперечисленные данные наряду с отсутствием у пациентов во всех обследуемых группах мегалобластного типа кроветворения, макроцитоза, гиперхромии позволяют исключить у данной группы больных В₁₂- и фолиево-дефицитный генез анемического синдрома.

У всех больных проводилось исследование концентрации ЭПО в сыворотке. В целом по группе концентрация ЭПО в сыворотке составила (39,5 ± 33,5) мМЕ/мл, гематокрит — 30,4%. В работах М. Cazolla [6, 7] показано, что такой показатель ЭПО в сыворотке является аномально

низким для данной величины гематокрита и не соответствует степени тяжести анемического синдрома. Уровень ЭПО в сыворотке был снижен у 94 (69,6%) из 135 обследованных — у 43 (59,7%) больных индолентными лимфомами и у 51 (80,9%) пациента с агрессивными лимфомами.

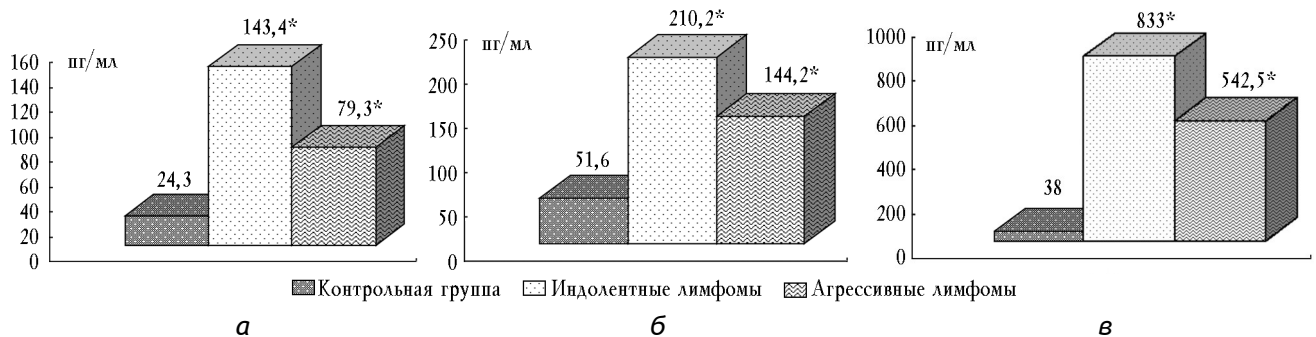
ЭПО действует на эритрокарициты костного мозга через поверхностный ЭПО-рецептор (ЭПО-Р). Чувствительность эритробластов к ЭПО является преходящей: она постепенно уменьшается с увеличением созревания, и клетки за стадией эритробластов больше не зависят от ЭПО и обнаруживают меньшее число ЭПО-Р на клетку. Ретикулоциты и эритроциты не имеют ЭПО-Р. Дефицит ЭПО-Р на поверхности ЭПО-чувствительных клеток может стать причиной развития анемического синдрома даже при нормальном уровне ЭПО в сыворотке. Исследование экспрессии рецепторов к ЭПО на поверхности ЭПО-чувствительных клеток костного мозга проведено у 43 больных неходжкинскими лимфомами с анемическим синдромом: у 24 (55,8%) больных с лимфомами НСЗ и у 19 (44,2%) — с лимфомами ВСЗ. Среднее количество положительных ЭПО-рецепторов (ЭПО-Р⁺) клеток в костном мозге составило (22,2 ± 4,23)% при среднем количестве эритрокарицитов костного мозга (24,1 ± ± 4,06)%. Количество ЭПО-Р⁺-клеток ((26,4 ± 4,81)%) соответствовало количеству эритрокарицитов костного мозга ((26,4 ± 4,75)%) лишь у 31 (72,1%) из 43 пациентов. У 12 (27,9%) пациентов количество ЭПО-Р⁺-клеток ((10,2 ± 3,93)%) было значительно ниже, чем количество эритрокарицитов костного мозга ((17,7 ± 4,26)%) ($p < 0,0001$). При этом у 4 больных из 12 уровень ЭПО в сыворотке был нормальным,

у 1 больной — значительно повышенным (880 мМЕ/мл), а у 7 — сниженным. Таким образом, полученные данные указывают на то, что у 27,9% больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом одной из причин развития анемии является уменьшение экспрессии рецепторов к ЭПО на поверхности эритроидных клеток костного мозга. Это может обуславливать резистентность эритрока-

риоцитов костного мозга к эндогенному ЭПО и неэффективность терапии препаратами рекомбинантного человеческого ЭПО.

