

Я.В. Шпарик, к.м.н., завідувач відділення хіміотерапії Львівського державного онкологічного лікувально-діагностичного центру, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Анемія при солідних пухлинах: погляд на проблему та сучасні підходи до лікування

Анемія – стан, що супроводжує різні патології, не є самостійним захворюванням і характеризується зниженням рівня гемоглобіну <110 г/л або на 20 г/л нижче показників норми. Первинна діагностика анемії вимагає проведення загального аналізу крові з оцінкою мазка периферичної крові. Проте і сьогодні пухлинозалежна анемія в країнах Європи є недооціненою проблемою. За даними ISIS (2000), у 52% онкологічних хворих рівень гемоглобіну становить ≥ 120 г/л, при цьому лише у 22% із них анемія була вчасно виявлена з призначенням відповідної терапії. Тому і сьогодні вкрай актуальними залишаються питання своєчасної діагностики, ефективного та безпечного лікування анемії.

Доведено, що анемія знижує виживаність хворих, оскільки негативно впливає практично на всі системи органів (H. Ludwig et al., 2001), зменшує ефективність цитостатиків (B.A. Teicher et al., 1990), погіршує місцевий контроль над пухлиною (J. Lutterbach et al., 2000). Окрім того, наявність анемії призводить до зниження рівня кисню в пухлині. Як свідчать експериментальні дані, зокрема результати досліджень M. Hockel і співавт. (1999), гіпоксія в пухлині має наслідком підвищення здатності пухлинних клітин до інвазії, збільшення їх метастатичного потенціалу, а також резистентності до протипухлинного лікування. Гіпоксія також може сприяти відбору агресивного пухлинного фенотипу зі зниженим апоптичним потенціалом.

Водночас розвиток анемії характерний для онкологічних хворих і зумовлений як перебігом захворювання, так і протипухлинною терапією. Наприклад, у хворих на рак грудної залози, які отримують терапію паклітакселом, частота розвитку анемії на пізніх стадіях захворювання дорівнює 36-51%, а на тлі лікування доцетакселом анемія розвивається в 60-97% хворих (Demetri et al., 2002). Наявність анемії призводить до суттєвого зниження якості життя, а також може знижувати протипухлинну активність певних цитостатиків. Зокрема, за даними дослідження EORTC, рівень загальної відповіді на лікування за відсутності початкової анемії (n=263) для пацієнтів, які отримували доксорубіцин чи паклітаксел, становив відповідно 44 та 28%, натомість у разі наявності початкової анемії знижувався до 22% незалежно від хіміопрепарату (n=59).

Доведено наявність кумулятивного ефекту стосовно розвитку частоти анемії при хіміотерапії раку грудної залози. Показано, що ризик розвитку анемії підвищується з кожним наступним циклом хіміотерапії. Так, за даними Lawless і співавт. (2000), у більшості кількості хворих після кожного наступного циклу лікування комбінацією доксорубіцину і циклофосфаміду спостерігається зниження рівня гемоглобіну, зростаючи від 4,2 до 24,2% після 4-го курсу лікування.

Концентрація заліза в плазмі крові має підтримуватися в певних межах, яким притаманні гендерні особливості. Так, у чоловіків концентрація заліза коливається в межах 13,4-31,3 мкмоль/л, у жінок – 11,6-29,5 мкмоль/л. Перевищення норми загрожує uszkodженням тканин і органів, зниження – призводить до анемії і порушення функції багатьох клітин. Первинна оцінка причини анемії в онкологічних хворих передбачає визначення кількості ретикулоцитів і середнього об'єму еритроцитів, а також пошук можливих причин анемії.

Серед останніх виділяють такі:

– приховані кровотечі (для визначення проводяться ендоскопія, тест на приховану кров у випорожненнях);

– гемоліз (виконують пробу Кумбса, визначають показники непрямої білірубіну, ЛДГ і т. ін.);

– дефіцит необхідних для еритропоезу елементів (залізо, феритин, вітамін B₁₂, фолати),

– спадкова анемія (вивчається сімейний анамнез);

– ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²; рівень еритропоєтину);

– мієлосупресія, пов'язана з опроміненням.

