

АНЕМИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В статье приведены данные об этиологии, классификации, дифференциальной диагностике и лечении анемий у женщин. Рассматривается состояние железодефицита, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, в том числе у онкологических больных. Приведены данные по лечению пероральными и внутривенными препаратами железа.

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, препараты железа, гинекология, эритропоэтин.

ANEMIA IN THE FIELD OF GYNECOLOGY

K.N. Melkova, N.V. Gorbunova

Federal State Budgetary Institution Russian Oncological Scientific Center named after N.N. Blokhin
of the Russian Academy of Medical Sciences

The article introduces the data regarding the etiology, classifications, differential diagnosis and treatment of anemia in women. It focuses on the state of iron deficiency, iron deficiency anemia, anemia of chronic disease and emphasizes these conditions in regard to cancer patients as well. The record data on the treatment with oral and intravenous iron preparations is performed.

Key words: Iron Deficiency, Iron Deficiency Anemia, Anemia of Chronic Diseases, Iron Preparations, Gynecology, Erythropoietin.

Анемия — частый синдром, который развивается при многих патологических и некоторых физиологических состояниях. У женщин и людей с хроническими заболеваниями риск развития анемии существенно выше. С учетом того, что к гинекологу рано или поздно обращаются все женщины, в том числе и с сопутствующими негинекологическими болезнями, актуальность этой проблемы в гинекологии переоценить трудно. Для практикующего врача важно заподозрить наличие анемии у пациентки и оценить целесообразность и/или необходимость направления ее к гематологу (табл. 1).

В литературе представлены многочисленные классификации анемий — по этиологии, патогенезу, по цветовому показателю, по уровню СОЭ и т.д. В рутинной клинической практике для дифференциального диагноза целесообразно вначале использовать классификацию по уровню среднего объема эритроцитов (табл. 2).

Систематизированный подход к диагностике анемий

Обобщение анамнеза, физических данных с вдумчивым анализом результатов автоматизированного общего анализа крови и периферического мазка, значительно сужает дифференциальный диагноз. Например, если у больной с удаленным

Таблица 1

Основные определения и понятия

Анемия	Снижение уровня Hb и/или эритроцитов (гематокрита) по сравнению с нормальным уровнем
Ретикулоцит	Вновь образованные незрелые эритроциты в циркулирующей крови
Эритроцит	Зрелая клетка эритропоэза: не имеет ядра и отличается низким уровнем обмена веществ; время жизни — 120 дней (+/-20 дней); образуется в костном мозге, разрушается в селезенке; основную массу эритроцита составляет Hb (95–98%)
Гемоглобин	Сложный железосодержащий белок, способный обратимо связываться с кислородом, обеспечивая его перенос в ткани. При отсутствии продукции нового Hb — ↓Hb на 1 гр в неделю
Эритропоэтин	Регулятор эритропоэза: синтезируется в почках в неактивной форме; синтез ЭПО увеличивается при гипоксии тканей почки (в том числе обусловленной анемией)
В общем анализе крови MCV	Средний объем эритроцита (норма: 80–100 fl)
В общем анализе крови MCH	Среднее содержание Hb в эритроците (норма: 27–1 pg/cell)

Таблица 2

Классификация анемий по уровню среднего объема эритроцитов (MCV)

Макроцитарная	MCV > 100 fl
Нормоцитарная	MCV 80–100 fl
Микроцитарная: может быть гипохромной	MCV < 80 fl MCH < 27 pg/cell

Таблица 3

Макроцитарная анемия

Варианты	Мегалобластная	Немегалобластная
В костном мозге	Мегалобласты	Нет мегалобластов
Состояния и заболевания	В12 и/или фолиевый дефицит различной природы. Лекарства, токсины, нарушающие синтез ДНК	Алкоголизм. Заболевания печени. Гипотиреоз. Хронические обструктивные болезни легких. МДС

Таблица 4

Нормоцитарная анемия

Эритропоэз в КМ	Увеличен	Снижен
Состояния и заболевания	Гемолиз. Острая кровопотеря	Собственно заболевания КМ. Нарушение синтеза эритропоэтина или потребности тканей в O ₂ (болезни почек, печени, эндокринные заболевания, анемия хронических заболеваний)

