

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2019, том 5, № 1

Восточная
Европа

Hematology. Transfusiology. Eastern Europe
International scientific journal

2019, volume 5, number 1



"Лошадиный хвост" (Horsetail Fall) - сезонный водопад, зимой и ранней весной ниспадающий с восточной стороны горной гряды Эль-Капитан (США, Калифорния). Представляет собой два ниспадающих потока – восточный имеет высоту 470 метров, западный – 480. Его общая высота составляет 630 метров.

ISSN 2411-8966 (Print)
ISSN 2414-3693 (Online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Дягиль И.С.

Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Dyagil I.

National Scientific Center of Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Комбинация рекомбинантного человеческого эритропоэтина с препаратом железа (III) для внутривенного введения в онкогематологии (клинический случай)

Combination of Recombinant Human Erythropoietin with Iron Preparation (III) for Intravenous Administration in Oncohematology (Clinical Case)

Резюме

Представлено клиническое наблюдение, касающееся лечения 59-летнего пациента, у которого была диагностирована множественная миелома. Анемия и дефицит железа являются частыми нежелательными осложнениями у пациентов с множественной миеломой и другими гематологическими злокачественными новообразованиями, в том числе индуцированными химиотерапией. В статье изложены современные принципы ведения пациентов с анемией злокачественного образования с учетом последних Рекомендаций Европейского общества клинических онкологов 2018 года. Приведены данные о важности лечения анемии, частота которой при опухолевых заболеваниях неуклонно растет. Разобран клинический случай данной нозологии с описанием схемы лечения анемии в/в формой железа (III) в комбинации с эпоэтином альфа.

Ключевые слова: анемия, множественная миелома, эритропоэтин, Эмавейл, эпоэтин альфа, Суфер.

Abstract

Presented by clinical observation concerning the treatment 59 year old patient who has been diagnosed with multiple myeloma.

Anemia and iron deficiency are frequent undesirable complications in patients with multiple myeloma and haematological malignancies, including those induced by chemotherapy. The article describes the modern principles of managing patients with anemia of malignant growth, taking into account the latest recommendations of the European Society of Clinical Oncologists in 2018. Over the past years, our understanding of the importance of anemia in cancer patients has dramatically increased.

Keywords: anemia, multiple myeloma, erythropoietin, Emavail, treatment.



■ ВВЕДЕНИЕ

Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови развивается вследствие многих патогенетических механизмов: выраженной опухолевой инфильтрации с вытеснением нормального гемопоэза, гиперспленизмом, подавлением эритропоэза провоспалительными цитокинами (ФНО- α , интерлейкин-1, интерферон- γ и др.); снижением секреции эндогенного эритропоэтина и супрессией чувствительности рецепторов эритропоэтина, дизэритропоэзом, гемолизом, нарушением обмена железа, геморрагическим синдромом, действием цитостатических препаратов [5, 8, 12, 13].

Важная роль в патогенезе анемии отводится провоспалительным цитокинам, которые сокращают период жизни эритроцитов, нарушают утилизацию железа, в том числе за счет регуляторного гормона гепсидина. Гепсидин является отрицательным регулятором гомеостаза железа (повышение железа в сыворотке крови увеличивает концентрацию гепсидина и «выключается» механизм всасывания и транспорта железа в организме). Он является белком острой фазы воспаления, т.е. при воспалительных процессах его концентрация возрастает в сотни раз. При воспалительном процессе или высокой активности опухоли уровень гепсидина в крови существенно возрастает и блокирует всасывание железа, приводя его к функциональному дефициту в организме [1, 3, 15].

Кроме того, провоспалительные цитокины снижают продукцию эндогенного эритропоэтина, синтезируемого почками (истинный дефицит), и существенно уменьшают чувствительность рецепторов, находящихся на клетках эритрона, к эритропоэтину (функциональный дефицит) [1, 12–14].

Анемия при заболеваниях системы крови является одним из проявлений и в то же время осложнением болезни [1, 3]. Встречаемость ее различна и зависит от диагноза и фазы заболевания. Частота анемии может увеличиваться в ходе проводимого химиотерапевтического (ХТ) или лучевого лечения: при лимфопролиферативных заболеваниях, лимфоме Ходжкина. При первичном осмотре анемия выявляется у 22,0% пациентов и возрастает в ходе ХТ лечения до 54,5%; при неходжкинских лимфомах – с 34,9 до 73,7%; при хроническом лимфолейкозе – с 30,1 до 72,9%; при множественной миеломе – с 56 до 77,4%; при острых миелоидных и лимфоидных лейкозах, миелодиспластическом синдроме на момент постановки диагноза анемия выявляется у 60–98% пациентов; при первичном миелофиброзе – до 38% (с уровнем гемоглобина <100 г/л); для пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), эссенциальной тромбоцитемией анемия на ранних стадиях болезни не характерна, однако частота ее может существенно возрастать на фоне лечения и при прогрессировании заболевания: при ХМЛ на фоне терапии ингибитором тирозинкиназы, в результате токсического влияния препарата на гемопоэз анемия наблюдается у 68–83% пациентов; у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией в фазе бластного криза анемия выявляется в 74% случаев [5, 13, 14].

