

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616-006-036:616.155.194-08:615.38

© С.А. Дажина, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов

С.А. Дажина, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ОНКОЛОГИИ

*ГОУВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа*

В статье приведён анализ литературных данных о распространенности и клинической значимости проблемы анемии в онкологии, ее влияния на качество жизни пациентов и эффективность противоопухолевой терапии. Представлен сравнительный анализ безопасности и эффективности разных способов коррекции анемии (трансфузия донорских эритроцитарных сред, терапия эритропоэтином).

Ключевые слова: анемия, злокачественные новообразования, эритропоэтин, гемотрансфузия.

S.A.Dazhina, D.D.Sakaeva, F.F.Mufazalov MODERN APPROACHES IN THE CORRECTION OF ANAEMIC SYNDROME IN ONCOLOGY

There are in the article the analysis of the literary data about prevalence and clinical importance of anaemia problem in oncology. Also influence of anaemia on quality of life of the patients and on cancer therapy efficiency are considered there. The comparative analysis of safety and efficiency of different ways of anaemia correction (allogeneic red blood cell transfusion, erythropoietin therapy) is submitted in the article.

Key words: anaemia, cancer, erythropoietin, blood transfusion.

Анемия является осложнением, сопровождающим течение злокачественного процесса и его терапию. В 2001 году было завершено самое большое исследование проблемы анемии в онкологии - Европейское исследование анемии при раке (ECAS), объединившее более 15000 пациентов с солидными опухолями и гемобластомами. На момент включения в исследование анемия была зарегистрирована у 39% больных. У пациентов же без анемии (61%) она развивалась на фоне проводимого специфического лечения: после химиотерапии - в 63%, при лучевой терапии - в 20% случаев. За 6 месяцев наблюдения (продолжительность исследования ECAS) анемия (Hb < 120 г/л) была выявлена у 72% пациентов с гемобластомами и у 66% больных с солидными новообразованиями, из которых получали лечение по поводу анемии лишь 49% и 39% соответственно [4, 5]. По данным ECAS для коррекции анемиического синдрома гемотрансфузии применялись у 15% пациентов, препараты железа - у 7%, эритропоэтин - у 17% [13]. Развитие анемии и отсутствие своевременной и рациональной коррекции ведут к снижению эффективности химиолучевой терапии [17], показателей общей выживаемости [19], укорочению ремиссии опухолевого заболевания. Исходная анемия у онкологических пациентов приобретает особое значение, если планируется оперативное лечение.

При злокачественном процессе развива-

ется «анемия хронического заболевания» (АХЗ). В результате активации иммунной системы опухолевым процессом увеличивается концентрация противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, у-интерферон, фактор некроза опухоли) и белка острой фазы воспаления гепсидина [5]. Медиаторы воспаления и гепсидин ухудшают утилизацию железа в организме, уменьшают продолжительность жизни эритроцитов в периферической крови, продукцию эритропоэтина в почках и число костномозговых эритроидных предшественников [5, 8, 15].

Последствия анемии могут быть более разрушительными, чем это принято считать. В связи с развитием гипоксии анемия существенно влияет на рост опухоли и метастазирование [6].

Анемия значительно ухудшает качество жизни пациентов. При уровне гемоглобина ниже 120 г/л нарастает клиника гипоксии и гипоксемии, что оказывает негативное влияние на физическое и психическое состояние больного и ведет к снижению его социальной активности. Самые распространенные признаки анемиического синдрома - слабость, быстрая утомляемость (встречаются у 75% онкологических больных) [21]. По результатам опросов пациентов, эти симптомы ухудшают качество жизни сильнее, чем боль и тошнота [23].