Таблица 5

Ключевые белки гомеостаза железа

Ферритин и гемосидерин	Белки, осуществляют накопление железа в ретикуло-эндотелиальной системе
Трансферрин	Белок, осуществляет транспорт железа в костный мозг для образования новых эритроцитов или транспорт железа в печень, где оно депонируется в составе ферритина
Гепцидин	гормон (функции — гомеостаз железа + воспаление): образуется в печени; взаимодействует с ферропортином (белком, осуществляющим транспорт железа); подавляет всасывание железа в кишечнике, а также его высвобождение из депо и макрофагов — чем выше уровень гепсидина, тем меньше железа всасывается в кишечнике

желудком и нормальной (обычной) диетой постепенно появляется усталость, сопровождающаяся дистальной парестезией и снижением вибрационной чувствительности, с развитием гиперхромной анемии (с существенно повышенной MCV) и наличием гиперсегментированных полиморфноядерных лейкоцитов в мазке периферической крови, то почти наверняка имеет место дефицит витамина В12. Наличие неврологической симптоматики может сужать диагностику при мегалобластной анемии, так как ее не бывает при дефиците фолиевой кислоты. Роль мазка периферической крови очень важна для дифференциальной диагностики с учетом анамнеза и физикальных данных. Использование специальной окраски мазков периферической крови может быть полезным для выяснения причины анемии.

При большом количестве разрушенных клеток подсчет ретикулоцитов автоматизированными методами может быть неточным. В таких случаях проводится ручное окрашивание с метиленовым синим, который окрашивает остаточную РНК в ретикулоцитах и позволяет уточнить подсчет. В случае передозировки некоторых препаратов при витальном окрашивании крови с метиленовым фиолетовым можно обнаружить тела Гейнца-Эрмлиха. Они представляют собой часть денатурированного гемоглобина и обнаруживаются не только при отравлении препаратами, но и при анемиях, связанных с дефицитом ферментов (Г-6ФДГ, глутатионредуктазы и др.), и у носителей нестабильных гемоглобинов.

Наличие признаков макроцитарной анемии (табл. 3) для дальнейшего обследования во всех случаях требует обращения к гематологу, так как своевременное исследование костного мозга (КМ) и грамотная интерпретация результатов этого исследования крайне важны для правильной диагностики. При нормоцитарной анемии (табл. 4) разные патогенетические механизмы приводят к различным изменениям эритропоэза в КМ, что также делает оправданным направление на консультацию к гематологу на ранних этапах выявления анемии.

Микроцитарная анемия, в том числе гипохромная, относится к наиболее многочисленной группе анемий у женщин. Наиболее частую клиническую проблему представляют гипохромные анемии, в основе которых всегда лежит дефицит железа, развивающийся либо вследствие уменьшения его запасов, либо вследствие нарушения его утилизации (табл. 5).

Подгруппы микроцитарной анемии:

- хроническая железодефицитная анемия (ЖДА);
- анемия хронических заболеваний (АХЗ);

- талассемия;
- другие редкие (siderобластные, врожденные гемоглобинопатии).

Дифференциальный диагноз микроцитарных анемий подразумевает обязательное исследование уровня сывороточного железа. Если уровень повышен или нормальный, консультация гематолога и исследование КМ обязательны для дальнейшего дифференциального диагноза (siderобластная анемия, талассемия, гемоглобинопатия). Сниженный уровень железа свидетельствует в пользу ЖДА.

Однако уровень сывороточного железа может не отражать истинного положения вещей по ряду причин, например, прием женщиной витаминов или БАДов, содержащих железо. Особую важность в этой ситуации приобретает сбор анамнеза. Также известно, что выявленная частота маточных кровотечений зависит от метода сбора информации, в том числе относительно нарушений менструальной функции [1]. Поэтому часто даже если уровень сывороточного железа не снижен, необходимо исследовать кровь на уровень трансферрина, повышение которого будет маркером наличия ЖДА, а снижение — маркером АХЗ. При нормальном уровне трансферрина необходимо провести анализ, определяющий уровень ферритина. Если уровень ферритина понижен — это ЖДА, если нормален или повышен — это АХЗ.

