

# Особенности лечения анемии у женщин со злокачественными заболеваниями половых органов

Н. И. Стуклов<sup>1</sup>, М. Н. Стрельникова<sup>2</sup>, Е. С. Минина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

<sup>2</sup>ГУЗ Москвы «Городская поликлиника №70» Управления здравоохранения Западного административного округа Москвы

Работа проведена в связи с большой распространенностью, разнообразием причин и механизмов развития анемии на фоне онкогинекологических заболеваний, отсутствием параметров, характеризующих анемию, и рекомендаций по коррекции анемического синдрома в данной группе. В исследование были включены 332 онкогинекологические больные, определена частота развития анемии – 51%. Доказано, что анемии обусловлены снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина. Особенности анемии – наличие кровопотери, низкое содержание ферритина сыворотки, нехарактерное для анемии злокачественных новообразований, повышение показателя С-реактивного белка, гепцидина выше референсных значений. Подтверждена эффективность использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией, даны рекомендации по использованию данной схемы лечения.

**Ключевые слова:** анемия, онкогинекологические заболевания.

The given work was done because of wide-spread character, variability of reasons and mechanisms of development of anemia in oncologic patients, though up to now there are no parameters characterizing anemia, no recommendations how to correct anemic syndrome in the given group of patients. 332 patients were included into the study. The anemia incidence in this group of patients was found to be 51%. It has been proven that anemias are caused by decrease in erythrocyte production; they are hypochromic with inadequately low erythropoietin production. Anemias have such characteristics as: blood loss, low concentration of ferritin in blood serum what is not typical for anemias of malignant neoplasms, increased levels of C-reactive protein, hepcidin levels above limits. Effectiveness of therapy with preparations of recombinant erythropoietin in combination with peroral iron preparations in oncogynecological patients with anemia has been confirmed. The authors also give their recommendations how to apply the proposed scheme of treatment.

**Key words:** anemia, oncologic diseases.

Среди онкологических заболеваний у женщин в России второе место (после рака молочной железы) занимает рак шейки матки, в Европе он уступает раку тела матки. Ациклические кровянистые выделения из половых путей, маточные кровотечения в репродуктивном возрасте и периоде менопаузы возможны при раке шейки матки, наблюдаются у 70% больных раком тела матки, наиболее характерны для саркомы матки и гранулезоклеточной опухоли яичников. Наличие кровопотери определяется гистологической структурой опухоли, ее локализацией, возрастом больных и, учитывая опубликованные данные, может считаться особенностью онкогинекологических заболеваний [1]. Анемия при онкологическом процессе в дебюте заболевания возникает у 20 – 40% больных, а на фоне лечения достигает 80% [9]. Причем при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы частота анемии самая высокая из всех онкологических заболеваний (49%) и уступает только лимфопролиферативным заболеваниям. Такая анемия названа анемией хронической болезни (АХБ) [3, 4, 11] или в более узком понятии анемией злокачественных новообразований (АЗН) [2, 10]. АХБ имеют гипо- и нормохромный характер при снижении концентрации сывороточного железа (СЖ) и повышенном содержании ферритина сыворотки (ФС) [7]. Снижение уровня Hb при злокачественных опухолях связано не только с кровопотерей, но и с повышенным разрушением эритроцитов, нарушением обмена железа в организме [5, 12], характеризующимся ограничением доступности железа для созревания клеток-предшественников эритроидного ряда и железодефицитным эритропоэзом. Для АЗН характерно также снижение продукции эритроцитов

вследствие специфического поражения и вторичного фиброза костного мозга, влияния медиаторов воспаления, вторичной недостаточности фолатов и витамина В<sub>12</sub>, нарушения выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и воздействия нефротоксичного лечения, миелосупрессии под воздействием лучевой и цитостатической терапии [3, 11]. В настоящее время, помимо гемотрансфузионной терапии, в клинической практике для коррекции АЗН широко применяют препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) с доказанной эффективностью их использования [2, 5, 8]. Одновременно с рч-ЭПО рекомендуется назначение как парентеральных препаратов железа, так и пероральных средств в суточной дозе элементарного железа 200 мг [6]. В качестве показателя для начала лечения АЗН с помощью рч-ЭПО определена концентрация Hb 90 – 110 г/л (ЕОРТС – Европейская организация по исследованию и лечению рака, 2007). Основанием для трансфузии эритроцитов при недостаточности кроветворения являются выраженные проявления симптомов анемии и необходимость быстрого увеличения концентрации гемоглобина (ВОЗ, 2006).

