

# АНЕМИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТА ЖЕЛЕЗА И ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В

**С.А. Волкова**

*Кафедра госпитальной терапии, Нижегородская государственная медицинская академия,  
г. Нижний Новгород*

*Патогенетическая гетерогенность анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями (ААО), требует установления ее конкретной причины и соответствующей этиотропной терапии. В статье представлен алгоритм дифференциальной диагностики и выбора метода лечения ААО на основе определения морфологического типа анемии и лабораторных тестов, позволяющих установить ее причину (хроническая терапевтическая или гематологическая патология, дефицит витамина В12, фолатов, абсолютный и функциональный дефицит железа на фоне анемии хронического заболевания). Представлен собственный клинический опыт эффективного использования карбоксимальтозата железа (КМЖ) в отношении нормализации уровня гемоглобина и восстановления депо железа у двух пациентов с лимфомами, а также примеры эффективного лечения фолиеводефицитной и В12-дефицитной анемии у пациентов с солидными опухолями.*

**Ключевые слова:** анемия, ассоциированная с онкологическими заболеваниями, диагностика, карбоксимальтозат железа, витамины группы В.

## CANCER — ASSOCIATED ANEMIA. THE DIAGNOSTIC ALGORITHM AND OWN EXPERIENCE IN THE USE OF FERRIC CARBOXYMALTOSSE AND GROUP B VITAMINS

**S.A. Volkova**

*State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Nizhny Novgorod State  
Medical-Academy, Chair of hospital Therapy, Nizhny Novgorod*

*Because of pathogenetic heterogeneity of cancer-associated anemia (CAA), it is necessary that its exact cause should be established and the appropriate etiotropic therapy should be conducted. The article presents the algorithm of the differential diagnosis and the choice of a method of treatment of cancer – associated anemia (CAA) based on the determination of the morphological type of anemia and on the performing of tests that allow to determine its cause (chronic therapeutic or hematological pathology, vitamin B12 and folate deficiency, absolute and functional iron deficiency as a consequence of background anemia of chronic disease). The article introduces own clinical experience in effective use of ferric carboxymaltose (FCM) in regards to normalization of hemoglobin level and restoration of storage pool of iron in 2 patients with lymphomas, as well as the examples of the effective treatment of folate (folic acid) deficiency and B12-deficiency anemia in the patients with solid tumors.*

**Key Words:** cancer-associated anemia, diagnosis, ferric carboxymaltose, group B vitamins.

Современное понимание проблемы диагностики и лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, опирается на признание ее патогенетической гетерогенности [1, 2, 3]. Несмотря на все многообразие различных лекарственных средств на сегодняшний день с сожалением прихо-

дится отметить, что использование стимуляторов эритропоэза (СЭ) не всегда приводит к желаемому результату, что требует от клинициста принципиально нового подхода, а именно выяснения механизмов и этиологии анемии у каждого конкретного пациента индивидуально.

С учетом результатов клинических исследований и опыта практической работы есть основания утверждать, что анемия, выявляемая одновременно с установлением диагноза опухоли, требует исключения сопутствующего гематологического или терапевтического заболевания: прежде всего это хроническая железодефицитная анемия (ЖДА), аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), анемия, ассоциированная с хронической болезнью почек (ХБП). Отсутствие названных состояний позволяет предполагать наличие анемии хронического воспа-

ления (АХВ), обусловленной опухолью, с возможным абсолютным дефицитом железа (АДЖ) или функциональным железодефицитом (ФДЖ), выявляемым впервые на момент диагностики онкологического заболевания [1, 4, 5]. Противоопухолевая химиолучевая терапия (ХТ) может вызывать анемию в результате миелотоксического эффекта на гемопоэз и эритропоэз. При этом следует помнить и о непосредственном токсическом воздействии ХТ на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с возможным его органическим повреждением (лучевой колит,