Сывороточный ферритин — наиболее точный тест для выявления железодефицита (ЖД) при отсутствии воспаления [2]. Железодефицит (табл. 6) — это более широкое понятие, чем ЖДА. Выделяют начальную — латентную — стадию ЖД еще до развития анемии. В этой стадии запасы железа истощены, однако уровень гемоглобина в крови и MCV остаются в норме. На стадии ЖДА концентрация гемоглобина в крови и MCV снижаются.

Несмотря на отсутствие четких лабораторных признаков и развернутой клинической картины анемии (табл. 7), у женщин с ЖД часто снижается качество жизни за счет появления как общих неспецифических симптомов (усталость, снижение настроения), так и ряда симптомов, характерных для ЖД (изменение вкуса, сухость кожи, ломкость и выпадение волос, слоистость ногтей).

Дефицит железа может быть как абсолютным, так и функциональным. Причины абсолютного дефицита железа:

- кровопотери различного генеза;
- повышенная потребность в железе;
- нарушение поступления и усвоения железа;

- врожденный дефицит железа;
- нарушение транспорта железа вследствие дефицита трансферрина.

При абсолютном дефиците железа организм начинает использовать все его запасы, сформированные в печени, костном мозге и других органах.

Функциональный дефицит железа возникает, когда адекватное или даже повышенное общее содержание железа в организме оказывается недостаточным при увеличении потребности в нем костного мозга на фоне стимуляции эритропоэза.

Таблица 6

Диагностика железодефицита

Параметр	Норма	ЖД
Гемоглобин	ж: 120–150 г/л м: 130–170 г/л	норма
Уровень насыщения трансферрина железом	20–45%	<20%
Сывороточный ферритин	12–300 мкг%	< 12 мкг%

Таблица 7

Нарушения функций физиологических систем организма, обусловленные снижением уровня гемоглобина, гипоксией органов и тканей

Органы, страдающие при анемии	Симптомы
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение, снижение памяти, концентрации, ухудшение настроения, депрессия
Зрение	Повреждение сетчатки, ухудшение зрения
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, боли в области сердца, коронарная недостаточность, ортостатические расстройства
Система органов дыхания	Одышка
Мочевыделительная система	Снижение перфузии почек, задержка жидкости
Органы желудочно-кишечного тракта	Снижение аппетита, нарушение пищеварения, запоры, дисфагия, изменения вкуса
Опорно-двигательная система	Мышечная слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам
Кожа	Бледность, снижение толерантности к холоду, нарушение структуры и роста ногтей, выпадение волос
Репродуктивная система	Дисменорея, импотенция, снижение либидо

По распространенности ЖДА занимает первое место не только в России, но и во всем мире. По данным ВОЗ, ЖДА выявляется более чем у двух млрд человек, абсолютное большинство которых — женщины и дети [3]. В развитых странах и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают ЖДА, а скрытый дефицит железа наблюдается почти у половины этой категории женщин [4]. По данным Минздравсоцразвития РФ, в России каждый третий ребенок и практически каждая беременная и кормящая женщина страдают ЖДА либо имеют латентный дефицит железа [5, 6].

Основная причина ЖДА — это менометроррагии [1, 7, 8], частая проблема в различных возрастных группах (наблюдается у 6,2–37% девочек-подростков и у 30–35% женщин репродуктивного возраста).

В группу риска по развитию менометроррагии входят пациентки с:

- миомой/фибромой матки;
- заболеваниями крови;
- эндометриозом/аденомиозом;
- большим числом родов в анамнезе;
- особенностями образа жизни, такими как курение и алкоголь.

Лечение ЖД у женщин состоит из двух важных аспектов: патогенетическая терапия (цель — уменьшение объема кровопотери) и купирование связанных с анемией симптомов.

Энтеральная терапия препаратами железа [9–11]

Наиболее простой и эффективный метод коррекции ЖД — длительное назначение пероральных препаратов железа, к преимуществам которого можно отнести удобство применения и доступность, включая низкую стоимость. Так как при энтеральном приеме препаратов железа запасы железа восстанавливаются медленно, а терапевтический эффект появляется постепенно, не следует ждать быстрого прироста гемоглобина, это не говорит об отсутствии эффекта. К недостаткам перорального приема можно отнести низкую всасываемость, частые побочные эффекты со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота, запор). Хуже всего переносятся препараты двухвалентного железа. Необходимость длительного приема неизбежно приводит к низкой приверженности к терапии. Кроме того, энтеральный прием подходит не для всех пациентов (например, с воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Крона).

