Галина Николаевна Зубрихина¹, Валентина Николаевна Блиндарь²,
Ирина Ивановна Матвеева³, Юлия Александровна Нестерова⁴

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. б. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., заведующая клиничко-диагностической лабораторией централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Младший научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, клиничко-диагностическая лаборатория, Зубрихина Галина Николаевна; e-mail: zubrlab@list.ru

Цель исследования — изучение состояния эритрона у онкологических больных до лечения и в процессе химиотерапии, оценка адекватности уровня эндогенного эритропоэтина степени анемии при анемии хронических заболеваний. Обследован 121 больной, поступивший в клиники РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в течение 1 мес с анемическим синдромом. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «Advia 120» («Bayer», Австрия). Подсчитывали число ретикулоцитов на мазках крови. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и уровень эндогенного эритропоэтина. У 89 (74%) больных выявлена анемия хронических заболеваний — нормохромная нормоцитарная анемия с высоким или нормальным содержанием ферритина и низким или на нижней границе нормы уровнем трансферрина. У 15 больных анемия была смешанной: анемия хронических заболеваний с признаками скрытого или явного дефицита железа, и у 17 пациентов ее можно было расценить как железодефицитную анемию в результате хронической кровопотери. У 18% больных выявлена адекватная реакция эндогенного эритропоэтина на анемию. Среди больных, не получавших химиотерапию, уровень эритропоэтина соответствовал легкой степени анемии (более 70 мЕ/мл) у 7 (30%), у остальных 16 оказался сниженным (7—45 мЕ/мл). После 1—3 курсов химиотерапии уровень эритропоэтина (118—898 мЕ/мл) соответствовал умеренной и выраженной анемии у 7 (20,6%) больных, после 6—8 курсов — у 2 (6,2%). Уровень эндогенного эритропоэтина может быть одним из прогностических факторов ответной реакции на лечение рекомбинантным эритропоэтином человека, и этот фактор следует учитывать при назначении рекомбинантного эритропоэтина человека.

Ключевые слова: онкология, анемический синдром, ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, эндогенный эритропоэтин.

Анемия — один из распространенных синдромов, как протекающих самостоятельно, так и сопровождающих различные заболевания. Анемический синдром, или анемия хронических заболеваний (АХЗ), к которой относят

и анемию при злокачественных новообразованиях, выявляется более чем у 50% онкологических больных [1—4].

Этот синдром обусловлен, как спецификой основного заболевания, так и проводимой терапией. Патофизиология АХЗ у онкологических больных включает интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к активации макрофагов и, как следствие, к повышению экспрессии

биологически активных веществ, в частности фактора некроза опухоли, интерферона- γ и интерлейкина-1 в крови и тканях [5—8]. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют дифференцировку клеток — предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЕРО) — ключевого гормона эритропоэза [9]. Медиаторы воспаления «повинны» в укорочении жизни эритроцитов со 120 до 90—60 дней.

Таким образом, в патогенезе АХЗ основное значение имеют:

- нарушение метаболизма железа;
- действие гуморальных ингибиторов эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- относительная недостаточность эритропоэтина.

В лечении АХЗ до недавнего времени основное место занимали гемотрансфузии. Рекомбинантный эритропоэтин человека (г-ЕРО), предложенный в качестве альтернативы, является эффективным средством коррекции АХЗ, так как при ней обычно имеется недостаточность эндогенного ЕРО [10].

Поскольку процент ответных реакций на г-ЕРО варьирует среди больных, леченных сходным образом, представляет интерес установить возможные прогностические факторы ответной реакции. Одним из них, несомненно, является исходный уровень эндогенного ЕРО. Выработка ЕРО зависит от содержания кислорода в тканях. При анемии в условиях гипоксии должно следовать повышение уровня ЕРО. В ряде исследований представлены данные по определению уровня ЕРО, адекватного степени анемии [11].

При легкой степени анемии относительную недостаточность ЕРО констатируют в том случае, если концентрация его в сыворотке крови составляет менее 70—100 мЕ/мл, при умеренной и выраженной анемии — менее 150—200 мЕ/мл и при тяжелой анемии — менее 250—300 мЕ/мл. Эти параметры обычно вычисляют через 7 дней после последней гемотрансфузии и последнего цикла цитотоксической химиотерапии.