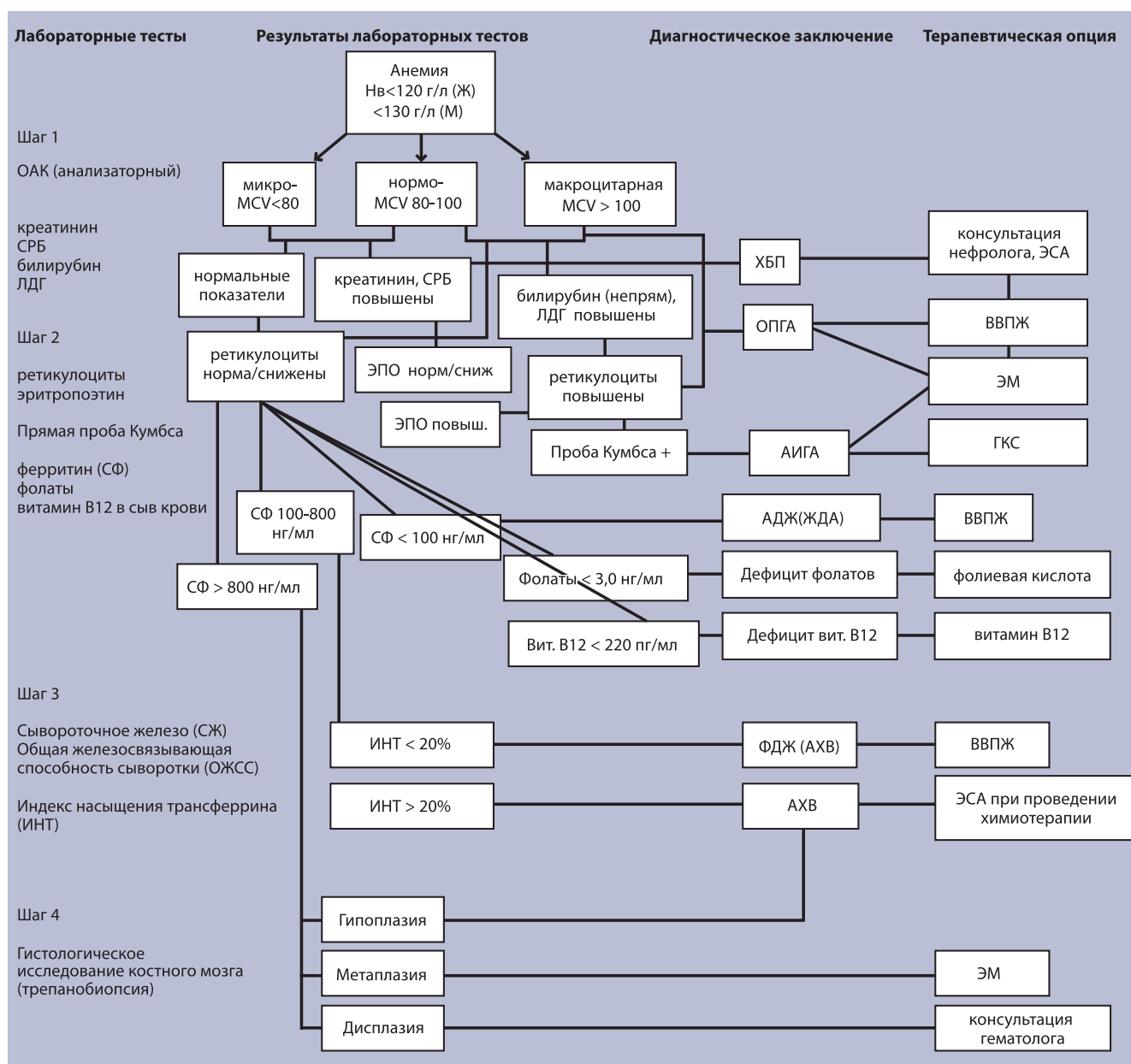


Рис. 1. Алгоритм дифференциального диагноза и дифференцированного выбора метода лечения АО. Сокращения: ВВПЖ — внутривенный препарат железа, ГКС — глюкокортикостероиды, ЭМ — эритроцитарная масса

энтеропатия) и последующим появлением анорексии, тошноты, рвоты, диареи, что, в свою очередь, приводит к алиментарному дефициту железа, фолатов и витамина В12. Кровопотеря в результате оперативных вмешательств, частых флеботомий, кровотечений из ЖКТ может приводить к возникновению АДЖ уже в процессе лечения онкологического заболевания [4]. Важным этиологическим фактором отсроченного возникновения дефицита витамина В12 является гастрэктомия.