Ежедневная суточная доза определяется из расчета 150–200 мг элементарного железа у взрослых или 3 мг/кг массы тела у детей, разделенных на три-четыре раза отдельно от приема пищи. Простые препараты железа лучше всасываются, они дешевле. Сульфат железа наиболее широко используется, применяется либо в виде таблеток, содержащих от 60 до 70 мг железа для взрослых, либо в виде сиропов для детей. Прием между едой максимально повышает абсорбцию. У пациентов с гемоглобином менее 10 г/дл этот режим первоначально обеспечит около 40–60 мг железа в сутки, позволяя увеличить выработку эритроцитов в два-четыре раза выше нормы и повышая концентрацию гемоглобина приблизительно на 0,2 г/дл/сут. Критерием адекватного терапевтического ответа служит повышение гемоглобина, по крайней мере, на 2 г/дл после трех недель терапии. Для более умеренной анемии ежедневная доза составляет приблизительно 60 мг железа на один прием в день, что обычно бывает достаточно. После разрешения анемии прием препаратов железа должен быть продолжен в течение четырех-шести месяцев или ориентиром может служить концентрация ферритина в плазме (до уровня более 50 мкг/л).

Парентеральная терапия препаратами железа [9, 11]

Использование для лечения ЖДА внутривенных препаратов железа имеет как свои преимущества, так и недостатки. К плюсам можно отнести: быстрый ответ на терапию, быстрое и эффективное пополнение запасов железа, хорошую переносимость со стороны ЖКТ, высокую приверженность к терапии. Недостатки во многом определяются формулой препарата. Главные опасения — это развитие возможных осложнений (реакции гиперчувствительности, оксидативный стресс). Непосредственные, опасные для жизни анафилактические реакции составляют самый серьезный риск. Кроме того, применение ограничивает высокая стоимость препаратов. К сожалению, проспективных рандомизированных сравнительных исследований различных парентеральных форм железа не проводилось.

В настоящее время к доступным внутривенным препаратам железа относятся:

- декстраны железа;
- глюконат железа;
- сахарат железа;
- карбоксимальтозат железа.

Целью разработки препарата железа нового поколения — карбоксимальтозата (Феринжект® [12]) —

являлось получение лекарства, обладающего метаболической активностью с заданными характеристиками, низкой реактогенностью в крови и клетках, низкой токсичностью и отсутствием способности к индукции окислительного стресса. Структура, сходная с ферритином, обеспечивала быстрое поступление в физиологические депо железа (ретикулоэндотелиальная система в печени). Доклинические данные по Феринжектору® показали, что препарат не вызывает перекрестной реакции антител к декстрану, не оказывает мутагенного и кластогенного действия, не повреждает хромосомы и не токсичен в отношении КМ. Также было продемонстрировано, что в дозах, превышающих уровни передозировки у человека в 1,2–12 раз, он нетоксичен для матери и для плода в пре- и постнатальном периоде и никак не влияет на фертильность или эмбриональное развитие.

В клиническом использовании [13] была показана способность Феринжектора® эффективно корректировать дефицит железа за счет его селективной доставки в органы кроветворения. К положительным характеристикам препарата, безусловно, можно отнести возможность введения высокой однократной дозы (до 1000 мг железа, из расчета 15 мг/кг), а также возможность быстрого введения (200 мг железа — инъекцией, 1000 мг железа — инфузия в течение 15 мин.).

Рекомендуемый режим лечения состоит из первого введения (максимальная доза 15 мг/кг) и последующих введений до достижения требуемой кумулятивной дозы (один раз в неделю). Расчет дозы ЖД для в/в препаратов проводится по формуле: $\text{КУМУЛЯТИВНЫЙ ЖД [мг]} = \text{вес тела (кг)} \times (15 \text{ г/дл} - \text{фактический Нв}) \times 2,4 + 500 \text{ мг}$ (запасное депо Fe).