Анемия у онкогинекологических больных объединяется, как правило, с АЗН [5, 9] и не исследована как отдельная группа анемий при онкологическом процессе у гинекологических больных, т.е. у больных с риском развития постгеморрагической железодефицитной анемии. До настоящего времени не определены параметры, характеризующие анемию, и не разработаны рекомендации по коррекции анемического синдрома в данной группе с учетом возможных особенностей влияния онкологического процесса и кровопотери на развитие процесса.

Таким образом, большая распространенность, разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне онкогинекологических заболеваний обуславливают необходимость проведения исследования показателей эритронов для разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения, что и явилось целью настоящего исследования.

#### Материалы и методы

В материал исследования вошли данные, полученные при обследовании 332 онкогинекологических больных (общая группа). У 91 пациентки установлен рак шейки матки, у 123 – рак тела матки, у 13 – саркома матки (лейомиосаркома, карциносаркома, эндометриальная стромальная саркома), у 88 – злокачественные опухоли яичников (рак яичников, гранулезоклеточная опухоль, тератома), у 17 – рак вульвы.

#### Лабораторные методы обследования:

- клинический анализ крови с определением гемоглобина (Hb, г/л), эритроцитов (RBC,  $\cdot 10^{12}/л$ ), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH, пг), ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови с определением СЖ (мкмоль/л), ФС (мкг/л);
- определение ЭПО (МЕ/л), гепцидина (мг/л), ферропортина (ФРТ, нг/л), С-реактивного белка (СРБ, мг/л);
- специализированное цитологическое и гистологическое исследование.

Специализированные диагностические методы: кольпоскопия, раздельное диагностическое выскабливание, биопсия шейки матки и эндометрия, гистероскопия, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастродуоденоскопия (по показаниям), колоноскопия (по показаниям), компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства (по показаниям).

Ряду онкогинекологических больных с резистентным течением заболевания с анемией проводили коррекцию анемического синдрома с использованием стандартных доз эпрекса (эпоэтин альфа) (10 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно) и препаратов железа [сорбифер дурулес по 1 таблетке (100 мг железа II) 2 раза в день]. Целевая концентрация Hb 120 г/л.

*Субъективное состояние, определяющее качество жизни, у онкогинекологических больных* оценивали по относительному количеству пациенток с наличием любого из следующих симптомов: слабость, головокружение и одышка.

Оценка эффективности лечения анемии проводилась через 8 нед после начала лечения или наблюдения за больными по следующим параметрам: прирост Hb за время лечения, улучшение *субъективного состояния* больных, количество пациенток, которым проведены гемотрансфузии в течение 8 нед после начала наблюдения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft office Excel 2007.

Оценку адекватности продукции ЭПО тяжести анемии в группе гинекологических больных с анемией проводили по корреляции Hb – ЭПО и уравнению линейной регрессии.

Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Сравнение параметров проводилось по данным среднего значения признака  $\pm$  стандартная ошибка ( $m$ ). При альтернативной форме учета проводили статистическую оценку нулевого и 100% эффекта. Для определения статистической значимости различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Зависимость показателей определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции ( $r$ ) и его значимости –  $t(r)$ . Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

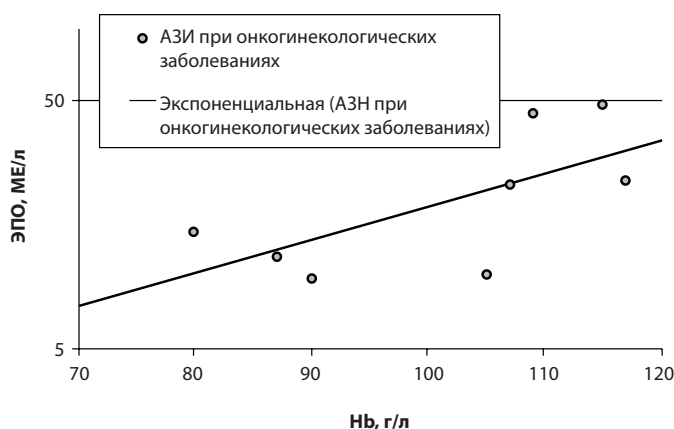
#### Результаты и обсуждение

Частота развития анемии при первичном обследовании составила 51% (143 пациентки). Снижение концентрации Hb непосредственно не связано с хронической кровопотерей, что показано на примере рака тела матки, где анемия выявлена статистически значимо реже, чем в общей группе (36%,  $p < 0,001$ ), хотя по проведенному анализу клинических проявлений заболевания кровянистые выделения и маточные кровотечения являются наиболее характерным симптомом именно при данной патологии (в 63%).

