



УДК 616.155.194 : 616 - 006.446 - 08

**В.В. Войцеховский¹, Ю.С. Ландышев¹, В.В. Есенин¹, Н.С. Скрипкина²,
Т.В. Есенина², Е.М. Косова², Е.А. Малиновская²**

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

*Амурская государственная медицинская академия¹,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4116)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru;
Амурская областная клиническая больница², г. Благовещенск*

У многих больных гемобластозами анемия диагностируется уже во время постановки диагноза. Частота этого осложнения возрастает в процессе химиотерапии и при прогрессировании заболевания. Проявления анемического синдрома, их выраженность определяются не только уровнем гемоглобина крови, но и скоростью снижения его концентрации. Медленно развивающаяся анемия у молодого человека долго остается клинически незаметной, как правило, до значительного или резкого уменьшения концентрации гемоглобина или эпизода перегрузки. Для пожилого больного, имеющего несколько сопутствующих заболеваний, даже незначительное, но быстрое снижение уровня гемоглобина может иметь тяжелые последствия: ухудшение течения ишемической болезни сердца (ИБС), неврологические, психические расстройства и т.д. Анемия при хронической сердечной недостаточности является фактором, ухудшающим выживаемость.

Главными причинами развития анемии у больных онкологическими заболеваниями являются: кровотечение, гемолиз, гиперспленизм, поражение костного мозга опухолевыми клетками, химиотерапевтическое и лучевое лечение, дефицит эндогенного эритропоэтина и кофакторов эндогенного эритропоэтина и т.д. [4, 5, 13]. Эритропоэтин (ЭПО) — это гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот, который является митогенным фактором и гормоном дифференцировки для клеток эритропоэза [10]. У 70% онкогематологических больных отмечено снижение уровня эндогенного ЭПО [5]. Это объясняется многими причинами, в первую очередь дефицитом кофакторов эндогенного ЭПО, прежде всего железа, реже витамина В₁₂, фолиевой кислоты и т.д. Другой важной причиной снижения уровня эндогенного ЭПО у онкологических

больных является уменьшение его продукции под воздействием фактора некроза опухоли [4, 13]. У больных множественной миеломой, кроме вышеперечисленных факторов, снижение эндогенного ЭПО обусловлено развитием почечной недостаточности и повышением вязкости крови вследствие гипергаммаглобулинемии [3, 9, 11]. Некоторые авторы считают, что значение механического вытеснения областей эритропоэза в костном мозге в результате инфильтрации клеток миеломы переоценено, т.к. даже при значительном заселении костного мозга плазматическими клетками гемограмма может оставаться в пределах нормы [9, 14, 15].

Ранее для коррекции анемии у больных гемобластозами широко использовались трансфузии эритроцитарной массы [2, 12]. Однако положительный эффект от переливания крови сохраняется недолго, а сама процедура связана с риском развития различного рода осложнений: иммунизации больного отсутствующими у него антигенами, отрицательным воздействием на иммунитет и свертывающую систему, переносом инфекций, перегрузом железом и т.д. [1, 6, 8, 12]. Поэтому в настоящее время показания к гемотрансфузиям ограничены. Трансфузии эритроцит-содержащих сред являются ведущим методом лечения острой анемии, сопровождающейся тяжелыми клиническими проявлениями. Но во многих ситуациях у больных гемобластозами имеет место хроническая анемия с уровнем гемоглобина 80-110 г/л, при которой нет показаний для проведения трансфузии эритроцитарной массы. Однако такая анемия приводит к ухудшению качества жизни, особенно у пациентов пожилого возраста, имеющих сопутствующую патологию, и затрудняет проведение цитостатического лечения. Кроме того, в процессе проведения химиотерапии анемический син-

дром прогрессирует. Поэтому в настоящее время для коррекции анемии и предотвращения необходимости заместительных гемотрансфузий широко используются рекомбинантные эритропоэтины.

Эпоэтин альфа — первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин, зарегистрированный в 1993 г. для лечения анемии при онкологических заболеваниях. Позднее появились препараты рекомбинантного эритропоэтина бета. Данные препараты, аналогично эндогенному эритропоэтину, стимулируют дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда, воздействуя на митоз. Применение рекомбинантных эритропоэтинов (рЭПО) в настоящее время является ведущим методом лечения анемии, ассоциированной с гемобластомами [12]. Применение рекомбинантных эритропоэтинов позволяет в большинстве случаев компенсировать дефицит эндогенного эритропоэтина, что в конечном итоге приводит к увеличению концентрации гемоглобина в крови.