Проспективное сравнение эффективности терапии внутривенным препаратом железа карбоксимальтозата (Феринжектора®) и перорального сульфата железа проводилось в двух рандомизированных исследованиях у пациенток с ЖДА вследствие меноррагии и с послеродовой анемией [10, 14]. Из женщин с меноррагией [10] значительно больше пациенток достигли первичной (повышение гемоглобина на 2 г/дл) и вторичной (на 3 г/дл) конечных точек на фоне назначения внутривенного препарата железа по сравнению с пероральным препаратом железа. При этом уменьшение дозы препарата в связи с нежелательными явлениями потребовалось только у одной пациентки на фоне в/в железа карбоксимальтозат и у 27 пациенток на фоне перорального сульфата железа. У пациенток с послеродовой анемией [14] Феринжектор® был не менее

эффективен в увеличении уровня гемоглобина и достоверно более эффективен в достижении ответа по уровню ферритина сыворотки, чем пероральный препарат железа. Было показано более успешное увеличение запасов и доступного для эритропоэза железа.

По результатам этих исследований были сделаны выводы по сравнению железа карбоксимальтозат в/в с пероральным сульфатом железа. При использовании внутривенной формы:

- происходит эффективная коррекция анемии;
- возможно быстрое введение необходимой дозы железа (в среднем 15 мг железа/кг массы тела);
- восполнение запасов железа быстрее и эффективнее, чем на фоне перорального железа;
- хорошо переносится, отмечается меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ;
- несмотря на значительно более короткий период лечения, эффект в/в препарата железа был продолжительным;
- наблюдается более выраженное улучшение показателей качества жизни и снижение утомляемости.

При сравнении различных внутривенных препаратов железа отметим, что препарат нового поколения Феринжектор® обладает высокой стабильностью и низкой токсичностью (не вызывает некроза печени, не высвобождает свободное железо, нет декстран-индуцированных побочных эффектов). Препараты сахарозы железа имеют среднюю стабильность комплекса и среднюю токсичность (небольшое число некрозов в печени, не высвобождает свободное железо, нет декстран-индуцированных побочных эффектов); препараты глюконата железа — низкую стабильность комплекса и высокую токсичность (некрозы в печени, высвобождает свободное железо).

Таким образом, диагноз анемии обычно устанавливают на основании снижения концентрации гемоглобина менее 11 г/дл (менее 10 г/дл для женщин после родов). Внутривенное введение препаратов железа приводит к быстрой коррекции анемии и быстрому восстановлению умственного и физического функционирования, что показано при снижении содержания железа в организме более чем на 20% и при снижении концентрации гемоглобина ниже уровня 10 г/дл. Применение препарата железа нового поколения — карбоксимальтозата железа — приводит к быстрому восстановлению запасов железа, а его главное отличие от декстрана, глюконата и даже сахарата заключается в возможности безопасного введения препарата в дозировке до 1000 мг без введения тест-дозы.

Анемия при хронических заболеваниях [11]

В клинической практике при разных (как острых, так и хронических) болезнях анемия развивается достаточно часто. Диагноз анемии при хронических заболеваниях (АХЗ) часто труден и устанавливается только при исключении других причин анемии. В разное время разработанные и предложенные различные лабораторные тесты ни в одном случае не показали свою специфичность.

Лучший способ диагностировать или, по крайней мере, заподозрить наличие АХЗ заключается в том, чтобы документировать анемию «недопроизводства», основными характеристиками которой будут:

- низкий ретикулоцитарный индекс;
- низкий уровень сывороточного железа и трансферрина;
- повышенный уровень ферритина в сыворотке (Но! Необходимо учитывать, что в ряде случаев ферритин, являясь белком острой фазы воспаления, может быть повышен из-за основного заболевания).

Таким образом, в первую очередь необходим тщательный поиск основной причины болезни. Должны быть исключены такие причины анемии, как гемолиз и дефицит железа, который нужно обязательно учитывать у пациенток с системным воспалением и низкой или «нормальной» концентрацией ферритина сыворотки. Эти и другие причины анемии часто сочетаются с АХЗ. Исследование костного мозга обычно не проводят, но это бывает необходимо, например, для исключения злокачественных болезней (включая миелодиспластический синдром), а также при ряде инфекций и т.п.