В настоящем исследовании изучали параметры анемии онкогинекологических больных и выявили ее особенности. Данные анемии определены, как АЗН. Доказано, что они связаны со снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными, развиваются на фоне как злокачественного заболевания, так и хронической кровопотери.

Снижение продукции эритроцитов доказали корреляцией Hb – RBC у онкогинекологических больных общей группы с анемией ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и снижением количества ретикулоцитов ( $4,7 \pm 3,1\%$ ) ниже нормы (5 – 15%). Гипохромный характер анемии подтвердили корреляцией Hb – MCH у тех же пациенток ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), что может быть связано с особенностью злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы – частыми кровянистыми выделениями и маточными кровотечениями в дебюте заболевания. Указанные клинические симптомы выявили у 36% в общей группе, у большинства обследованных больных раком тела матки и 47% раком шейки матки. Определили особенность анемии при онкогинекологических заболеваниях, т.е. низкое содержание ФС ( $34,3 \pm 16,5$  мкг/л), нехарактерное для АЗН, что доказывает железодефицитный характер анемии.

В связи с наличием злокачественной опухоли исследовали адекватность выработки ЭПО как важнейшего показателя состояния эритропоэза. Неадекватная продукция ЭПО доказана по положительной корреляции Hb – ЭПО (0,65,  $p > 0,05$ ) и прямой зависимости показателей по уравнению линейной регрессии ( $\log \text{ЭПО} = 0,01 \cdot \text{Hb} - 0,06$ ) при исследовании у 8 больных с анемией (см. рисунок), что характеризует развитие анемии при онкогинекологических заболеваниях, как АЗН, и объясняет снижение количества эритроцитов и ретикулоцитов при данной патологии.



**Рис. Зависимость между концентрацией Hb (г/л) и уровнем сывороточного ЭПО (МЕ/л) (логарифмическая шкала) у больных АЗН при онкогинекологических заболеваниях.**

Провели оценку содержания СРБ, гепцидина, ФРП, влияющих на эритропоэз и метаболизм железа, у 9 онкогинекологических больных из общей группы (средняя концентрация Hb  $107,0 \pm 9,01$  г/л). У 4 больных обнаружили повышенное содержание СРБ ( $22,33 \pm 3,54$  мг/л), что характерно для АЗН, однако среднее содержание незначительно превысило референсные значения ( $< 8$  мг/л). Выявлено повышение гепцидина ( $233,33 \pm 158,45$ , референсные значения –  $60 - 85$  мг/л), что приводит к дефициту ФРТ ( $0,94 \pm 0,97$ , референсные значения –  $3,1 \pm 0,2$  нг/л), обеспечивающего транспорт молекул железа через мембрану эритроцита в периферическую кровь, что объясняет наличие АЗН гипохромного характера при онкогинекологических заболеваниях.

Изучали эффективность терапии анемии онкогинекологических больных с использованием препаратов рч-ЭПО в сочетании с препаратами железа. Анализ результатов проводили в группе с анемией в процессе и сразу после полихимиотерапии у больных, получающих патогенетическую антианемическую терапию и без нее (см. таблицу). Выявили статистически значимое уменьшение количества пациенток с симптомами анемии («анемическими жалобами») – со 100 до 57% ( $p < 0,01$ ). Наоборот, у онкогинекологических больных, которым не проводили патогенетически обоснованную коррекцию анемическо-

го синдрома, обнаружили достоверное снижение концентрации Hb ( $p < 0,01$ ), увеличение количества больных, которым в течение 8 нед наблюдения проведены гемотрансфузии – с 0 до 40% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, исследование показало эффективность терапии рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных.

Определили показания для коррекции анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы.

Применение стандартных доз рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа привело к значимому улучшению субъективного состояния больных, поэтому его можно рекомендовать всем онкогинекологическим больным с содержанием Hb  $90 - 110$  г/л (ЕОРТС, 2007) на фоне противоопухолевого лечения. При концентрации Hb  $< 90$  г/л необходимо индивидуально рассмотреть возможность применения рч-ЭПО или решить вопрос о гемотрансфузиях (ЕОРТС, 2007), что, по полученным данным, соответствует умеренной и выраженной анемии (Hb  $70 - 90$  г/л). Достоверным показанием для проведения антианемической гемотрансфузионной терапии с целью быстрого увеличения концентрации гемоглобина и купирования симптомов анемии онкогинекологических больных (ВОЗ, 2006) определена концентрация Hb в крови меньше  $70$  г/л, при которой доказано статистически значимое увеличение частоты встречаемости «анемического жалоба» у 100% онкогинекологических больных ( $p > 0,01$ ).