Якщо конкретну причину анемії знайдено, проводиться відповідне лікування; в іншому випадку анемія розглядається як наслідок синдрому хронічного запалення або проведення мієлотоксичної хіміотерапії.

Основні методи лікування анемії – застосування стимуляторів гемопоєзу та/або гемотрансфузії – погіршують показники загальної виживаності і виживаності без прогресування злоякісного процесу. Тому таке лікування не рекомендують у програмах радикальної терапії (наприклад, лімфоми Ходжкіна, раку яєчка, при ад'ювантній терапії раку грудної залози, товстої кишки і т. ін.). У зазначених випадках необхідно розглядати можливість корекції анемії за рахунок призначення препаратів заліза.

Перед призначенням лікування необхідно визначити статус заліза. Для оцінки цього показника проводять такі діагностичні тести: визначення заліза в сироватці крові, сатурації трансферину (TSAT), а також сироваткового феритину.

Залежно від результатів тестів передбачаються певні діагностичні висновки:

– абсолютний дефіцит заліза (феритин <30 нг/мл і TSAT <20%);

– функціональний дефіцит заліза (феритин 30-800 нг/мл і TSAT 20-50%);

– відсутність дефіциту заліза (феритин >800 нг/мл або TSAT >50%).

В організмі дорослих міститься приблизно 3000-4000 мг заліза. З них близько 2400 мг входить до складу гемоглобіну еритроцитів, приблизно 1000 мг перебуває в депо (головним чином у печінці) і лише 3-4 мг заліза циркулює в плазмі крові. В організмі відбувається постійний обмін заліза. Щодня приблизно 20 мг заліза відновлюється макрофагами зі старіючих еритроцитів і повертається в басейн плазми, де залізо повторно використовується для синтезу гемоглобіну й інших залізовмісних білків. У нормальних умовах щоденні втрати заліза з організму незначні (лише 1-2 мг) і легко можуть бути компенсовані за рахунок надходження аналогічної кількості мікроелементу з продуктами харчування.

Функціональний дефіцит заліза пов'язують із гепсидином – поліпептидом, що виділяється нирками і є негативним регулятором надходження заліза з клітин (макрофагів, клітин епітелію кишечника) в позаклітинний простір і плазму. Зокрема, залізо, яке надходить з харчових продуктів через апікальну мембрану еритроцитів дванадцятипалої кишки, до того, як потрапи-

ти в плазму, має подолати ще один бар'єр – базолатеральну мембрану цих клітин. Так само макрофаги ретикулоендотеліальної системи, що поглинають uszkodжені еритроцити, повинні передати залізо, яке в них міститься, через мембрану клітини назад у плазму. В обох випадках тільки після виходу з клітини залізо переходить у транспортну форму і може надійти в кістковий мозок для використання в процесах еритропоезу.

Протеїн, який відповідає за транспорт заліза з еритроцитів і макрофагів, отримав назву феропортин-1. Цей протеїн здійснює транспорт двовалентного заліза через мембрану, після чого залізо може зв'язатися з трансферином плазми. Зв'язування гепсидину з феропортином-1 на клітинній мембрані призводить до інтерналізації комплексу «гепсидин-феропортин» з подальшим руйнуванням обох білків у лізо索мах. Таким чином, гепсидин зумовлює швидке і значне зменшення концентрації заліза в плазмі внаслідок зниження представництва феропортину-1 на макрофагах та блокади надходження заліза з клітин кишечника. Це скорочує запаси зазначеного мікроелемента, доступні для процесів еритропоезу.

У процесі еволюції гепсидин, мабуть, відіграв важливу антимікробну роль, скорочуючи надходження заліза в мікробні клітини, через що його ген дуже чутливий до медіаторів запалення. Разом із тим прістосувальна реакція, що допомагає здолати патогени, може бути шкідливою для організму при неінфекційних причинах запалення, таких як аутоімунні процеси, рак тощо, і приводить до дезадаптації.