Совершенно очевидно, что эффективность терапии АЗ зависит от установления ее этиологии и использования наиболее оптимального способа коррекции. Для диагностики ААО целесообразно использовать алгоритм дифференциальной диагностики анемий [5] с учетом морфологического типа анемии, определяемого на основании эритроцитарных индексов (микро, норма или макроцитарная) с последующим пошаговым выполнением определенного необходимого набора лабораторных тестов, доступных в рамках обычной клинической практики: исследование уровней креатинина, С-реактивного белка (СРБ), билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного ферритина (СФ), сывороточного железа (СЖ), содержания фолатов, витамина В12 в сыворотке крови, уровня эндогенного эритропоэтина, проведение пробы Кумбса, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), гистологическое исследование костного мозга (рис 1.).

Представленный на рисунке алгоритм дифференциального диагноза и выбора оптимального метода лечения ААО был разработан и использован при консультировании и лечении пациентов с анемией на фоне гемопозитических и солидных опухолей. Алгоритм апробирован и используется в работе гематологического отделения и консультативной поликлиники Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко — клинической базы кафедры госпитальной терапии Нижегородской государственной медицинской академии (НижГМА), многопрофильной клиники «Александрия» — клинической базы НижГМА. Исследования уровня сывороточного ферритина (анализатор Elecsys 2010, «Хоффманн-Ла Рош», электрохемилюминесцентный иммуноанализ), витамина В12 и фолатов в сыворотке крови (анализатор ARCHITECT i System, Abbott Laboratories (США), хемилюминесцентный иммуноанализ с использованием технологии СМIA с гибкими протоколами анализа Chemiflex) выполнены в лаборатории «Гемотес» (ООО «Централизованная лаборатория «АВК-Мед»).

Далее представлены клинические примеры диагностики и лечения анемий различной этиологии (АДЖ с последующим применением карбоксимальтозата железа (КМЖ), дефицит фолатов с применением фолиевой кислоты и дефицит витамина В12 с применением цианкобаламина).

**Пациентка И.**, 1952 г. рождения. Обратилась 29.10.2011 г. с жалобами на слабость, боли в животе после приема пищи, отеки нижних конечностей, жидкий стул до двух раз в день. При осмотре: пониженное питание (вес 50 кг, рост 170 см), выраженная бледность кожи и слизистых, периферические лимфоузлы не пальпируются, в легких хрипов нет, дыхание выслушивается над всей поверхностью легких, отеки стоп (к вечеру отмечает до голеней). Общий анализ крови: гемоглобин (Hb) 79 г/л, средний объем эритроцитов (MCV) — 66, лейкоциты (WBC) — 9,5 тыс/мкл, нейтрофилия, тромбоциты (PLT) — 199 тыс/мкл. Биохимический анализ крови: общий белок 83 г/л, альбумин 31 г/л, фибриноген 2,27 г/л, трансаминазы, электролиты, щелочная фосфатаза в норме, сывороточное железо (СЖ) — 12 мкмоль/л. Диагностирована микроцитарная анемия третьей степени, гипоальбуминемия. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки, брюшной полости, малого таза убедительных признаков гиперплазии лимфатических узлов, изменений легких, плевры не выявлено.