Материалы и методы исследования

Исследована эффективность рЭПО в лечении анемии у больных гемобластомами, находившихся в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы. Для лечения анемии у этих больных использовали препарат «Эпрекс» (epoetin alfa). Препарат был назначен 24 больным с множественной миеломой (ММ), из них у 8 чел. имела место хроническая почечная недостаточность, 20 пациентам — с В-клеточным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 5 больным — с диагнозом «миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия» (МДС РА). У всех этих больных уровень гемоглобина на момент начала терапии составлял 60-100 г/л. У всех больных, которым проводилось лечение рЭПО, был снижен уровень ЭПО в сыворотке крови. Назначался рЭПО в начальной дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю, подкожно. Если через 4 нед. лечения повышение уровня гемоглобина составляло не менее 10 г/л, по сравнению с исходным уровнем, доза препарата оставалась прежней. Если же уровень повышения гемоглобина составлял менее 10 г/л, дозу увеличивали до 20000 МЕ 3 раза в нед. Терапия рЭПО проводилась до достижения уровня гемоглобина более 120 г/л, в среднем 8 нед. При отсутствии эффекта от двухмесячного лечения рЭПО препарат отменяли. При снижении сывороточного железа и уровня ферритина в сыворотке крови, дополнительно назначались препараты железа. У больных, получавших рЭПО в процессе проведения химиотерапии, лечение этим препаратом продолжалось в течение месяца после окончания химиотерапии.

Результаты исследования и обсуждение

Среди пациентов с множественной миеломой отмечено 11 мужчин и 13 женщин. У 16 больных ММ, которым проводилось лечение рЭПО, диагностирована IIIA стадия заболевания, у 8 больных — IIIB. Длительность заболевания составила от 1 мес. до 9 лет. Средний возраст — $56 \pm 1,6$ лет. Миелома G диагностирована у 15 больных, у 5 больных — миелома A, у 2 больных — миелома Бенс-Джонса, у 2 пациентов — несекретирующая миелома. Диффузно-очаговая форма ММ диагностирована у 19 пациентов, диффузная — у 3 больных, множественно-очаговая — у 2 больных. У 16 больных имели

Резюме

Проведен анализ результатов лечения анемии у больных гемобластомами препаратом рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО, epoetin alfa). Лучшие результаты отмечены у пациентов с множественной миеломой. Только у половины больных хроническим лимфолейкозом удалось купировать анемию. Препарат оказался неэффективным у всех больных с диагнозом «миелодиспластический синдром, рефрактерная анемия». Применение рЭПО позволило снизить потребность в заместительных гемотрансфузиях у больных гемобластомами.

Ключевые слова: эритропоэтины, анемия, лечение, гемобластоzy.

V.V. Voitshchovskiy, Y.S. Landyshev, V.V. Esenin, N.S. Skripkina, T.V. Esenina, E.M. Kosova, E.A. Malinovskaya

THE USE OF RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN FOR ANEMIA TREATMENT IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS

*Amur state medical academy,
Amur regional hospital, Blagoveshchensk*

Summary

The aim of this research was to study the effectiveness of recombinant erythropoietin (rEPO, epoetin-alfa) in treatment of anemia caused by hemoblastosis. The best results were noted in patients with multiple myeloma. In patients suffered from chronic lymphatic leukemia we achieved the anemia reduction only in 50% of cases. There was no effect in treatment of refractory anemia with myelodysplasia. Therefore, the application of recombinant erythropoietin allows decreasing the necessity of substitutive hemotransfusions for patients with hemoblastosis.

Key words: erythropoietin, anemia, treatment, hemoblastosis.

место сопутствующие заболевания: ИБС — 12 больных, гипертоническая болезнь — 8 больных, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — двое больных. Все пациенты с ММ, принятые на лечение рЭПО, отмечали повышенную утомляемость и слабость. Тахикардия диагностирована в 18 случаях, депрессия и нарушение сна — у 13 чел., головокружение при резком подъеме — у 14 пациентов, снижение способности к умственному труду — у 12 больных, жалобы на боли в области сердца предъявляли 15 пациентов. Больные ММ с сопутствующей ХОБЛ при развитии анемического синдрома отмечали усиление одышки, слабость, потливость.

У 20 пациентов с ММ (83,3%) после 1-2 мес. лечения рЭПО отмечено повышение гемоглобина более 120 г/л. Прирост уровня гемоглобина у них был стабильным, ни в одном случае не пришлось увеличивать дозу препарата. После повышения гемоглобина > 110 г/л больные переставали предъявлять жалобы, характерные для анемического синдрома. У четверых больных ММ (16,7%) препарат оказался неэффективен, несмотря на повышение его дозы до 20 000 МЕ 3 раза в нед. Это были пациенты в терминальной стадии заболевания с панцитопенией,

прорастанием опухоли в мягкие ткани, высокими показателями креатинина и мочевины.