По данным ВОЗ [цит. по 1], выделяют 4 степени анемии: легкую (< 110—95 г/л для женщин и 119—95 г/л для мужчин), умеренную (< 95—80 г/л), выраженную (< 80—65 г/л) и тяжелую (< 65 г/л) анемию.

Целью настоящего исследования явились изучение состояния эритрона у онкологических больных до лечения и в процессе терапии, оценка адекватности уровня (концентрации) эндогенного ЕРО степени анемии при АХЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 121 больной (50 мужчин, 71 женщина в возрасте от 18 до 80 лет, в среднем $52,1 \pm 2,68$ года) с анемией, поступивший в течение одного месяца в клинику РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Проводили клинический анализ крови по 26 показателям на гематологическом анализаторе «Advia 120» («Bayer», Австрия). Красную кровь характеризовали, помимо содержания гемоглобина (HGB), числа эритроцитов (RBC), гематокрита (HCT), расчетными показателями, отражающими среднее содержание HGB в эритроците (MCH), средний объем эритроцита (MCV), среднюю концентрацию HGB в эритроците (MCHC), анизоцитоз эритроцитов (RDW). Число

ретикулоцитов (Rtl) подсчитывали на мазках крови при суправитальной окраске бриллиантовым крезоловым синим (бриллиант кризил-блау). В плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание ферритина (Ferr) с помощью специальных наборов («Orgentec Diagnostika GmbH», Германия), растворимых рецепторов трансферрина (sRTF) («BioVendor», Греция) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЕРО) с применением специальных наборов («Biomérica», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью выработки референтных значений для методов ИФА обследовали 90 здоровых лиц (42 мужчины и 48 женщин). У них все показатели крови были в пределах нормы, число ретикулоцитов колебалось от 0,8 до 1,3%, в абсолютных цифрах $(42,6 \pm 3,5) \times 10^9/\text{л}$ с разбросом от $18,5 \times 10^9/\text{л}$ до $57,2 \times 10^9/\text{л}$.

Содержание Ferr в плазме здоровых составило в среднем по группе $82,0 \pm 18,3$ нг/мл с колебаниями от 15 до 535 нг/мл, медиана 42 нг/мл. Без учета крайних значений в среднем содержание Ferr оказалось $55,6$ нг/мл с колебаниями от 16,6 до 346 нг/мл, у мужчин — $78,0 \pm 11,9$ нг/мл, у женщин — $57,7 \pm 11,5$ нг/мл.

Содержание sRTF у здоровых колебалось от 0,67 до 3,8 мкг/мл, в среднем составило $1,95 \pm 0,08$ мкг/мл, медиана 1,67 мкг/мл. При наличии непараметрического распределения показателей 5-й и 95-й перцентили составили соответственно 0,9 и 2,8 мкг/мл [12].

Содержание эндогенного ЕРО у здоровых достигало $26,6 \pm 2,33$ мЕ/мл; 5-й и 95-й перцентили — 8,6 и 32 мЕ/мл соответственно (табл. 1).

Легкая степень анемии отмечена у 80 больных, умеренная — у 24, выраженная — у 15, тяжелая — у 2.

Отмечено, что у 89 (73,6%) больных с распространенным процессом (III—IV стадия), поступивших на химиотерапевтическое лечение (рак легкого — 24, рак желудка — 16, рак молочной железы — 14, рак яичников — 16, рак шейки матки — 5, рак толстой кишки — 4, другие — 10), анемия носила характер АХЗ и характеризовалась как нормохромная (MCH $30,0 \pm 0,34$ пг) нормоцитарная (MCV $93,0 \pm 0,85$ фл), число эритроцитов колебалось от $1,9 \times 10^{12}/\text{л}$ до $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, медиана $3,28 \times 10^{12}/\text{л}$, в среднем по группе $3,25 \pm 0,06 \times 10^{12}/\text{л}$. Показатель анизоцитоза (RDW) колебался от 13,7 до 38,7%, в среднем составил $18,7 \pm 0,8\%$, что достоверно ($p < 0,001$) выше нормы. Отмечалось высокое или нормальное содержание Ferr ($340,9 \pm 35,3$ нг/мл) с колебаниями от 44 до 1913 нг/мл. Уровень sRTF был почти у всех больных ниже нормы или на нижней границе нормы и составил $1,14 \pm 0,09$ мкг/мл с колебаниями от 0,2 до 3,2 мкг/мл, медиана 0,9 мкг/мл.