При опросе и анализе медицинской документации установлено, что в январе 2006 г. пациентка перенесла гастрэктомию и в последующем два курса химиотерапии по поводу бластоматозной язвы с развитием Демпинг-синдрома, рефлюкс эзофагита второй степени. В декабре 2008 г. развился левосторонний плеврит, был пересмотрен гистологический материал желудка, проведен иммуногистохимический анализ и установлен диагноз МАЛТ лимфомы с поражением желудка и плевры. Проведено восемь курсов химиоиммунотерапии по программе R-СНОР (февраль-октябрь 2011 г.). В связи с наличием аллергической реакции на ритуксимаб (R), монотерапия препаратом с целью поддержания ремиссии не проводилась. В феврале 2011 г. развился первый рецидив левостороннего плеврита. МСКТ грудной клетки показала наличие большого объема жидкости в левой плевральной полости, уплотнение междолевой плевры с узелковыми образованиями до 10 мм в диаметре, проходимость трахеи и бронхов, отсутствие лимфоаденопатии средостения. 24.02.2011 г. проведена торокоскопия слева, эвакуация жидкости, биопсия висцеральной плевры нижней доли, плевродез. При гистологическом

исследовании образования плевры выявлен диффузный инфильтрат преимущественно из клеток средних размеров с округлыми и угловатыми ядрами с комковатым хроматином, с наличием опухолевых клеток с «моноцитонидным видом» и дискретно лежащих гистиоцитов со светлыми ядрами и единичными клетками типа иммунобластов. При ИГХ на клетках инфильтрата обнаружена экспрессия общего лейкоцитарного антигена (ОЛА), CD20 (мембранная реакция во всех клетках), BCL-2, в ядрах PAX-5 и отсутствие экспрессии CD3, CD5, CD23, Циклина D1. Реакция с Ki-67 выявлена в ядрах 20–25% клеток инфильтрата. Заключение: В-клеточная лимфома маргинальной зоны. С февраля 2011 по октябрь 2011 г. проведено 10 курсов ХТ СНОЕР.

Для установления генеза анемии в октябре 2011 г., с учетом ее микроцитарного гипохромного характера, а также гастрэктомии в анамнезе, исследованы метаболиты эритропоэза: сывороточный ферритин (СФ), фолаты и витамин В12. Выявлено снижение уровня СФ до 7,5 нг/мл. Содержание фолатов — 2,84 нг/мл и витамина В12 — 230 пг/мл — на уровнях чуть выше нижней границы нормы. Тем самым подтверждено наличие АДЖ и ЖДА. Несмотря на то, что этот диагноз отсутствовал в медицинской документации, ранее пациентка принимала препараты железа внутрь, что сопровождалось плохой их переносимостью (жидкий стул, боли в животе) и низкой эффективностью. С учетом гастрэктомии в анамнезе, веса пациентки, требуемого уровня прироста Hb было рекомендовано лечение карбоксимальтозатом железа (КМЖ) (Феринжект®) в виде внутривенного струйного введения по 200 мг три раза в неделю в общей курсовой дозе, эквивалентной 1000 мг железа. Целевой уровень Hb — 120 г/л был достигнут на 30-й день от начала лечения. В динамике наблюдения на 60-й день — Hb — 128 г/л, СФ — 80 нг/мл, на 120-й день — Hb — 130 г/л, СФ — 59 нг/мл. В марте 2012 констатирован второй рецидив лимфомы с клиникой плеврита, лимфоаденопатии грудной клетки, брюшинного пространства, проведено восемь курсов иммунохимиотерапии по программе R-СНОР (апрель-ноябрь 2012). Для предотвращения развития аллергических реакций на ритуксимаб использована высокая доза дексаметазона — 20 мг. В период проведения терапии уровень Hb составлял не менее 90 г/л, проведение гемотрансфузий не потребовалось. На 357 день от начала терапии КМЖ, 19.11.2012, признаков анемии и дефицита железа не выявлено: Hb — 132 г/л, СФ — 126 нг/мл.