До недавнего времени гемотрансфузии

были основной частью сопроводительной терапии в онкологической клинике. Переливание донорских эритроцитарных компонентов при анемии обеспечивает быстрое и дозированное восстановление содержания эритроцитов в периферической крови пациента, адекватную доставку кислорода к органам и тканям [7]. Основанием для проведения гемотерапии является общее клиническое состояние больного, уровень $\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$ и $\text{Ш} < 30\text{-}35\%$, длительность анемии, возраст пациента, тяжесть предстоящей хирургической операции и химиолучевого лечения [1]. Переливания гемологичных эритроцитарных сред связаны с развитием трансфузионных рисков: технических, иммунологических и инфекционных [9]. Осложнения 1 группы обусловлены неудовлетворительным качеством компонентов крови, серологической несовместимостью, бактериальной загрязненностью и т.д. [2]. Значимыми осложнениями группы иммунологического риска являются иммуносупрессия, связанная с трансфузией острое поражение легких (СТОПЛ) [14], болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) [11]. Вследствие иммуносупрессии развиваются послеоперационные инфекционные осложнения [22], наблюдаются обострение течения и рецидивирование злокачественных опухолей [20]. Риск трансфузионной передачи инфекций делает каждую операцию переливания донорских эритроцитов потенциально опасной для пациента [9].

Ввиду всех недостатков гемотрансфузионной терапии все большее значение приобретает метод коррекции анемии с применением эритропоэтинов (ЭПО). Эритропоэтин является главным фактором, влияющим на эритропоэз, способствующим повышению выживаемости, пролиферации и конечной дифференцировки эритроидных клеток-предшественников [16]. В первую очередь целесообразно применение ЭПО при назначении платиносодержащих программ химиотерапии [3], а также при прохождении высокодозной лучевой терапии. Стандартный дозовый режим коррекции постцитостатической анемии предполагает подкожное введение препарата по 10000 МЕ 3 раза в неделю. Длительность применения ЭПО определяется уровнем гемоглобина: необходимо стремиться к достижению уровня $\text{Hb} 120 \text{ г/л}$ [6].

Терапия ЭПО является эффективным методом стимуляции эритропоэза у пациентов при проведении хирургических операций. ЭПО назначаются с целью: резервирования аутокомпонентов крови в .пооперационном

периоде, коррекции анемии в предоперационном периоде, повышения уровней Hb и Ht у неанемизированных пациентов, которым предстоит операция со значительной кровопотерей, коррекции анемии после операции [10]. Оптимальная схема ЭПО-терапии у больных с $\text{Hb} > 100$ и $< 130 \text{ г/л}$ следующая: ежедневное подкожное введение ЭПО в течение 14 дней перед операцией, начиная с 10-го дня до операции и продолжая до 3-го дня после операции [18]. При проведении ЭПО-терапии большое значение имеет оценка состояния запасов железа в организме. Для профилактики абсолютного и функционального дефицита железа при сниженном уровне ферритина плазмы рекомендовано одновременно с ЭПО в течение первых 4-6 недель назначение препаратов железа (200 мг/сутки). До начала терапии ЭПО необходимо исключить сопутствующие причины анемии, которые могут привести к неэффективности терапии: продолжающееся кровотечение, гемолиз, нарушение питания, образование антител к ЭПО [11].

При проведении терапии ЭПО могут наблюдаться: артериальная гипертензия ($> 1\%$, $< 10\%$), тромбоэмболические осложнения ($> 0,1\%$, $< 1\%$), дозозависимое увеличение числа тромбоцитов (исчезает при продолжении лечения), редко - тромбоцитоз ($< 0,01\%$). Противопоказаниями к назначению ЭПО являются: неконтролируемая, артериальная гипертензия, значительные функциональные нарушения печени, выраженные изменения в системе крови, острые инфекции, гемоглобинопатии, значительное снижение резервов костномозгового кроветворения [18].

