

АНЕМИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Куценко Л.В. Email: Kutsenko1796@scientifictext.ru

Куценко Людмила Владимировна – магистрант,
кафедра онкологии и лучевой диагностики,
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: лечение анемии у больных злокачественными новообразованиями – это одна из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Механизм ее развития многофакторный, ключевым звеном которого является выделение таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (TNF- α) интерлейкин-6 (IL-6) через регуляторные гены GATA-1 и GATA-2. На сегодняшний день основными методами лечения анемии являются переливание препаратов крови и терапия эритропоэтином, которые, однако, имеют множество побочных действий, что ограничивает их применение и открывает перспективы дальнейшего изучения этой проблемы.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, костный мозг, эритропоэз.

ANAEMIA IN ONCOLOGICAL DISEASES (SCIENTIFIC REVIEW)

Kutsenko L.V.

Kutsenko Lyudmila Vladimirovna – Master's student,
DEPARTMENT OF THE ONCOLOGY AND RADIATION DIAGNOSTICS
TASHKENT MEDICAL ACADEMY, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: treatment of anaemia in oncological patients is one of the most urgent problems of the modern oncology. Mechanism of its development is complicated. The factors playing the crucial role in its development are inflammation cytokines secretion, particularly tumour necrosis alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) through regulating genes GATA-1 and GATA-2. Nowadays, the main methods of anaemia treatment are blood transfusion and erythropoietin, which have a lot of adverse effect. This restrict their usage and gives perspective for further investigation of this problem.

Keywords: anaemia, erythropoietin, bone marrow, erythropoiesis.

УДК 616.06.006

Анемия зачастую сопровождается злокачественными заболеваниями, встречаясь в более чем 40% случаев [1]. У пациентов, перенесших химиотерапию, заболеваемость анемией может достигать 90% [2]. Анемия значительно ухудшает качество жизни пациентов, а также является неблагоприятным прогностическим фактором.

Механизм развития анемии у онкологических пациентов не ограничивается хроническим кровотечением, разрушением эритроцитов и снижением уровня эритропоэза [3]. Цитокины воспаления, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α) интерлейкин-6 (IL-6), играют ключевую роль в патофизиологии анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями не только через механизмы развития воспаления, но и через регуляторные гены GATA-1 и GATA-2, а также другие факторы.

Многочисленные исследования *in vitro* показали центральную роль TNF- α в патогенезе анемии [3]. TNF- α напрямую ингибирует пролиферацию прогениторных клеток эритроидного ряда за счет ядерного фактора κ B (NF- κ B) и GATA-2. Белки GATA, содержащие цинк, участвуют в эритропоэзе и мегакариопоэзе. TNF- α ингибирует образование гемоглобина, а также влияет на эритропоэз, индуцированный эритропоэтином (Epo). TNF- α индуцирует снижение экспрессии FOG-1, коактиватора GATA-1. Таким образом, возникновение анемии у онкологических больных – это многофакторный процесс, требующий разностороннего подхода.

Анемия при онкологических заболеваниях является результатом сложного воздействия про- и антиапоптотических факторов, вызывающих нарушения дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток костного мозга, ведущих к снижению выработки не только эритроцитов, но и тромбоцитопении, часто наблюдающейся у онкологических больных.

Зачастую анемия у онкологических больных, перенесших химиотерапию, возникает в результате нарушения гемопоэза [5]. Кроме того, нефротоксический эффект некоторых химиопрепаратов, таких как препараты платины, снижает продукцию эритропоэтина и таким образом вызывают анемию. Поэтому анемия часто сопровождается больных, получающих химиотерапию по поводу рака легких и гинекологических злокачественных новообразований. Миелосупрессивный эффект может накапливаться во время химиотерапии [6].

На сегодняшний день существует два варианта лечения анемии онкологических заболеваний: переливание эритроцитарной массы и использование препаратов, стимулирующих эритропоэз. Целью данной терапии является уменьшение симптомов анемии, ухудшающих жизнь больных, таких как общая слабость и диспноэ.

Переливание эритроцитарной массы способствует быстрому увеличению уровня гемоглобина и гематокрита и поэтому является приоритетом при быстрой коррекции анемии. Так, исследование, в котором участвовали 56 больных раком пищевода, получавших химио-лучевую терапию, показало, что переливание крови увеличивает общую выживаемость [7].

Хотя трансфузии имеют очевидные преимущества, однако, они имеют и ряд осложнений, таких как посттрансфузионные реакции, сердечная недостаточность, инфекционные осложнения и перегрузка железом [4]. Исследование, проведенное в США с 1995 по 2003 год, показало также повышенный риск венозной и артериальной тромбоэмболии при переливании эритроцитарной массы [8].

Альтернативой переливанию препаратов крови является применение эритропоэтина. В настоящее время используются три типа эритропоэтина: эпоэтин альфа, эпоэтин бета и дарбэпоэтин альфа. Наиболее часто используемая схема лечения эпоэтином альфа – 150 ЕД/кг 3 раза в неделю и 40000 единиц один раз в неделю подкожно [9]. Используются и другие схемы: 80000 единиц каждые 2 недели и 120000 единиц каждые 3 недели [10]. Дарбэпоэтин альфа рекомендуется использовать в дозировке 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю. Однако, исследования по использованию более высоких доз (500 мкг каждые 3 недели) показали большую эффективность в сравнении со стандартными дозами [11].