**Пациентка Г., 1952 г. рождения,** консультирована в марте 2012 г. для определения объема и тактики лечения после завершения химиотерапии по поводу диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), а также в связи с сохраняющимися жалобами на слабость, низкий уровень гемоглобина, жидкий стул на фоне приема препаратов железа внутрь. Основной диагноз — ДВККЛ с поражением брюшинных лимфоузлов, лимфоузлов брюшной полости (исходно — конгломерат с вовлечением поджелудочной железы, селезеночного угла толстого кишечника, желудка, ткани брюшинного пространства) IVB стадии — установлен в марте 2011 г. Произведена лапаротомия с биопсией опухолевого конгломерата, трансверзостомия (09.03.2011). Проведено 10 курсов СНОР, из них 8 курсов RСНОР (апрель 2011 — январь 2012 г.).

По данным МСКТ брюшной полости, грудной клетки, малого таза (март 2012) признаков опухолевого роста не обнаружено. На момент установления диагноза лимфомы в марте 2011 г. у пациентки имела место анемия (уровень Hb — 98 г/л). В период химиотерапии отмечено снижение уровня Hb до 75 г/л. Пациентка получала в стационарных условиях трансфузии эритроцитов (дважды), венофер внутривенно, СЭ, в амбулаторных условиях — препараты железа внутрь. На момент завершения противоопухолевой терапии (январь 2012 г.) уровень Hb составлял 112 г/л, уровень СФ не исследовался. В клиническом анализе крови от 22.03.2012: Hb — 98 г/л, MCV-65, MCH-19, WBC — 4,3 тыс/мкл, PLT — 305 тыс/мкл, СФ — 10,4 нг/мл.

Установлен диагноз: железодефицитная анемия второй степени. С учетом неэффективности и плохой переносимости пероральных препаратов железа, веса пациентки и требуемого прироста Hb было рекомендовано лечение КМЖ (Феринжект®) в общей дозе, эквивалентной 500 мг железа в виде однократной 15-минутной внутривенной капельной инфузии в 250 мл физиологического раствора. Введение препарата осуществлено амбулаторно, 24.04.2012. На 35-й день после инфузии был достигнут целевой уровень Hb — 121 г/л, максимальный уровень Hb — 141 г/л был зарегистрирован на 189-й день. На 292-й день (06.02.2013) уровень Hb составлял 129 г/л, RBC — 4,88 млн/мкл, MCV-81, MCH-26, WBC — 6,83 тыс/мкл, PLT — 215 тыс/мкл, уровень СФ — 44,1 нг/мл.

В обоих случаях была показана высокая эффективность КМЖ (Феринжект®): достижение целевого уровня гемоглобина в течение одного месяца от начала терапии (или от разового введения),



а также восстановление и стабилизация депо железа в организме, без необходимости повторно применять препарат или принимать препараты железа внутрь в течение всего периода наблюдения (более года и около года). Побочных эффектов при введении препарата не отмечено. Разовое внутривенное введение препарата проводилось в амбулаторных условиях.

**Пациентка Ж.,** 32 лет, консультирована первоначально по телефону (20.04.2010) в связи с наличием тяжелой анемии и неэффективностью лечения рекомбинантным человеческим эритропоэтином (эпрекс 10 тыс. МЕ три раза в неделю) и пероральными препаратами железа (сорбифер 1 т два раза в день) в течение одного месяца после химиолучевой терапии по поводу рака шейки матки. На момент обращения при проведении общего анализа крови (ОАК) выявлена тяжелая нормоцитарная, нормохромная анемия (Hb — 65 г/л, MCV-93, MCH-29,8), тромбоцитоз (PLT — 749 тыс/л), нейтрофильный лейкоцитоз (WBC — 13,4 тыс/мкл, гранулоцитов — 89%), сидеропения (сывороточное железо — 6,1 мкмоль/л). С учетом выявленных изменений и алгоритма диагностики нормоцитарных анемий было рекомендовано прекратить проводимую терапию в связи с ее неэффективностью и наличием тромбоцитоза и осуществить исследование ферритина, витамина B12, фолатов в сыворотке крови. Через день, 21.04.2010 г. при очной консультации из медицинской документации получены сведения о диагнозе: рак шейки матки (T2e, Nx, M0), состояние после первого этапа дистанционной лучевой терапии (32 Гр), второго этапа сочетанной дистанционной (24 Гр) и внутриполостной (28 Гр) лучевой терапии, четырех курсов ХТ карбоплатином в дозе 600 мг и блеомаксом в дозе 15 мг (октябрь 2009 — февраль 2010 г.). Спаечный процесс брюшной полости, лучевая стриктура мочеточников, нефростомы (март 2010 г.). Лучевой колит.