При исследовании уровня цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФ- γ) в сыворотке крови у больных неходжкинскими лимфомами с анемией выявлено, что средний уровень ИЛ-1 β в группе больных индолентными лимфомами составил (143,4 \pm 9,8) пг/мл, что в 5,9 раза выше по сравнению с контролем (24,3 пг/мл), у больных агрессивными лимфомами — (79,3 \pm 7,1) пг/мл (в 3,3 раза превышает контрольные значения). Средний уровень ФНО- α у больных индолент-

ными лимфомами составил (210,2 \pm 28,0) пг/мл, что в 4,1 раза выше по сравнению с контролем (51,3 пг/мл), у больных агрессивными лимфомами — (144,2 \pm 12,5) пг/мл (в 2,8 раза превышает контроль). Средний уровень ИФ- γ у больных индолентными лимфомами составил (833,0 \pm 113,4) пг/мл, что в 21,9 раза выше по сравнению с контролем (38 пг/мл), у больных агрессивными лимфомами — (542,5 \pm 52,9) пг/мл (в 14,3 раза превышает контроль). Таким образом, уровень ИЛ-1 β , ФНО- α и ИФ- γ у всех обследованных был выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$; рисунок).



Средний уровень ИЛ-1 β (а), ФНО- α (б), ИФ- γ (в) в сыворотке крови у больных неходжкинскими лимфомами с анемическим синдромом:

* — достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$)

Повышенные концентрации исследованных цитокинов вызывают снижение выработки эндогенного ЭПО и угнетение эритрона костного мозга [6–8]. Выявлена обратная взаимосвязь между уровнями цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и показателями красной крови в гемограмме (эритроциты, гематокрит, ретикулоциты — $r = -0,3$; $-0,75$; $-0,9$; $-0,96$ соответственно; $p < 0,05$).

С целью коррекции анемического синдрома изучена эффективность применения препарата рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧ-ЭПО) у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Из общей группы пациентов с неходжкинскими лимфомами и анемическим синдромом (135 человек) методом случайной выборки выделены 63 пациента с низким уровнем ЭПО в сыворотке, не соответствующим уровню гематокрита (1-я группа). Средний возраст пациентов составил (54,4 \pm 2,42) года, средняя концентрация Hb (94,5 \pm 2,79) г/л. Группу сравнения (2-я группа), репрезентативную по

возрасту и степени тяжести анемического синдрома, составили 72 пациента со сниженным и нормальным уровнем ЭПО в сыворотке (таблица). Средний уровень ЭПО в сыворотке в группе, получавшей РЧ-ЭПО ((31,9 \pm 6,35) мМЕ/мл), был ниже, чем в группе сравнения ((41,6 \pm 5,52) мМЕ/мл; $p < 0,05$). Пациенты 1-й группы получали терапию препаратом РЧ-ЭПО по 10 тыс. МЕ подкожно 3 раза в неделю в течение 8–12 нед, а при наличии признаков дефицита железа в зависимости от его степени тяжести им дополнительно назначали препараты железа 100–200 мг/сут. Больные из группы сравнения получали только курсовую полихимиотерапию, а при концентрации Hb ниже 70 г/л и клинической симптоматики тканевой и гемической гипоксии — заместительные гемотрансфузии. Показатели гемограммы, миелограммы оценивались на момент первичного обследования и через 2 мес.

По окончании курса лечения препаратом РЧ-ЭПО положительный эффект отмечен у 45

Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Лосева М.И. и др. Механизмы развития, значение и современные возможности коррекции...

(71,4%) пациентов из 1-й группы (таблица), при этом нормализация концентрации Hb зарегистрирована у 15 (23,8%) больных и уменьшение степени тяжести анемического синдрома (повышение концентрации Hb , гематокрита) — у 30 (47,6%), что позволило избежать гемотрансфузий у всех больных, при этом курсы химиотерапии были проведены в адекватных дозах и в планируемые сроки, что позволило получить полную или частичную ремиссию у 61,9% пациентов. Стабилизация процесса отмечена у 23,8% пациентов и прогрессирование основного заболевания у 14,3% обследованных. Улучшение самочувствия после терапии препаратом РЧ-ЭПО отмечал 51 (81%) человек.

В группе сравнения (2-я группа) на момент первичного осмотра анемический синдром тяжелой степени (Hb ниже 70 г/л) был выявлен только у 6 (8,3%) больных. Однако в процессе проведения полихимиотерапии отмечено снижение уровня Hb ниже 70 г/л еще у 23 пациентов, т.е. 29 (40,3%) больных из 72 страдали анемическим синдромом тяжелой степени, что сделало необходимым использование эритроцитарной массы для коррекции анемии и привело к невозможности проведения полихимиотерапии в адекватных дозах и в рекомендуемые сроки, а следовательно, к прогрессированию заболевания у 45,8% обследуемых из этой группы.