Классификация анемического синдрома у онкогематологических пациентов

В соответствии с критериями NCICTC (National Cancer Common Terminology Criteria version 3.0) и EORTC (European Organization for

Research of Cancer) по степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина классифицируют:

- I степень тяжести – легкая анемия, уровень гемоглобина ниже нормальных значений, но не ниже 100 г/л;
- II степень тяжести – умеренная анемия, уровень гемоглобина 80–99 г/л;
- III степень тяжести – выраженная анемия, уровень гемоглобина 65–79 г/л;
- IV степень тяжести – тяжелая или угрожающая жизни анемия, уровень гемоглобина – 64 г/л и менее.

Классификация благодаря количественному лабораторному показателю – уровню гемоглобина, позволяет выбрать метод коррекции анемии – патогенетический (назначение препаратов железа, рекомбинантного эритропоэтина), заместительный (трансфузии эритроцитов) или наблюдательный.

В соответствии с критериями тяжести анемии, изложенными выше, коррекция анемического синдрома у онкогематологических пациентов сводится к следующему.

Анемия IV степени тяжести (уровень гемоглобина – 64 г/л и менее):

- трансфузии эритроцитов при наличии опасных для жизни гипоксических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нарушении микроциркуляции почек, головного мозга.

Анемия III степени тяжести (уровень гемоглобина – 65–79 г/л):

- назначение внутривенных препаратов железа (например, Суфер и др.);
- назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (например, Эмавейл и др.);
- трансфузии эритроцитов для купирования важнейших симптомов, обусловленных анемией.

Анемия II степени тяжести (уровень гемоглобина – 80–99 г/л):

- назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина (например, Эмавейл и др.).

До конца прошлого столетия основным методом лечения анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями была трансфузионная терапия. Применение трансфузионной терапии сопряжено с рядом неблагоприятных факторов. После проведения гемотрансфузионной терапии могут развиваться посттрансфузионные реакции, вероятность которых увеличивается параллельно с увеличением количества трансфузий эритроцитов [7, 10, 11]. Частота возникающих осложнений, риск HLA-аллоиммунизации, изменение эпидемиологии и осознание высокого риска инфицирования пациентов, прежде всего ВИЧ, вирусами гепатитов (HCV, HBV, HIV), цитомегаловирусом, HTLV-1 и др., привели к некоторому упорядочению показаний к трансфузиям. Трансфузии эритроцитов могут усилить подавление продукции эндогенного эритропоэтина, что приводит к еще большему угнетению эритропоэза и к усилению зависимости от трансфузий эритроцитов. Именно поэтому для компенсирования риска, связанного с заместительными трансфузиями эритроцитов, трансфузионный «предел» (уровень гемоглобина, при котором проводят заместительные трансфузии) по возможности снижается. При подобном подходе анемия остается практически без лечения у многих пациентов [10].



Последнее десятилетие ознаменовалось расширением спектра заболеваний и состояний, при которых применяются препараты железа для внутривенного введения. Новое поколение внутривенных препаратов железа показали высокую терапевтическую эффективность при низкой токсичности и минимальном количестве побочных реакций. Кроме уже известных показаний к применению, внутривенные препараты железа успешно применяются как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии у онкогематологических пациентов [2, 9, 14]. Показанием к назначению парентеральных препаратов железа у онкологических пациентов, особенно с поражением пищеварительного тракта, является снижение уровня ферритина сыворотки крови и сывороточного железа ниже допустимого минимума, а также повышение уровня гепсидина – белка, регулирующего всасывание железа в пищеварительной системе [5, 12, 13, 15]. Данные об оптимальных подходах к коррекции анемического синдрома у онкогематологических и онкологических пациентов систематизированы и изложены в последних Рекомендациях Европейского общества клинических онкологов 2018 года [6].

Клинический случай

Пациент М., мужчина, 1959 г.р. с диагнозом: множественная миелома ВJ-типа, диффузно-очаговая форма со множественным поражением костей скелета, патологическими переломами позвонков Th10, Th11, L1, стадия IIIB по Durie-Salmon. Состояние после 7 курсов «TD». Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, диффузный кардиосклероз, СН I ст. Хронический холецистопанкреатит в стадии ремиссии. Онихомикоз стоп и кистей. Астено-невротический синдром. Хроническая двухсторонняя сенсоневральная тугоухость. Пресбиопия, хронический конъюнктивит, ангиопатия по дистоническому типу обоих глаз. Анемия III степени тяжести.