Уровень ЕРО в среднем составил $78,0 \pm 12,5$ мЕ/мл. У 16 (18%) больных уровень ЕРО можно было расценить как соответствующий степени анемии: при умеренной и выраженной анемии его уровень колебался от 100 до 898 мЕ/мл. У остальных 73 больных он оказался низким, у 32 был ниже 50 мЕ/мл и у 32 — с колебаниями от 50 до 100 мЕ/мл.

Число Rtl колебалось от 0 до 22,0%, в среднем по группе составило $3,6 \pm 0,43\%$, медиана 2,1%, содержание — $(105,9 \pm 12,1) \times 10^9/\text{л}$ (табл. 2).

Таблица 1

Референтные значения для методов ИФА у здоровых

Показатель	Референтные значения (5-й и 95-й проценти-ли)	Среднее значение ($X \pm m$)	Ме-диана	Разброс показателей
Ferr, нг/мл				
мужчины	34,0—346,0	78,0 $\pm$ 11,9	42	16,6—535,0
женщины	22,0—112,0	57,7 $\pm$ 11,5	32	15,0—190,0
sRTF, мкг/мл	0,9—2,8	1,95 $\pm$ 0,08	1,67	0,67—3,8
ЭРО, МЕ/мл	8,6—32,0	26,6 $\pm$ 2,33	13,7	4,1—125,0

Больные с АХЗ были разделены на 3 группы: не получавшие химиотерапии ($n = 23$: 9 мужчин, 14 женщин), после 1—3 курсов химиотерапии ($n = 34$: 15 мужчин, 19 женщин) и после 6—8 курсов ($n = 32$: 10 мужчин, 22 женщины). До начала химиотерапевтического лечения анемия лишь у одного больного была выраженной (78,0 г/л), у остальных 22 — легкая; в среднем по группе уровень HGB составил $106,9 \pm 1,74$ г/л. Во 2-й группе также преобладали больные с анемией легкой степени ($n = 21$), 2 больных — с выраженной (74 и 78 г/л) и один с тяжелой анемией (55 г/л). Отмечено, что уровень HGB в среднем по группе составил $94,4 \pm 1,9$ г/л, что достоверно ниже, чем у больных до начала химиотерапии. В 3-й группе преобладали больные с умеренной и выраженной анемией ($n = 16$). Один больной был с тяжелой анемией (62 г/л). Уровень HGB в этой группе составил $90,0 \pm 2,5$ г/л, досто-

верно отличаясь от аналогичного показателя в 1-й группе ($p < 0,001$).

Уровень Ferr у большинства больных был высоким и составил в 1-й группе $293 \pm 57,7$ нг/мл, во 2-й — $334,0 \pm 35,9$ нг/мл, в 3-й — $354,0 \pm 82,6$ нг/мл. Согласно представленным данным прослеживается тенденция к увеличению содержания Ferr после проведения химиотерапии.

Содержание sRTF было низким, статистически значимо не различалось по группам и составило в 1-й группе — $1,26 \pm 0,23$ мкг/мл, во 2-й — $1,24 \pm 0,12$ мкг/мл и в 3-й — $1,0 \pm 0,14$ мкг/мл.

Уровень ЭРО в 1-й группе составил $60,1 \pm 15,3$ МЕ/мл, во 2-й — $92,4 \pm 28,0$ МЕ/мл и в 3-й — $66,5 \pm 13,2$ МЕ/мл.

В 1-й группе больных, не получавших химиотерапию, в которой преобладали больные с легкой анемией, уровень ЭРО (более 70 МЕ/мл) соответствовал степени анемии у 7 (30%), у остальных 16 оказалась сниженным (7—45 МЕ/мл). Во 2-й группе он соответствовал (118—898 МЕ/мл) умеренной и выраженной анемии у 7 (20,6%) больных, у остальных 27 — не соответствовал степени анемии и в 3-й группе лишь у 2 (6,2%) больных его можно было расценить как адекватный (225 и 300 МЕ/мл) степени выраженности анемии. Таким образом, под влиянием химиотерапии статистически значимо ($p < 0,002$ по критерию χ^2) увеличивается число больных с уровнем ЭРО, не соответствующим степени анемии (табл. 3) [13].