Пациенты, получающие терапию эритропоэтином, зачастую имеют функциональный железodeficit. Таким пациентам рекомендовано одновременное введение препаратов железа для поддержания эритропоэза [4]. Препараты железа доступны в пероральной и парентеральной формах. Исследования по использованию препаратов железа у больных, получающих терапию эритропоэтином, показали большую эффективность внутривенного болюсного введения препаратов железа по сравнению с другими формами. В то же время, не было статистически значимой разницы между группой, получавшей пероральные препараты железа, и группой, не получавшей препараты железа [12].

В последние годы было проведено множество исследований по безопасности лечения эритропоэтином в плане смертности, частоты тромбоэмболических осложнений и опухолевой прогрессии. Два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования BEST и PREPARE, исследовавших эффект терапии эритропоэтином у пациентов с раком молочной железы, получавших химиотерапию, показали более высокий уровень смертности в группе больных, получавших терапию эритропоэтином [13].

В исследованиях ENHANCE и DANANCA-10 по раку головы и шеи выявилось уменьшение общей выживаемости и сокращение времени до возникновения локального рецидива у таких пациентов [14]. Исследования Tonnelli и Bennett показали также увеличение риска тромбоэмболии [15]. Другие побочные действия эритропоэтина, такие как аплазия эритроцитарного ростка костного мозга и артериальная гипертензия у онкологических больных остаются недостаточно изученными. Всё вышеперечисленное ставит вопрос о целесообразности использования эритропоэтина в терапии анемии у больных злокачественными новообразованиями.

Одним из актуальных вопросов лечения анемии у онкологических больных является терапия анемии, индуцированной химиотерапией. Переливание препаратов крови остается «золотым стандартом» ведения таких больных. В то же время, больным, состояние которых не требует срочной коррекции анемии, возможно применение терапии эритропоэтином. Она может проводиться у пациентов с асимптомной анемией [4]. Однако, при этом должны быть учтены все возможные риски такой терапии.

На сегодняшний день для терапии анемии был также разработан полимеризованный пегелированный человеческий гемоглобин. Его применение начато для лечения кардиогенного шока, когда невозможно применение крови [16]. Возможно также применение в будущем ингибиторов GATA-2 для повышения продукции эндогенного эритропоэтина и стимуляции эритроидного ростка костного мозга.

В целом, терапия анемии у онкологических пациентов остается актуальной проблемой современной гематологии и онкологии. Несмотря на то, что многие патофизиологические механизмы возникновения анемии за последние годы были подробно изучены, остается необходимость в разработке новых препаратов.

Список литературы / References

1. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature//Am J Med, 2004 №116 Suppl 7A: P. 11–26.
2. Tas F., Eralp Y., Basaran M. et al. Anaemia in oncology practice: relation to diseases and their therapies//Am J Clin Oncol, 2004 №2 Suppl 1: P. 11–26.

3. *Adamson J.* The anaemia of inflammation/malignancy: mechanism and management//Hematology Am Soc Haematol Educ Program, 2008 P. 159-165.
4. NCCN clinical practice guidelines, Cancer- and chemotherapy-induced anemia. № 2, 2010.
5. *Wilson J., Yao G., Rafferty J. et al.* A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment//Health Technol Assess, 2007 №11 P. 1-202.
6. *Ludwig H., Belle S., Barrett-Lee P. et al.* The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large multinational, prospective survey defining prevalence, incidence and treatment of anaemia in cancer patients// Eur J Cancer, 2004. №40 P. 2293-2306.
7. *Kader A., Lim J., Berthelet E. et al.* Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy//Am J Clin Oncol, 2007 № 30. P. 492-497.
8. *Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al.* Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer//Arch Intern Med, 2008. № 168. P. 2377-2381.
9. *Littlewood T.J., Baretta E., Nortier J.W. et al.* Effects of erythropoietin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomised, double-blind, placebo controlled trial//J Clin Oncol, 2001. № 19. P. 2865-2874.
10. *Henry D., Gordan L., Charu V. et al.* Randomized open-label comparison of epoetin alfa extended dosing (80000 U Q2W) vs weekly dosing in patients with chemotherapy-induced anaemia//Curr Med Res Opin, 2006. № 22. P. 1403-1413.
11. *Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. et al.* Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study//Br J Haematol, 2003. № 362. P. 1255-1260.
12. *Henry D., Dahl N., Auerbach M. et al.* Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy//Oncologist, 2007 №.12. P. 231-242.
13. *Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al.* Maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly non-anemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study//J Clin Oncol, 2005. № 23. P. 5960-5972.
14. *Henke M., Laszig R., Rube C. et al.* Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised double-blind, placebo-controlled trial//Lancet, 2003. № 362. P. 1255-1260.
15. *Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al.* Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoietin administration for the treatment of cancer-associated anemia//JAMA, 2008. № 299. P. 914-924.
16. *Moore E., Moore F., Fabian T.* Human polymerised haemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial//J Am Coll Surg, 2009. № 208. P. 1-13.