Пациентка предъявляла жалобы на выраженную слабость, отсутствие аппетита, жидкий стул после каждого приема пищи, лихорадку до фебрильных цифр. При осмотре: бледность кожных покровов с землистым оттенком, кахексия, статус по шкале ECOG — 3. При лабораторном обследовании после отмены ЭСА от 21.04.2012 г. выявлено нарастание анемии (Hb — 59 г/л, RBC — 1,92 млн/мкл), нормализация количества тромбоцитов (PLT — 347 тыс/мкл), и лейкоцитов (WBC — 8,64 тыс/мкл). Исследование метаболитов эритропоэза показало крайне высокий уровень ферритина сыворотки (СФ >2000 нг/мл), нормальное содержание витамина

B12 — 371,0 пг/мл и дефицит фолатов — 0,8 нг/мл. Установлен диагноз — «фолиеводефицитная анемия». С учетом наличия анемии крайней степени тяжести и сопутствующих осложнений рекомендовано проводить гемотрансфузии до достижения уровня Hb 80 г/л и прием фолиевой кислоты в максимально возможной дозе (5 мг три раза в день) в связи с наличием диареи и колита, как факторов, снижающих абсорбцию препарата. Начальный курс лечения проведен в амбулаторно-стационарных условиях. С 21.04.2010 г. по 27.04.2010 г. были осуществлены трансфузии трех доз эритроцитарной массы (ЭМ). С 21.04.10 г. по 12.05.2012 г. пациентка получала фолиевую кислоту в дозе 15 мг/сут. На седьмой день от начала лечения фолиевой кислотой и проведения гемотрансфузий уровень СФ снизился до 616 нг/мл. Общий анализ крови на момент выписки (14-й день лечения): Hb — 85 г/л, RBC — 2,83 млн/мкл, MCV-88, MCH-30, WBC — 8,9 тыс/мкл, PLT — 447 тыс/мкл, СФ — 448 нг/мл. На 21-й день от начала лечения фолиевой кислотой: Hb — 109 г/л, RBC — 3,69 млн/мкл.

При патогенетической терапии фолиевой кислотой получен эффект в виде повышения уровня гемоглобина на 52 г/л за 22 дня лечения и нормализации показателей обмена железа.

**Пациентка В.,** 1953 г. рождения, обратилась 30.10.2012 г. с жалобами на слабость, онемение кончиков пальцев рук и ног, ощущение «ватных» ног, боли в языке. При расспросе и изучении медицинской документации установлено, что в апреле-мае 2010 г. диагностирован рак кардиального отдела желудка (недифференцированный) с переходом на абдоминальный отдел пищевода (T3N0M0), осуществлена резекция пищевода, проксимальная субтотальная резекция желудка с одностольной эзофагоэногастропластикой. В последующем регулярно (один раз в 3–6 месяцев) наблюдалась у онколога с проведением эндоскопических исследований. Данных за рецидив опухоли не получено. В апреле 2012 г. при клиническом анализе крови была выявлена макроцитарная гиперхромная анемия легкой степени (Hb 113 г/л, MCV 115, MCH39, WBC — 4,92 тыс/мкл, PLT — 256 тыс/мкл), лечение не проводилось. В сентябре-октябре 2012 г. отметила нарастающую слабость, нарушение походки, потерю чувствительности кончиков пальцев рук и ног. За год похудела на 6 кг (за все время болезни — на 35 кг). На момент осмотра: вес 47 кг, рост 166 см, отсутствует подкожный жировой слой, бледные и желтушные кожные покровы. В анализе крови от 18.10.2013 г.: среднетяжелая макроцитарная гиперхромная анемия (Hb — 85 г/л, RBC —