В группу больных ХЛЛ было включено 10 мужчин и 10 женщин с продолжительностью заболевания от 1 мес. до 10 лет. Средний возраст составил $59 \pm 1,9$ г. Опухолевая форма ХЛЛ (по классификации А.И. Воробьева и соавт., 2000) диагностирована у 11 больных, прогрессирующая — у 7 больных и селезеночная — у 2 больных. У 14 пациентов имела место сопутствующая патология: ИБС — 12, гипертоническая болезнь — 6, ХОБЛ — 2 больных. При присоединении анемического синдрома отмечалось ухудшение течения ИБС и ХОБЛ. На момент диагностики анемии 20 больных ХЛЛ предъявляли жалобы на слабость и повышенную утомляемость. В 10 случаях отмечены тахикардия, головокружение при резком подъеме, снижение способности к умственному труду. Предъявляли жалобы на боли в области сердца 14 пациентов. Депрессию и нарушение сна отмечали 10 чел. Препарат рекомбинантного эритропоэтина не назначался при аутоиммунных гемолитических анемиях.

В группе больных ХЛЛ при лечении рЭПО анемия была купирована только у 10 чел., причем у двух из них через месяц от начала лечения пришлось увеличить дозу препарата до 20 000 МЕ 3 раза в нед. У 10 пациентов анемический синдром сохранялся, препарат оказался неэффективным при проведении двухмесячного лечения, после чего в соответствии со стандартами отменен. Отсутствие эффекта от терапии рЭПО отмечено у пациентов с быстро прогрессирующим течением гемобластоза. В развитии анемического синдрома у этих больных ведущая роль принадлежала диффузной лимфоидной инфильтрации костного мозга.

Средний возраст больных с диагнозом «МДС РА» составил $61 \pm 1,1$ г. Все пациенты отмечали клинические проявления анемического синдрома: слабость, утомляемость, головокружение. У двух пациентов отмечались кардиалгии. У больных с диагнозом МДС РА рЭПО оказался неэффективен, ни в одном случае не был достигнут необходимый прирост уровня гемоглобина, несмотря на то, что у всех больных через месяц доза была повышена до 20 000 МЕ 3 раза в нед. Переносимость рЭПО была хорошей. Из побочных эффектов диагностировано повышение артериального давления у 4 пациентов, имевших в анамнезе артериальную гипертензию. У одного больного в процессе лечения рЭПО была диагностирована аллергическая реакция по типу крапивницы.

Нормализация показателей красной крови способствовала лучшей переносимости проводимой цитостатической терапии и улучшению психологического состояния больных. У больных ММ потребность в проведении гемотрансфузий уменьшилась на 70%, при ХЛЛ — на 50%. С началом применения в практике гематологического отделения Амурской областной клинической больницы препаратов рЭПО трансфузионная активность отделения снизилась на одну треть.

Заключение

Рекомбинантный «Эритропоэтин» является эффективным препаратом для лечения анемии у больных зрелоклеточными опухолями из В-лимфоцитов. Наилучший эффект достигнут у пациентов с ММ. Только у половины больных ХЛЛ после терапии рЭПО удалось

купировать анемию. В данном исследовании препарат оказался неэффективным у всех больных с МДС РА. Полученные результаты соответствуют данным литературы о значительной эффективности рекомбинантных эритропоэтинов у больных хроническими лимфатическими опухолями и об отсутствии эффекта при миелопролиферативных заболеваниях. При применении рЭПО у больных ММ значительно уменьшились показания к переливанию эритроцит-содержащих сред. У большинства таких больных имеет место анемический синдром. Ранее для лечения анемии приходилось применять трансфузии эритроцитарной массы. Постоянные гемотрансфузии способствовали развитию иммунных осложнений и перегрузке железом. В настоящее время у больных ММ, при отсутствии тяжелых клинических проявлений анемического синдрома, рЭПО является препаратом выбора для лечения анемии. Показаниями к трансфузиям эритроцитарной массы при ММ в настоящее время является тяжелая анемия с выраженными клиническими проявлениями, а также в ситуации, когда нет возможности выжидать 1-2 мес. (проведение химиотерапии, после которой прогнозируется развитие или усиление панцитопении, необходимость проведения оперативного вмешательства и т.д.).

Л и т е р а т у р а

1. Абдулкадыров К.М. Гемокомпонентная терапия при заболеваниях крови // Клиническая медицина. - 1994. - № 2. - С. 10-13.
2. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Амурской области / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко и др. // Дальнев. мед. журнал. - 2004. - №2. - С. 34-37.
3. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. - СПб.: Диалект, 2004. - 446 с.
4. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность эпрекса (эпоэтин альфа) // Фарматека. - 2004. - Т. 18. - С. 55-61.
5. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Лечение анемии при злокачественных опухолях. Эффективность эпрекса // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. - 2005. - №1. - С. 1-4.
6. Воробьев А.И., Дабберха И.М. Проблемы современной трансфузиологии // Тер. архив. - 1991. - № 7. - С. 4-9.
7. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харазисвили Д.В. Опухоли лимфатической системы // Гематология и трансфузиология. - 2000. - №9. - С. 3-14.
8. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. - М.: Медицина, 1981.
9. Людвиг Х., Остерборг А. Анемия и терапия эритропоэтином при множественной миеломе // Анемия у онкологических больных. - 2002. - Т. 1. - Вып. 1. - С. 3-10.
10. Масчан А.А. Эритропоэтин — современная альтернатива гемотрансфузиям // Современная онкология. Экстравыпуск. - 2006. - С. 7-10.
11. Рукавицин О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания. - М.: Бином, 2006. - 212 с.
12. Сараева Н.О., Потрачкова Т.Г., Белов А.Ю. Эритропоэтин: лечение анемии и качество жизни у боль-