Ликвидатор последствий аварии на ЧАЭС в 1986 г.

При поступлении в стационар пациент жаловался на выраженную общую и мышечную слабость, быструю утомляемость, одышку при незначительных физических нагрузках.

Считает себя больным с января 2017 года, когда впервые появились выраженные боли в поперечном отделе позвоночника. Обследован по месту жительства в гематологическом отделении. Диагностирована множественная миелома. Получал курсы химиотерапии согласно стандартам лечения множественной миеломы – талидомид с дексаметазоном 1 курс (03.2017), заместительную гемокомпонентную терапию – трансфузии эритроцитов.

Госпитализирован в отделение радиационной гематологии ННЦРМ (12.2017) для дополнительного обследования и определения тактики дальнейшего лечения. Подтверждено, что у пациента множественная миелома ВJ-типа, диффузно-очаговая форма с множественным поражением костей скелета, патологическими переломами позвонков Th10, Th11, L1, стадия IIIB по Durie-Salmon.

Объективно: состояние пациента средней степени тяжести. ECOG 2. Масса тела 70 кг, рост 166 см. Кожа и слизистые оболочки обычного цвета.

Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не прослушиваются. Тоны сердца приглушены, шумы отсутствуют. ЧСС 78 уд./мин., АД 120/80 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, не вздут, не увеличен. Печень, селезенка не пальпируются. Отеки не определяются.

КТ (остеоскрининг) 01.12.17. Заключение: КТ-признаки миеломной болезни с очагами костной деструкции в костях черепа, шейного, грудного отделов позвоночника, патологические переломы Th10, Th11, L1.

Миелограмма 30.11.2017: плазматические клетки – 4,7%.

Иммунофиксация белковых фракций крови и мочи 07.12.2017: ВJ-протеин класса капла в гамма-зоне электрофорегаммы.

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи 07.12.17: М-градиент в сыворотке – 2,14 г/л, в моче – 2,3 г/л.

β-2-микроглобулин 07.12.2017: 14,0 мкг/л.

Кроме того, обращали на себя внимание нарушения почечной функции. Так, уровни креатинина и мочевины составляли 635,3 мкмоль/л и 23,8 ммоль/л соответственно, что в несколько раз превышало нормативные показатели.

Лечение: 8 курсов ХТ «ТД» (талидомид +дексаметазон), последний с 25.09.18, биофосфанаты, трансфузии эритроцитов с заместительной целью в связи с низким уровнем гемоглобина.

Учитывая, что была необходимость пациенту ежемесячно переливать несколько доз эритроцитарной массы в связи с низким уровнем гемоглобина и наличием хронической почечной недостаточности, было принято решение добавить введение эритропоэтина в комбинации с препаратом железа (III) в рекомендуемых терапевтических дозах.

Уровень сывороточного железа (04.07.18): 5,5 мкмоль/л (норма – 11–28 мкмоль/л).

Уровень эритропоэтина (07.07.18): 5,88 мЕд/мл (норма 4,3–29,0 мЕд/мл).

С 17.07.2018 начато введение эритропоэтина (Эмавейл), согласно инструкции по применению препарата – 10 000 Ед п/к, 3 раза в неделю, а также препарата железа для внутривенного введения – Суфер 5,0 в/в через день № 10, разведенного в 100 мл 0,9%-ного NaCl.

Таблица 1
Показатели периферической крови в динамике наблюдения

Дата	Лей- ко- циты	Эр	Нб	Тром- боци- ты	СОЭ	Ми- ело- циты	Юные	Па- лоч- ко- ядер- ные	Сег- мен- то- ядер- ные	Эо- зино- фи- лы	Базо- фи- лы	Лим- фо- циты	Мо- но- циты
27.06.18	4,7	2,38	70	201	42	-	-	2	38	8	1	35	16
23.07.18	10,0	2,84	81	221	44	-	-	5	63	9	1	10	12
21.08.18	6,5	4,39	127	182	16	-	-	2	52	5	-	28	13
28.08.18	8,3	4,57	133	170	2	-	-	4	59	6	1	14	16
03.09.18	13,3	4,6	130	228	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24.09.18	8,4	4,96	137	162	7	-	-	3	65	3	1	19	9
01.10.18	14,9	4,99	138	135	-	-	-	-	-	-	-	-	-