Головним медіатором експресії гепсидину є інтерлейкін-6. Отже, стан, для якого характерна хронічна активація імунної системи (пухлина, аутоімунне захворювання, хронічні запальні процеси), може супроводжуватися вторинним підвищенням концентрації гепсидину, що призводить до недостатнього надходження заліза в кістковий мозок, незважаючи на істотні запаси мікроелемента в організмі. Такий стан отримав термінологічне визначення «функціональний дефіцит заліза». Його діагностують у хворих з анеміями шляхом підрахунку гіпохромних еритроцитів циркулюючої крові, а також визначаючи концентрацію гемоглобіну в ретикулоцитах. У пацієнтів з пухлинними захворюваннями до цих двох методів зазвичай додають визначення ступеня насичення трансферину, що не повинне перевищувати 20%.

Недостатність заліза в організмі зумовлює зниження еритропоезу та, відповідно, розвитку анемії. Терапія препаратами заліза показана за наявності абсолютної або функціональної недостатності заліза в організмі. Ще одну причину анемії, що полягає в блокаді запасів заліза, не може бути усунуто за рахунок терапії препаратами заліза, тож їх використання є недоцільним.



Я.В. Шпарик

Сучасні підходи до лікування анемії відповідно до статусу заліза передбачають наступний алгоритм дій. При абсолютному дефіциті заліза призначають внутрішньовенні або пероральні препарати заліза. Якщо через 4 тиж рівень гемоглобіну підвищується, показано продовження такого лікування або його припинення під контролем. Якщо ж через 4 тиж гемоглобін не підвищується, проводиться терапія, як при функціональному дефіциті заліза.

Пацієнтам, у яких виявлено функціональний дефіцит заліза, призначаються препарати заліза внутрішньовенно в комбінації з еритропоєтинами. У випадку, коли анемія не пов'язана з дефіцитом заліза і відсутність дефіциту заліза доведена, застосування препаратів заліза недоцільне.

Пероральні препарати заліза малоєфективні в монотерапії анемії при злоякісних процесах (результативність – близько 5%) і суттєво не впливають на успішність застосування еритропоєтинів. Відкриття механізмів порушення обміну заліза при анемії на тлі пухлинного або запального захворювання відродило інтерес до цієї теми. Існує дві причини, з огляду на які можна розраховувати на покращення результатів застосування еритропоєтинів у пацієнтів з онкопатологією при адекватному використанні препаратів заліза. Перша з них полягає в тому, що в частини хворих запаси заліза обмежені й швидко виснажуються при активації еритропоезу. Другою причиною є поширеність саме функціонального дефіциту заліза в онкологічних хворих. В останньому випадку введення заліза внутрішньовенно, тобто переведення його безпосередньо в транспортну форму і доставка до органів еритропоезу, дозволило б обійти «блокаду» макрофагів, спричинену гепсидином.

Серед питань, що стосуються клінічного застосування препаратів заліза, актуальними залишаються проблеми токсичності та довготривалої безпеки. Відомо, що деякі з препаратів заліза можуть викликати анафілактичні реакції, іноді вкрай важкі. У найбільшому за обсягом ретроспективному аналізі літературних даних щодо застосування цієї групи препаратів максимальну кількість життєво небезпечних побічних дій описано для високомолекулярного декстрану заліза, дещо менший показник ускладнень зафіксували при застосуванні низькомолекулярного декстрану заліза, найнижчим числом небажаних ефектів було для сахарату і глюконату заліза.

Карбоксимальтозат заліза порівняно з іншими препаратами цієї групи набагато рідше викликає реакції гіперчутливості. Можливі введення до 1000 мг заліза у вигляді разової швидкої інфузії за 15 хв чи болюсна ін'єкція в дозі до 200 мг заліза. Повторні введення препарату можна здійснювати кожні 1-3 тиж.

Ці режими добре підходять для онкологічних пацієнтів з анемією внаслідок хронічного пригнічення кісткового мозку на тлі повторних курсів хіміотерапії. Зазвичай у таких випадках призначають еритропоєтини, і додаткове використання заліза дозволяє підвищити ефективність терапії і знизити дозу. Необхідно з обережністю призначати препарати заліза в разі наявності інфекції.