ных множественной миеломой и хроническим миелолейкозом // Гематология и трансфузиология. - 2006. - №3. - С. 28-31.

13. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах // Гематология и трансфузиология. - 2007. - №1. - С. 31-37.

14. Meharchand J.M. Management of haematological complications of myeloma // Myeloma Biology and Management / Eds. J. Malpas et al. Oxford: Oxford University Press. - 1995. - P. 353-374.

15. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma // N. Engl. J. Med. - 1990. - Vol. 332, №24. - P. 1693-1699.

Координаты для связи с авторами: Войцеховский Валерий Владимирович — доцент кафедры госпитальной хирургии, канд.мед.наук, тел.: 8-(4162)-49-54-97; Ландышев Юрий Сергеевич — заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, профессор, доктор мед.наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Есенин Владимир Васильевич — канд.мед.наук, доцент кафедры внутренних болезней ФПК и ППС; Скрипкина Наталья Сергеевна — заведующая гематологическим отделением Амурской областной клинической больницы; Есенина Татьяна Владимировна — врач гематологического отделения АОКБ; Косова Елена Михайловна — врач гематологического отделения; Малиновская Евгения Александровна — врач гематологического отделения АОКБ.



УДК 616.5 - 006.6 - 036.22 (571.62)

А.Ю. Марочко¹, Н.Э. Косых¹, А.И. Брянцева², Т.Ф. Боровская³

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии»², 680042, ул. Воронежское шоссе, 164,
тел.: 8-(4212)-41-60-72, e-mail: kko@mail.ru;

Хабаровский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН³, г. Хабаровск

Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) занимают 2 место в структуре онкологической заболеваемости населения РФ, составляя 13,4% [1]. Из них 11,2% представлены меланомой (МК), на долю остальных 88,8% приходятся прочие формы ЗНК, большинство из которых — рак кожи (РК). В настоящее время считается установленной связь между географической широтой места проживания и риском возникновения ЗНК [4].

Цель нашего исследования — в сравнительном аспекте изучить особенности территориально-географического распространения МК и РК в Хабаровском крае.

Материалы и методы

В исследовании использованы отчетные данные Краевого клинического центра онкологии и районных онкологических кабинетов (уч.ф. №7) за период с 1990 по 2007 г.

Статистический анализ данных заключался в расчете повозрастных и стандартизованных (по мировому стандарту населения) показателей заболеваемости (СПЗ), их среднегодовых темпов прироста (СТП), показателя отношения шансов возникновения заболевания (ОШ) и его достоверности. Анализ тенденций заболеваемости проводился путем прямолинейного выравнивания фактических показателей и расчета достоверности линии тренда [2, 4].

На основании проведенного анализа экологических характеристик (климатические, степень урбанизации

территорий, характер и уровень развития промышленности, сельского хозяйства, транспортных коммуникаций, уровни антропогенного загрязнения воздуха и поверхностных вод), а также показателей рождаемости, смертности, индекса миграции населения административные районы края были объединены в следующие медико-экологические зоны: Нижне-Амурская (Ульчский, Комсомольский, Николаевский районы), Южная (Лазовский, Вяземский, Бикинский районы), Западная (Солнечный, Верхнебуреинский районы), Средне-Амурская (Хабаровский, Амурский, Нанайский районы), Северо-Восточная (Полины Осипенко, Тугуро-Чумиканский, Аяно-Майский, Охотский районы), Прибрежная (Совгаванский, Ванинский районы), а также отдельно города Хабаровск и Комсомольск-на-Амуре [2]. В этих зонах также были изучены особенности распространения ЗНК.

Результаты и обсуждение

В структуре Зб населения Хабаровского края в 1990-2007 гг. ЗНК составляли 9,2% — у мужчин и 13,8% — у женщин. Из них 88,1% представлены РК, на долю МК приходилось 11,9%. Среднегодовые СПЗ для РК составляли 25,0‰ — у мужчин и 22,6‰ — у женщин, а при МК — 2,77 и 3,52‰ соответственно. В сравнении с мировыми данными [5], СПЗ МК и РК населения края был