Число Rtl статистически значимо не различалось по группам. У больных до начала химиотерапии число Rtl колебалось от 0,7 до 9%, в среднем составило $3,87 \pm 0,84\%$, медиана 1,5%, содержание — $(111,9 \pm 24,6) \times 10^9/\text{л}$. После химиотерапии число Rtl колебалось от 0 до 22% и в среднем составило $2,83 \pm 0,46$ и $3,44 \pm 0,83\%$ соответственно (см. табл. 2).

У 17 больных (8 мужчин и 9 женщин) преобладали признаки дефицита железа и анемии можно было расценить как ЖДА. У всех больных с ЖДА была II—III стадия рака толстой кишки или рака желудка. У 5 пациентов анемия выраженной (67,0—76,0 г/л), у одного — умеренной (84,0 г/л), у остальных 11 — легкой степени

Таблица 2

Исследуемые показатели крови у больных АХЗ^a

Группа	Число больных	HGB, г/л	Ferr, нг/мл	sRTF, мкг/мл	ЭРО, МЕ/мл	Rtl, %	Rtl абс., $\times 10^9/\text{л}$
Все	89	95,6 $\pm$ 1,4 (55,0—119,0)	340,9 $\pm$ 35,3 (44,0—1913,0)	1,14 $\pm$ 0,09 (0,2—3,2)	78,0 $\pm$ 12,5 (2,6—898,0)	3,6 $\pm$ 0,43 (0—22,0)	105,9 $\pm$ 12,1 (0—550,0)
До химиотерапии	23	106,9 $\pm$ 1,7 (78,0—119,0)	293,0 $\pm$ 57,7 (76,0—850,0)	1,26 $\pm$ 0,23 (0,2—2,7)	60,1 $\pm$ 15,3 (7—200)	3,87 $\pm$ 0,84 (0,7—9,0)	111,9 $\pm$ 24,6 (32,9—459,0)
После 1—3 курсов химиотерапии	34	94,4 $\pm$ 1,9 (55—108)	334,0 $\pm$ 35,9 (44,0—900,0)	1,24 $\pm$ 0,12 (0,25—3,2)	92,4 $\pm$ 28,0 (9,3—898,0)	2,83 $\pm$ 0,46 (0,2—7,5)	89,6 $\pm$ 14,9 (0—297,0)
После 6—8 курсов химиотерапии	32	90,0 $\pm$ 2,5 (62—107)	354,4 $\pm$ 82,6 (48,0—1913,0)	1,0 $\pm$ 0,14 (0,4—2,85)	66,5 $\pm$ 13,2 (2,6—300,0)	3,44 $\pm$ 0,83 (0—22,0)	115,5 $\pm$ 22,9 (0—550,0)

^a В скобках указаны пределы колебаний значений в группе.

Таблица 3

Адекватность уровня ЕРО степени анемии в различных группах больных с АХЗ^а

ЕРО	До химиотерапии	1–3 курса химиотерапии	Более 6 курсов химиотерапии	Всего
Соответствующий степени анемии	7 (30)	7 (21)	2 (6)	16 (18)
Не соответствующий степени анемии	16	27	30	73 (82)
Всего	23 (100)	34 (100)	32 (100)	89 (100)

^а В скобках указан процент от числа больных в данной группе.

(98–106 г/л); в среднем по группе уровень HGB составил $89,1 \pm 3,25$ г/л. Анемия была гипохромной (MCH $20,8 \pm 0,61$ пг), микроцитарной (MCV $70,0 \pm 1,51$ фл), со сниженным содержанием Ferr ($6,9 \pm 1,01$ нг/мл) и с высоким содержанием sRTF ($3,7 \pm 0,52$ мкг/мл). Характерной особенностью ЖДА является большое относительно содержания гемоглобина число эритроцитов, в основном микроцитов со сниженным содержанием гемоглобина (микроцитоз и гипохромия эритроцитов). В группе ЖДА эти показатели оказались достоверно выше, чем у больных с АХЗ и смешанной группы (табл. 4).

У 15 пациентов (8 мужчин, 7 женщин) анемия была смешанной. Легкая степень отмечена у 15 больных, умеренная — у 10, выраженная — у 4 и тяжелая — у одного больного. У 7 больных она была нормоцитарной (MCV > 80 фл), но с явными признаками гипохромии эритроцитов: MCH у всех больных был ниже нормы (< 27 пг), уровень Ferr был снижен ($10,3 \pm 2,6$ нг/мл). Содержание sRTF было или в пределах нормы, или несколько снижено (0,6–2,4 мкг/мл). У 8 больных на фоне явных признаков дефицита железа: гипохромия и микроцитоз эритроцитов с высоким уровнем sRTF (4,54–9,58 мкг/мл) — содержание Ferr было высоким (48–375 нг/мл). Таким образом, у больных данной группы на фоне АХЗ отмечался скрытый или явный дефицит железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стремление улучшить качество жизни больных и поиск возможных резервов повышения эффективности лечения определяют необходимость исследований по изучению анемии в онкологической практике.