2,0 млн/мкл, MCV 123, MCH 43), лейкопения (WBC — 3,05 тыс/мкл), нормальное количество тромбоцитов (PLT — 385 тыс/мкл). С учетом макроцитарного характера анемии исследовано содержание витамина В12 и фолатов в сыворотке крови. Содержание витамина В12 снизилось до 91 пг/мл, при высоком уровне фолатов — 14,4 нг/мл.

Установлен диагноз: В-12 дефицитная анемия вследствие гастрэктомии. Дистальная полинейропатия. Рекомендован амбулаторный прием цианкобаламина в дозе 1000 мкг один раз в день в/м в течение семи дней, далее в дозе 500 мкг один раз в день №20, затем 500 мкг через день №20. На седьмой день от начала терапии зарегистрирован ретикулоцитарный криз — 118 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов. На 40-й день отмечено повышение уровня гемоглобина на 56 г/л от исходного с нормализацией эритроцитарных индексов, количества лейкоцитов и содержания витамина В12 в сыворотке крови (Hb — 135 г/л, RBC — 4,42 млн/мкл, ретикулоцитов — 10%, MCV 92, MCH 30, WBC — 4,95 тыс/мкл, витамин В12 — 986 пг/мл). С целью поддержания депо витамина В12 рекомендовано дальнейшее введение цианкобаламина в дозе 500 мкг в/м один раз в месяц пожизненно.

### Заключение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют современные возможности выявления причины ААО, а также абсолютную эффективность патогенетической терапии в случаях

выявления АДЖ, дефицита фолатов и дефицита витамина В12.

Витамины группы В — хорошо известные противонаемические агенты, часто используемые без достаточных оснований, а именно без предварительного выявления дефицита витаминов в организме. И как следствие этого, терапия проводится без соблюдения дозового режима, что не способствует радикальному устранению дефицита витамина при его наличии.

Карбоксимальтозат железа (Феринжект®) — новый препарат железа для внутривенного введения, отличающийся уникальными свойствами [5]. Идентичность молекулы КМЖ молекуле ферритина дает возможность ввести в организм путем внутривенных струйных инъекций или разовой внутривенной капельной инфузии необходимую суммарную терапевтическую дозу железа, позволяющую в короткие сроки нормализовать и стабилизировать уровень гемоглобина, а также восстановить депо железа в организме без необходимости последующего приема препаратов железа и СЭ.

### Список сокращений:

1. ААО — анемия, ассоциированная с онкологическими заболеваниями.
2. СЭ — стимуляторы эритропоэза.
3. КМЖ — карбоксимальтозат железа.
4. ЖДА — железодефицитная анемия.
5. АДЖ — абсолютный дефицит железа.
6. ФДЖ — функциональный дефицит железа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Henry D. Parenteral Iron Therapy in Cancer-Associated Anemia. *ASH: Hematology* 2010; 351–356.
2. Rizzo J.D., Brouwers M, Hurley P. et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology practice guideline update on the use of epoetin and darbopoetin in adult patients with the cancer. *Blood* 2010; 116:4045–4059.
3. Steinmetz H.T., Tsamaloukas A., Schmitz S., et al. A new concept for differential diagnosis and therapy of anemia in cancer patients *Support Care Cancer* 2010; 19:261–269.
4. Apro M., A. Osterborg, Gascon P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Annals of Oncology* 2012; 23:1954–1962.
5. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Practice Guideline in Oncology; Cancer and Chemotherapy-Induced Anemia. V. 2.2012. [http://nccn.org/professional/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://nccn.org/professional/physician_gls/PDF/anemia.pdf) (5 September 2011, date last accessed).
6. Ferric carboxymaltosate: a breakthrough treatment for iron deficiency anaemia. *EJHP Practice* 2009; 15(5); 62–65.