Показатели гемограммы и миелограммы у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (полихимиотерапия и РЧ-ЭПО в течение 8–12 нед)		2-я группа (полихимиотерапия и гемотрансфузии по показаниям)		p	
	1	2	3	4	1–3	2–4
	До лечения РЧ-ЭПО	После лечения РЧ-ЭПО	На момент первичного обследования	Через 1 мес наблюдения		
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	3,0 ± 0,08	3,4 ± 0,11 $p_{1-2} < 0,001$	3,1 ± 0,06	3,2 ± 0,05 $p_{3-4} > 0,05$		
Гемоглобин, г/л	94,5 ± 2,79	108 ± 4,08 $p_{1-2} < 0,001$	98,4 ± 2,04	101,6 ± 1,73 $p_{3-4} > 0,05$	>0,05	<0,05
Ретикулоциты, %	8,3 ± 1,39	16,1 ± 1,06 $p_{1-2} < 0,0001$	6,6 ± 0,54	7,8 ± 1,36 $p_{3-4} > 0,05$	>0,05	<0,0001
Гематокрит, %	28,1 ± 0,95	32,7 ± 1,27 $p_{1-2} < 0,0001$	29,3 ± 0,64	30,3 ± 0,55 $p_{3-4} > 0,05$	>0,05	<0,05
Эритроидный ряд костного мозга, %	10,9 ± 1,72	16,5 ± 2,39 $p_{1-2} < 0,05$	13,4 ± 1,21	10,9 ± 0,93 $p_{3-4} < 0,01$	>0,05	<0,001

В среднем каждому пациенту из данной группы было перелито ($6,7 \pm 0,51$) дозы эритроцитарной массы (1 675 мл). Таким образом, анемия привела к снижению эффективности терапии и ухудшению прогноза у данной группы пациентов, что соответствует литературным данным [18, 20].

Заключение

Таким образом, значительное количество общеанемических жалоб, более тяжелое состояние больных указывают на значимость анемии в ухудшении общего состояния пациентов с лимфомами (в 60,4% случаев), в снижении эффективности противоопухолевой терапии и про-

грессировании заболевания (у 45,8% обследуемых). Одной из ведущих причин анемии у больных лимфомами является снижение синтеза эндогенного ЭПО, что делает возможным коррекцию анемии с помощью препаратов РЧ-ЭПО. Снижение концентрации ЭПО в сыворотке происходит в результате воздействия повышенных уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФ- γ), что приводит к супрессии ранних эритроидных предшественников костного мозга. У 27,9% пациентов развитие анемического синдрома связано со снижением экспрессии рецепторов к ЭПО на поверхности эритрокариоцитов костного мозга. Терапия препаратом РЧ-ЭПО является безопасным и эффективным средством коррекции

анемии злокачественных новообразований, позволяющим избежать трансфузий эритроцитарной массы и связанных с ними осложнений. Терапия препаратами РЧ-ЭПО имеет значительные преимущества перед традиционными гемотрансфузиями: физиологичность воздействия, возможность амбулаторного лечения, отсутствие факторов риска терапии, значительное улучшение качества жизни пациента.

Литература

1. *Руководство по гематологии* / Под ред. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 2003. Т. 2.
2. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002.
3. *Barra S., Barzan L. et al.* Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of patients with cancer of the head and neck // *Laryngoscope*. 1994. V. 104. P. 95–98.
4. *Becker A., Stadler P., Lavey R.S. et al.* Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. V. 46. P. 459–446.
5. *Broun J.M.* Tumor hypoxia, drug resistance, and metastases // *J. Natl. Cancer Invest.* 1990. V. 82. P. 338–339.
6. *Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C.* Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of anemia // *Blood*. 1997. V. 89. P. 4248–4267.
7. *Cazzola M., Ponchio L., Pedrotti C. et al.* Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in anemic of malignancy // *Blood*. 1996. V. 81. P. 434–441.
8. *Denz H., Fuch D. et al.* Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological disorders // *Eur. J. Haematol.* 1990. V. 44. P. 186–189.
9. *Kelleher D.K., Matthiensen U., Thews O. et al.* Blood flow, oxygenation and bioenergetic status of tumors after erythropoietin treatment in normal and anemic rats // *Cancer Res.* 1996. V. 56. P. 4728–4734.
10. *Littelwood T.J.* Influence of the maintenance of hemoglobin of blood on results of treatment of patients with malignant disease // *Seminars in Oncology*. 2001. V. 28. № 2. Suppl. 8 (April). P. 49–53.
11. *Ludwig H., Fritz E.* Incidence and clinical significance of anemia in malignant disease // *Erythropoietin in Cancer Supportive Treatment* / Eds J.F. Smith et al. New York: Marcel Dekker, 1996. P. 35–42.
12. *Zucker S.* Anemia in cancer // *Cancer Invest.* 1985. V. 3. P. 249–260.

T