Среди поступивших больных анемия легкой степени (> 95 г/л) отмечена у 80 (62%), умеренная (80–95 г/л) — у 24 (23%), выраженная (65–80 г/л) — у 15 (13%), тяжелая (< 65 г/л) — у 2 (2%). Таким образом, выраженная и тяжелая анемия имела у 15% обследованных больных, в основном с распространенным процессом, что согласуется с данными многих авторов [1; 14].

АХЗ определяется как сложный симптомокомплекс, патологическое состояние, развивающееся при злокаче-

Таблица 4

Показатели крови в разных группах больных с анемией

Показатель	АХЗ (n = 89)	ЖДА (n = 17)	Смешанная форма анемии (n = 15)
HGB, г/л	$95,6 \pm 1,4$	$89,1 \pm 3,25$	$100,5 \pm 4,83$
разброс	55–117	67–106	72–117
медиана	97	93	108
RBC, $\times 10^{12}/л$	$3,25 \pm 0,06$	$4,3 \pm 0,1^a$	$3,94 \pm 0,1^{a,6}$
разброс	1,9–4,6	3,1–5,7	3,4–4,5
медиана	3,3	4,4	3,9
HCT, %	$29,8 \pm 0,45$	$30,4 \pm 1,01$	$32,6 \pm 1,1$
разброс	18,9–38,0	24,4–36,9	25,2–37,2
медиана	28,9	32,0	34,1
MCV, фл	$92,9 \pm 0,85$	$70,0 \pm 1,51^a$	$83,8 \pm 2,5^{a,6}$
разброс	80,9–107,0	61,9–78,7	73,1–99,9
медиана	92,1	71,1	80,3
MCH, г/дл	$29,9 \pm 0,34$	$20,8 \pm 0,61^a$	$26,3 \pm 1,01^{a,6}$
разброс	24,5–38,5	16,1–25,1	21,5–32,2
медиана	29,4	21,1	25,7
RDW, %	$18,7 \pm 0,8$	$16,7 \pm 0,74$	$15,6 \pm 0,75$
разброс	13,7–38,7	11,0–19,9	11,3–19,9
медиана	18,1	17,1	14,4
RTL, %	$3,6 \pm 0,43$	$2,07 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,41$
разброс	0–22	0,8–5,0	0,5–4,9
медиана	2,1	1,6	1,7
RTL, $\times 10^9/л$	$105,9 \pm 12,1$	$140,7 \pm 56,6$	$72,1 \pm 15,4$
разброс	0–550,0	30,9–941,6	15,6–175,0
медиана	68,8	70,4	58,0
Ferr, нг/мл	$340 \pm 35,3$	$6,9 \pm 1,01^a$	$79,5 \pm 33,3^{a,6}$
разброс	44,0–1913,0	5,0–18,0	4,5–375,0
медиана	289,0	9,2	18,0

Таблица 4 (окончание)

Показатель	АХЗ (n = 89)	ЖДА (n = 17)	Смешанная форма анемии (n = 15)
sRTF, мкг/мл	1,14 ± 0,09	3,7 ± 0,52 ^a	2,61 ± 0,66 ^a
разброс	0,2—3,2	1,66—9,28	0,6—9,58
медиана	0,9	3,1	2,03
ЕРО, мЕ/мл	78,0 ± 12,5	35,5 ± 5,96 ^a	18,5 ± 4,5 ^{a,6}
разброс	2,6—898,0	13,8—91,2	5,4—58,0
медиана	44,4	32,6	11,8

^a Достоверно по сравнению с группой АХЗ.

⁶ Достоверно по сравнению с группой АХЗ и группой ЖДА.

ственном процессе вследствие болезни и лекарственно-го лечения. У большинства обследованных нами больных (89 больных, 74%) имелась АХЗ. У 15 больных она была смешанной: АХЗ с признаками скрытого или явного дефицита железа, и у 17 больных, в основном I—II стадий рака желудочно-кишечного тракта, ее можно было расценить как ЖДА в результате, скорее всего, хронической кровопотери, что характерно для этого вида опухолей [15].