Лечение бессимптомно протекающей АХЗ часто не требуется, однако в нем возникает необходимость при развитии серьезной анемии, снижающей качество жизни пациенток, даже в тех случаях, когда они полагают, что чувствуют себя хорошо.

Пробное лечение может быть опцией выбора. Первоочередная задача — ликвидация обратимых причин анемии (например, устранение дефицита железа, дефицит эритропоэтина). Поскольку степень выраженности анемии отражает глубину основной болезни, должны быть предприняты все меры по ее излечению.

Анемия у онкологических больных [11, 15]

Современная терапия онкологических больных позволила увеличить продолжительность жизни многих пациентов. Этот факт, в свою очередь, привлек внимание к качеству жизни больных и выявил необходимость разработки способов ее улучшения.

Анемия, сопутствующая онкологическим заболеваниям, ограничивает физическую активность больного, вызывает слабость, приводит к снижению трудоспособности, т.е. является одним из факторов, ухудшающих качество жизни пациента. В этой связи, естественно, возникает вопрос о необходимости и возможности ее коррекции.

Для определения выраженности анемии у онкологического больного ВОЗ и Американским национальным институтом рака (NCI, США) предложены две шкалы, представленные в таблице 9. Как видно из таблицы, шкалы несколько различаются только по определению понятий «норма» и «анемия легкой степени».

Анемия разной степени выраженности — частое явление в онкологии, а особенно в онкогинекологии. Так, например, при ретроспективном обзоре большой группы пациентов, получавших лучевую терапию (ЛТ) по поводу колоректального рака, опухолей легкого и шейки матки, установлено, что к концу лечения анемия (снижение $Hb < 12$) выявлялась у 67%, 63% и 82% больных соответственно [16].

Таблица 8

Способы назначения в/в препаратов железа. Пример: пациентка, 40 лет, 67 кг: ЖДА, требуемое повышение гемоглобина 3.5 г/дл; общий дефицит железа: 1000 мг

	Железа карбоксимальтозат (Феринжект®)	Декстран железа	Na железа глюконат	Железа сахарат
Максимальная однократная доза железа 67 кг масса тела, общий дефицит железа 1000 мг	1000 мг 15 мг/кг м.т.	1000 мг 20 мг/кг м.т.	62,5 мг	500 мг
Общее время введения для утилизации 1000 мг железа	1x 15 мин.	1x 5 ч	16 x 30 мин.	2x 3.5 ч
Необходимость в тестовой дозе	Нет	Да	Нет	Да
Риск декстран-индуцированной анафилаксии	Нет	Да	Нет	Нет
Стабильность комплекса	Высокая	Высокая	Низкая	Средняя

Исторический опыт борьбы с анемией — это опыт гемотрансфузий. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском серьезных осложнений как непосредственных, так и отдаленных: аллергические реакции и аллоиммунизация, гемотрансфузионные инфекции (гепатиты, ЦМВ, ВИЧ, паразитарные инфекции и т.д.), угнетение выработки эндогенного эритропоэтина. Несмотря на значительное улучшение качества обследования доноров на станциях переливания крови в последние годы, проблема трансмиссивных инфекций остается актуальной. Наибольшее клиническое значение имеют такие серьезные инфекции, как вирусные гепатиты и ВИЧ. Частота вирусных гепатитов, к сожалению, до настоящего времени остается достаточно высокой, особенно в группе трансфузионно-зависимых больных.

Этиология анемии онкологических больных многофакторна, причинами ее возникновения могут быть: кровотечения, гемолиз, опухолевая инфильтрация костного мозга, почечная недостаточность, дефициты питания и всасывания, т.н. анемия хронических заболеваний (АХЗ)¹ и сочетания этих причин. Не следует забывать и про миелосупрессивный эффект химиолучевой терапии. Кроме того, распад опухолевой ткани, вызванный облучением или химиотерапией, приводит к увеличению в крови и тканях концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), интерферонов и ИЛ-1. ФНО и ИЛ-1 подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда, негативно влияют на выработку эндогенного эритропоэтина. ФНО повреждает мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни, нарушает обмен железа. Он способен взаимодействовать с рецепторами предшественников эритроидного ростка костного мозга, вызывая их апоптоз и уменьшая, таким образом, продукцию эритроцитов костным мозгом.