Проведена работа по изучению клинических симптомов анемий, эритроцитарных показателей, ЭПО, дополнительных параметров обмена железа и регулирующих его белков, маркеров воспаления при онкогинекологических заболеваниях. Полученные данные позволили разработать диагностические критерии анемии, патогенетически обоснованный метод и лечебную тактику коррекции анемического синдрома при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы.

**Выводы**

1. У онкогинекологических больных анемии обусловлены снижением продукции эритроцитов, являются гипохромными с неадекватно низкой продукцией эритропоэтина [ $r$  (Hb – ЭПО) =  $0,65$ ,  $\log$  ЭПО =  $0,01 \cdot \text{Hb} - 0,06$ ]. Снижение концентрации гемоглобина обнаружено у 51% онкогинекологических больных при первичном обследовании. Тяжесть анемии не зависит от наличия хронической кровопотери.

2. Особенности анемии при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы - наличие кровянистых выделений и маточных кровотечений в дебюте заболевания (в 36%), низкое содержание ферритина сыворотки ( $34,3 \pm 16,5$  мкг/л), нехарактерное для АЗН.

3. При анемии злокачественных новообразований доказано повышение показателя СРБ у ряда онкогинекологических больных, гепцидина ( $233,33 \pm 158,45$  мг/л) выше референсных значений.

4. У больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы при концентрации гемоглобина  $70 - 90$  г/л следует индивидуально оценить необходимость в трансфузии эритроцитов и рассмотреть возможность применения рч-ЭПО, а при снижении гемоглобина ниже  $70$  г/л в связи с доказанным ухудшени-

**Таблица**

**Динамика показателей Hb, количества больных с «анемическими жалобами», количества больных, получивших гемотрансфузии, до и после лечения анемии по протоколу АЗН или в период наблюдения за больными без патогенетической терапии (n = 29)**

Параметры		Лечение по протоколу АЗН (n = 14)	Без лечения по протоколу АЗН (n = 15)
Hb, г/л:	до	$83,6 \pm 19,4$	$97,5 \pm 7,3^*$
	после	$90,0 \pm 23,8$	$82,5 \pm 15,6^*$
Количество больных с «анемическими жалобами»:	до	14 (100%)*	5 (33%)
	после	8 (57%)*	9 (60%)
Количество больных, получивших гемотрансфузии:	до	0 (0%)	0 (0%)*
	после	3 (21%)	6 (40%)*

\* –  $p < 0,01$ .

ем их субъективного состояния показана заместительная гемотрансфузионная терапия.

5. Подтверждена эффективность использования препаратов рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией. Данную схему антианемической терапии можно рекомендовать пациенткам с содержанием гемоглобина 90 – 110 г/л на всех этапах противоопухолевого лечения с учетом запланированного его объема.

#### Литература

1. Опухоли женской репродуктивной системы / В. В. Баринов, А. Г. Блюменберг, В. Н. Богатырев, и др., Под ред. Давыдова В. П., Летагина, В. В. Кузнецова. – М.: МИА, 2007. – 376 с.

2. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 400 с.

3. Румянцев А. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий – М.: Медпрактика-М., 2003. – 447 с.

4. Румянцев А. Г., Тарасова И. С., Чернов В. М. // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006. – № 34. – С. 3 – 26.

5. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98. – P. 708 - 714.

6. Crawford J. // Lung Cancer. – 2002. – Vol. 38. – P. 75 – 78.

7. Kuiper-Kramer E.P., Huisman C.M. van Raan J., van Euk H.G. // Eur. J. Clin. Biochem. – 1996. – Vol. – 34. – P. 645 – 649.

8. Littlewood T. J., Bajetta E., Nortier J. W. et al. // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 2865 – 2874.

9. Ludwig H., Birgegard G., Barrett-Lee et al. // Blood. – 2002. – abstr. 884.

10. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40(15). – P. 293 – 306.

11. Means R. T. Jr. // Stem Cells. – 1995. – Vol. 13 – P. 32 – 37.

12. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. et al. // Cancer. Treat. Rev. – 2000. – Vol. 26. – P. 303 – 311.