Исходный уровень НГВ влияет на эффективность первоначальной химиотерапии [1; 14; 16; 17]. При сравнительной оценке групп больных до лечения, после 1—3 курсов химиотерапии и после 6 курсов полихимиотерапии и более выявлено достоверное снижение содержания НГВ как по сравнению с исходным уровнем до лечения, так и по мере увеличения числа курсов химиотерапии (106,9 ± 1,74, 94,4 ± 1,9 и 90,0 ± 2,5 г/л соответственно). Значительное снижение концентрации НГВ влияет на качество жизни больного и на эффективность лечения, так как обычно приводит к уменьшению общего числа проведенных курсов химиотерапии [18; 19; 20] и, следовательно, имеет прогностическую значимость в отношении выживаемости больных с исходной анемией [1; 14; 21].

Возросший в последние годы интерес к проблеме анемии, сопровождающей злокачественный процесс, объясняется возможностью ее коррекции с помощью г-ЕРО, предложенной в качестве альтернативы гемотрансфузиям, который является эффективным средством при АХЗ. Однако процент ответных реакций на г-ЕРО у больных, получавших одинаковые дозы г-ЕРО, варьирует. Было показано, что у больных с АХЗ эритроидные предшественники реагируют нормально на ЕРО в условиях *in vitro*, но реакция ЕРО на анемию (гипоксию), по-видимому, нарушена, т. е. уровень ЕРО в сыворотке не соответствует снижению уровня НГВ [10; 22]. Упомянутая шкала соответствия подъема уровня ЕРО степени анемии может способствовать отбору больных, которым показано применение г-ЕРО. Однако у клиницистов существует мнение, что эффективность лечения с использованием

г-ЕРО не зависит от концентрации в крови эндогенного ЕРО [5].

В то же время применение г-ЕРО имеет много противопоказаний, и назначение его должно строго контролироваться [11]. Следовательно, исходный уровень ЕРО важен для решения вопроса о целесообразности использования г-ЕРО в лечении АХЗ. По нашим данным, у 16 из 89 (18%) больных выявлена адекватная реакция ЕРО на анемию, т. е. лечение с применением г-ЕРО у больных данной группы, по-видимому, не будет способствовать повышению уровня НГВ, в то время как у 82% больных отмечается неадекватная продукция ЕРО в ответ на анемию, и таким больным следует проводить лечение с применением г-ЕРО. Хороший эффект г-ЕРО, вероятнее, можно получить у тех пациентов со злокачественными новообразованиями, у которых анемия связана с пониженной продукцией эндогенного ЕРО и угнетением эритропоэза провоспалительными цитокинами. Не приходится рассчитывать на существенный эффект при выраженной аплазии кроветворения.

Таким образом, у большинства больных, поступающих на лечение в онкологические клиники, анемия носит характер АХЗ. Однако следует учитывать, что у отдельных больных наряду с АХЗ выявляются признаки скрытого или явного дефицита железа. Уровень эндогенного ЕРО может быть одним из прогностических факторов ответной реакции на лечение г-ЕРО, который следует учитывать при назначении г-ЕРО.

ЛИТЕРАТУРА

- Бредер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия при злокачественных опухолях // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 134—136.
- Жуков Н. В. Подходы к лечению анемии у больных злокачественными новообразованиями. Изменения в российской и международной практике за 2007—2008 гг. // Онкогематология. — 2008. — № 3. — С. 69—76.
- Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным эритропоэтином // Совр. онкол. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 50—54.
- Cella D. The effect of anemia and anemia treatment on the quality of life of people with cancer // Oncology. — 2002. — Vol. 16, N 10. — P. 125—132.
- Бредер В. В., Горбунова В. А., Бесова Н. С. Анемия в онкологической практике // Этюды химиотерапии / Под ред. В. А. Горбуновой. — М.: Литтерра, 2006. — С. 308—328.
- Dicato M. Anemia in cancer: some pathophysiological aspects // Oncologist. — 2003. — Vol. 8, N 1. — P. 19—21.
- Ludwig H., Strasser K. Anemia in cancer patients // Semin. Oncol. — 2001. — Vol. 28, N 2. — P. 7—14.
- Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis // Lab. Hemat. — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 14—23.
- Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2002. — 399 с.
- Птушкин В. В., Жуков Н. В., Миненко С. В. Применение эритропоэтина после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток / Совр. онкол. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 17—22.
- Hoffman-La Roche F. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕКОРМОН (RECOMON). [Электронный ресурс] // Российский онкологический WWW-сервер Лекарства. URL: <http://www.rosoncweb.ru/cure/roche/06/01.htm> (дата обращения: 13.04.09).
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — С. 32—36.