Анимию какой глубины следует корректировать?

К началу 1980 годов в связи с появлением улучшенных технологий приготовления компонентов крови показанием для гемотрансфузий у онкологических больных считалось снижение Нв до 10 г/дл.

Несколько позже пришло понимание риска гемотрансфузионных инфекций, а из-за увеличения контингента больных возникли трудности со снабжением препаратами крови. В этой связи были выработаны рекомендации, устанавливающие необходимость гемотрансфузии при Нв 7–8 г/дл для «профилактики физиологических осложнений» [16].

В последние годы традиционное показание для лечения — «клинически значимая анемия» — было пересмотрено. Появилось мнение, что анемия даже небольшой глубины может оказаться более значимой, чем полагали ранее.

Лечение анемии требует в первую очередь устранения вызывающих ее причин. Кроме того, традиционно используют заместительные гемотрансфузии, а в последние годы — рекомбинантные человеческие эритропоэтины (рч-ЭПО).

Вклад коррекции анемии в исход лечения опухоли пока недостаточно изучен. Есть данные, что купирование анемии может повысить эффективность лучевой и химиотерапии (за счет улучшения оксигенации тканей опухоли) и подавить ангиогенез, зависящий от гипоксии и способствующий росту и метастазированию опухоли [17, 18, 19]. С другой стороны, установлено, что клеточные линии некоторых опухолей имеют рецепторы к эритропоэтину [20], т.е. эритропоэтин может оказаться важным биологическим фактором выживания опухоли, ингибирующим ее апоптоз. В эксперименте показана иммуномодулирующая защитная роль эритропоэтина при некоторых опухолях. Необходимо представлять, что связь коррекции анемии и исхода

Таблица 9

Шкала степени тяжести токсической анемии (гемоглобин в г/дл)

Степень анемии	Тяжесть	ВОЗ — шкала	NCI — шкала
0		> 11	норма *
1	Легкая	9,5–10	10 — норма
2	Средняя	8–9,4	8–10
3	Тяжелая	6,5–7,9	6,5–7,9
4	Угрожающая жизни	< 6,5	< 6,5

* Нормальный Нв 14–18 г/дл для мужчин и 12–16 г/дл для женщин.

¹ АХЗ — форма анемии, которая вызывается цитокинами — медиаторами воспаления, угнетающими эритропоэз и продукцию эндогенного эритропоэтина [3].

лечения опухоли может остаться неясной, если коррекция выполняется эритропоэтинами, так как они оказывают значительно более сложное воздействие, чем просто повышение уровня Hb .

Эндогенный эритропоэтин — главный гормон-регулятор эритропоэза. Его выработка в ответ на гипоксию осуществляется интерстициальными клетками кортикального слоя почек и, при определенных условиях, клетками печени и стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге. Эритропоэтин поставляет сигнал к пролиферации ранним эритроидным предшественникам (BFU-E) и сигнал к дифференциации поздним эритроидным предшественникам (CFU-E). Он обладает также свойствами стимулировать дифференцировку мегакариоцитов, пролиферацию В-клеток, некоторых эндотелиальных клеток [21].

рч-ЭПО сначала был с эффектом использован при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Схема лечения была предложена еще в 1989 г. У пациентов с ХПН было выявлено состояние «функциональной недостаточности железа»:

- железо не может быть достаточно быстро мобилизовано из запасов при стимуляции эритропоэза;
- насыщение трансферрина уменьшается (<20%), в мазке крови появляются гипохромные эритроциты, но при этом уровень ферритина крови, отражающий истинные запасы железа в организме, высок;
- пациентам с ХПН в этой ситуации необходимо парентеральное введение железа.

Позже рч-ЭПО оказался в ряде случаев полезным при лечении анемии у некоторых групп онкологических больных, а также при анемиях вследствие химиолучевой терапии, которым рекомендовано проводить терапию препаратами парентерального железа по тем же принципам. Например, пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями, имеющим насыщение трансферрина менее 25%, целесообразно вводить 100 мг Fe^{3+} в неделю внутривенно.