Таким образом, анемия в онкологии по-прежнему остается малозначимой проблемой для пациентов и врачей, так как существует мнение об ее неизбежности, однако анемия и тканевая гипоксия влияют на рост и агрессивность опухоли, процессы метастазирования, снижают эффективность противоопухолевого лечения и выживаемость пациентов. Реальным способом коррекции анемического синдрома в настоящее время является применение ЭПО, которые не стимулируют пролиферацию опухолевых клеток, а также повышают эффективность химиолучевого лечения и обеспечивают возможность длительного, в том числе амбулаторного, применения ввиду редкого проявления нежелательных лекарственных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аграненко, В.А. Принципы трансфузионной тактики и компонентной гемотерапии / В.А. Аграненко // Клиническая трансфузиология. - М., 1998. - С. 89-91.
2. Аграненко, В.А. Дифференциальная диагностика гемотрансфузионных осложнений / В.А. Аграненко // Вестник службы крови России.- 2001.- №1.-С. 17-22.
3. Бирюкова, Л. Эффективность лечения анемии препаратом «Эпрекс» у больных с онкогематологическими заболеваниями, осложненными хронической почечной недостаточностью / Л. Бирюкова, Н. Пурло // Врач. - 2003. - № 2. - С. 37-38.
4. Бредер, В.В. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность эпрекса (эпоэтин альфа) / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Фарматека. - 2004. - № 18. - С. 55-61.
5. Бредер, В.В. Анемия при злокачественных опухолях / В.В. Бредер, Н.С. Бесова, В.А. Горбунова // Сопроводительная терапия в онкологии.-2006. - № 1. - С. 8-18.
6. Возный, Э.К. Применение эпрекса в онкологической практике / Э.К. Возный, И.П. Ганынина // Фарматека. - 2003. - № 14. - С. 30-34.
7. Городецкий, В.М. Особенности заместительной терапии в онкологии / В.М. Городецкий // Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. - М, 2006. - С. 455.
8. Демихов, В.Г. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических болезней / В.Г. Демихов, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // Гематология и трансфузиология. - 2006. - Т. 51, № 5. - С. 31-33.
9. Доминик Виньон. Риск, связанный с переливанием крови / Доминик Виньон // Анестезиология и реаниматология. - 1999. - С. 27-42.
10. Домрачев, С.А. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина у больных анемией в общей хирургии / С. А. Домрачев // Бескровная хирургия (новые направления в хирургии, анестезиологии, трансфузиологии). - М., 2003. - С. 111-112.
11. Жибурт, Е.Б. Стимуляторы гемопоэза // Трансфузиология,- СПб., - 2002. - С. 564-567.
12. Жибурт, Е.Б. Отсроченные иммунные реакции и осложнения / Е.Б. Жибурт // Трансфузиология. - СПб., - 2002.-С. 641.
13. Казанцева, М.В. Роль эпоэтина (Рекормон) в терапии анемии у пациентов с солидными опухолями / М.В. Казанцева, И.С. Девиденко // Современная онкология. - 2006. - Т. 8, № 3. - С. 62.
14. Ключев, В.М. Посттрансфузионное острое легочное повреждение / В.М. Ключев, А.Н. Афонин // Вестник Службы крови России. - 2006. - № 1. - С. 15-19.
15. Лаврова, В.С. Дизрегуляторные процессы в системе крови при заболевании раком / В.С. Лаврова, Е.Н. Чернова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины: научно-практический журнал. -2006.-Т. 5, № 2. - С. 75-83.
16. Масчан, А.А. Эритропоэтин - современная альтернатива гемотрансфузиям / А.А. Масчан // Современная онкология. - 2006. - Экстравыпуск. - С. 7-10.
17. Павлов, А.Д. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином / А.Д. Павлов, А.Г. Морщакова, А.Г. Румянцев // Современная онкология. - 2002,- Т. 4, №2. - С. 50-54.
18. Павлов, А.Д. Применение Рекормона (человеческого рекомбинантного эритропоэтина бета) в лечении эритропоэтиндефицитных анемий у детей и подростков: пособие для врачей- гематологов и педиатров / А.Д. Павлов. - Рязань, 2004. - С. 5-34.
19. Птушкин, В.В. Лечение и профилактика анемии у больных с опухолевыми заболеваниями / В.В. Птушкин // Вместе против рака. -2007. - Спец. выпуск. - С. 42-43.
20. Blumberg, N. Relation between recurrence of cancer of the Colon and blood transfusion // BMI. - 1985.-№290.-p. 1037.
21. Foubert, J. Cancer - related anemia and fatigue: assessment and treatment // Nursing Standart. - 2006. - Vol. 20 (36). - P. 50-57.
22. Tarter, P. Blood transfusion and postoperative infection // Transfusion. - 1989. - № 29. - P. 456-459.
23. Vogelzang, N.J. Patient / care - giver, and oncologist perceptions of cancer - related fatigue: Results of a tripart assessment survey / N.J. Vogelzang, W. Breitbart, D. Cella [et al.] // The Fatigue Coalition Semin Haematol. - 1997. - Vol. 43 (suppl.2). - P. 4-12.