13. Ракитский П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Высшейшая школа, 1967. — С. 253—267.
14. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients // *Eur. J. Cancer*. — 2004. — Vol. 40, N 15. — P. 2293—2306.
15. Joosten Etienne, Meeuwissen Joris, Vanderwincele Hannelore. Iron status and colorectal cancer in symptomatic elderly patients // *Amer. J. Med.* — 2008. — Vol. 121, N 12. — P. 1072—1077.
16. Bottini A., Berruti A., Drizzi M. P. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer // *Br. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 89, N 6. — P. 977—982.
17. Fromer M. J. Chemotherapy-induced anemia: potentially serious but highly treatable // *Oncol. Times*. — 2005. — Vol. 27, N 23. — P. 12—13.
18. Barrett-Lee P. J., Ludwig H., Birgegard G. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the euro-

pean cancer anemia survey // *Oncology*. — 2006. — Vol. 5 N 1. — P. 34—48.
19. Gordon M. S. Managing anemia in the cancer patients: old problems, future solution // *Oncologist*. — 2002. — Vol. 7, N 4. — P. 331—341.
20. Tas F., Eralp Y., Basaran B. Anemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies // *Amer. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 25, N 4. — P. 371—379.
21. Guardiola E., Morshhauser F., Zambrowski J. J., Antoine E. C. Management of anaemia in patients with cancer (results of the french anaemia cancer treatment) // *Eur. J. Cancer Sup.* — 2007. — Vol. 5, N 4. — P. 144—146.
22. Beguin Y., Baron F., Fillet G. Influence of marrow erythropoietic activity on serum erythropoietin levels after autologous hemopoietic stem cell transplantation // *Haematologica*. — 1998. — Vol. 83, N 12. — P. 1076—1081.

Поступила 16.04.2009

*Galina Nikolayevna Zubrikhina¹, Valentina Nikolayevna Blindar²,
Irina Ivanovna Matveyeva³, Yulia Alexandrovna Nesterova⁴*

ANEMIA IN CANCER PATIENTS

¹ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478)

² PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478)

⁴ Junior Researcher, Clinical Diagnostic Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478)

Address for correspondence: Zubrikhina Galina Nikolayevna, Clinical Diagnostic Laboratory, Centralized Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: zubrlab@list.ru

The purpose of this study was to analyze erythron status in cancer patients before and during chemotherapy, to assess adequacy of endogenous erythropoietin to anemia severity in anemia of chronic disease. A total of 121 patients with anemia managed at the clinics of N. N. Blokhin RCRC RAMS for 1 month were assessed. Complete blood cell count was made using an *Advia 120* (Bayer, Austria) hematology analyzer. Reticulocyte count was made in blood smears. Plasma ferritin, soluble transferrin receptor and endogenous erythropoietin levels were measured by enzyme immunoassay. Anemia of chronic disease, i. e. normochromic normocytic anemia with high or normal ferritin and low or lower limit of normal transferrin concentrations was diagnosed in 89 (74%) cases. Mixed type anemia, i. e. anemia of chronic disease with evidence of latent or manifested iron deficiency, was diagnosed in 15 patients, and iron deficiency anemia resulting from chronic blood loss was reported in another 17 patients. Adequate erythropoietin reaction to anemia was detected in 18% of cases. Before chemotherapy, erythropoietin level corresponded to mild anemia (more than 70 mU/ml) in 7 (30%), and was low (7 to 45 mU/ml) in the remaining 16 cases. On chemotherapy, erythropoietin level (118 to 898 mU/ml) corresponded to moderate or marked anemia in 7 (20.6%) after 1 to 3 chemotherapy cycles and in 2 (6.2%) after 6 to 8 cycles. Endogenous erythropoietin level may be a useful prognostic factor of response to human recombinant erythropoietin and should be taken into account in prescribing this treatment.

Key words: oncology, anemia, ferritin, soluble transferrin receptor, endogenous erythropoietin.