Поскольку метаанализ не показал улучшения (или ухудшения) показателей выживаемости онко-

логических больных при лечении эритропоэтинами, врач должен внимательно взвесить риски и преимущества их использования и обсудить возможности лечения с пациентом.

Основываясь на полученной к настоящему времени информации, американская комиссия FDA дополнила инструкции по использованию рекомбинантных эритропоэтинов рядом предупреждений [22, 16], в том числе:

- для профилактики тяжелых кардиоваскулярных осложнений, артериальных и венозных тромботических эпизодов введение эритропоэтинов необходимо начинать с минимальных доз, поднимая Hb постепенно до уровня, позволяющего исключить гемотрансфузии;
- пациенты, получающие рч-ЭПО перед хирургическим вмешательством для уменьшения объема гемотрансфузионной терапии после операции, имеют повышенный риск венозных тромбозов;
- использование эритропоэтинов у онкологических больных в дозах, приводящих к повышению Hb до 12 г/дл и выше:
- укорачивает выживаемость и увеличивает смертность в связи с прогрессированием у больных метастатическим раком молочной железы, получающих ХТ;
- увеличивает риск смерти онкологических больных с активным течением опухоли, не получающих ХТ или ЛТ.

Таким образом, рекомендуется не вводить эритропоэтин онкологическому больному, не получающему в данный момент противоопухолевой терапии. Эритропоэтины назначаются при анемии, индуцированной химиолучевой терапией. Поскольку бывает трудно дифференцировать анемию, связанную с ХТ, и опухоль-ассоциированную анемию, предлагается рассматривать временной период в шесть недель после завершения химиолучевой терапии как показатель связи анемии с лечением. При назначении эритропоэтинов дополнительно показано применение препаратов парентерального железа, если уровень ферритина <100 нг/мл, а коэффициент насыщения трансферрина <20%.

ЛИТЕРАТУРА

1. NICE. Heavy menstrual bleeding. Clinical Guidelines. 2007.
2. Guyatt GH et al. Journal of General Internal Medicine 1992;7:145–53. Harrison Online.
3. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.
4. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century // Therap. Adv. Gastroenterol. 2011. Vol. 4 (3). P. 177–84.

5. *Алексеев Н.А.* Анемии. СПб., 2004.
6. *Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В.* и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 64–68.
7. *Palep-Singh M.* et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007; 21:887–90.
8. *Beglinger C.* et al. Swiss Medical Forum. 2010; 10 (3).
9. *Lyseng-Williamson K.A.* et al. Drugs. 2009; 69:739–56.
10. *Van Wyck D.B.* et al. Transfusion. 2009; 49:2719–28.
11. *Ronald Hoffman* et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 5rd ed. 2009: 425–474.
12. *Мусеев С.В.* Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) — новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и терапия 2012. 21(2). С. 1–7.
13. *Geisser P.* Port J Nephrol Hypert. 2009; 23:11–6.
14. *Breytman C.* et al. Int J Gynaecol Obstet 2008; 101:67–73.
15. *Воробьева С.В., Чернявская Т.З., Пушкарева С.Г., Фролов Г.П., Мелкова К.Н.* Рекомбинантные эритропоэтины в лечении анемии онкологических больных // Онкогематология. 2007. Т. 3. С. 76–80.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Treatment-Related Anemia. www.nccn.org
17. *Blackwell K., Gascon P., Sigounas G., Jolliffe L.* рч-ЭПО and improved treatment outcomes: potential modes of action. Oncologist. 2004; 9 Suppl 5:41–7. Review.
18. *Varlotto J., Stevenson M.A.* Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. Sep 1; 63(1):25–36.
19. *Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J., Hu K., Shasha D.* Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. Oncologist. 2002; 7(6):492–508.
20. *Yasuda Y., Fujita Y., Matsuo T.,* et al: Erythropoietin regulates tumour growth of human malignancies. Carcinogenesis 24: 1021–1029, 2003.
21. *Elizabeth A. Grimm,* Suhendan Ekmekcioglu. Cytokines: Biology and Applications in Cancer Medicine. Cancer Medicine, 6th ed, 2003. BCDecker Inc.
22. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>