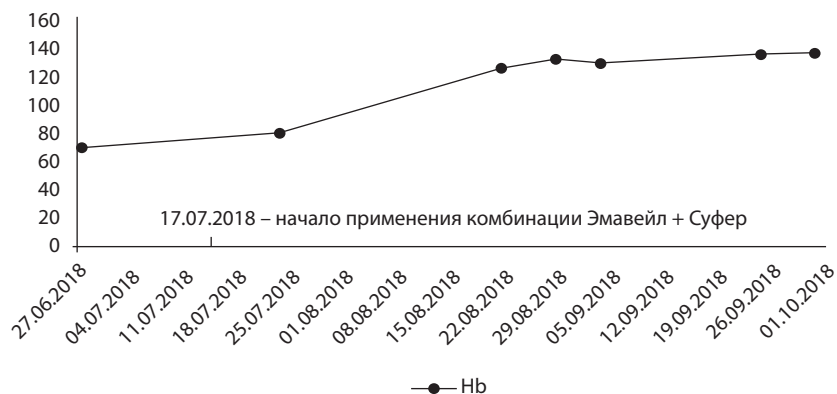
Таблица 2
Биохимические показатели крови в динамике наблюдения

Дата	Об-щий белок, г/л	Билирубин, мкмоль/л			Глюкоза, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	АСТ Од/л	АЛТ Од/л	ЛФ Од/л	ЛДГ Од/л	Альбумин, г/л
		общий	прямой	непрямой								
27.06.18	58,3	8,5	2,1	-	4,7	23,8	635,3	23	25	159	798	38,3
23.07.18	62,9	7,7	1,9	-	6,6	28,1	607,5	13	27	150	746	43,2
21.08.18	65,2	12,2	3,7	-	4,8	17,3	545,7	22	18	180	732	-
28.08.18	60,9	8,4	2,1	-	6,2	20,2	510,5	8	16	151	653	-
24.09.18	67,7	14,8	3,8	-	5,4	17,7	439,5	26	23	257	937	-

Необходимо отметить, что введение эритропоэтина (Эмавейл) 10 000 Ед п/к 3 раза в неделю пациент переносил без каких-либо реакций и осложнений. Удовлетворительно переносился и препарат железа (III) для внутривенного введения – Суфер 5,0 в/в через день № 10.

На вторую неделю отметили повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, которые удерживались без переливаний эритро-массы, а также было зарегистрировано снижение уровней креатинина и мочевины. Показатели периферической крови, а также основные биохимические показатели, в частности креатинин и мочевина, представлены в динамике в табл. 1, 2.

Можно сделать вывод, что Эмавейл в комбинации с Суфером эффективен у пациентов с анемией на фоне хронического заболевания (в данном случае – множественной миеломы, осложненной хронической почечной недостаточностью). Как показало дальнейшее наблюдение, в течение месяца после завершения лечения комбинацией Эмавейл + Суфер показатели гемограммы оставались удовлетворительными (см. рис.).



Показатели периферической крови в динамике наблюдения

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коррекция анемического синдрома – актуальная проблема для современной клинической практики, поскольку он является общим осложнением многих онкологических и гематологических заболеваний, хотя имеет различные механизмы развития. Анемический синдром всегда сопровождается снижением ответа на проводимую химиотерапию, отрицательно влияет на общую выживаемость пациентов. В основе развития анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и солидными опухолями лежит повышенная продукция целого ряда цитокинов, нарушение образования эритропоэтина и изменения гомеостаза железа. Применяемая тактика лечения тяжелой анемии в виде комбинации рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Эмавейл) с препаратом железа (III) для внутривенного введения (Су-фер) является эффективным подходом для коррекции анемии при множественной миеломе.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Andriiaka A. (2018) Anemia of malignant growth: features of patient management. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa* vol. 4, no 2, pp. 223–229.
2. Andriiaka A. (2016) Current state and prospects of use of parenteral iron preparations in clinical practice. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, vol. 2, no 2, pp. 217–226.
3. Borisenko E., Gartovskaja I., Gaidukova S., Vydyborets S. (2015) Mehanizmy formirovaniya anemii pri onkogematologicheskikh zabojevanijach i ee kliniko-laboratornaja charakteristika [Mechanisms of anemia formation in oncohaematological diseases, its clinical and laboratory characteristics]. *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa*, no 2 (02), pp. 48–53.
4. Gaidukova S.N., Vydyborets S.V., Syvak L.A., Karnabeda O.A., Glushko N.L. (2009) Vplyv erytropoetynu na pokaznyki vyzyvannja u onkologichnyh hvoryh z anemichnym syndromom [Influence erythropoetin on the indicators survival rate of oncologic patients with anaemic syndrome]. *Ukrains'kij jurnal gematologii ta transfusiologii*, vol. 2, no 9, pp. 41–44.
5. Greer J.P., Arber D.A., Glader B. (eds.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology*, 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2278 p.
6. <http://www.esmo.org>
7. Isbister J. P. (2009) Transfusion practice in clinical care. *ISBT Science series*, vol. 4, suppl. 1, pp. 259–263.
8. Kriachok I.A., Titorenko I.B., Stepanishyna I.A. (2013) Korrekzija anemicheskogo sindroma u pazientov so zlokachestvennymy limfomamy [Correction of anemia syndrome in patients with malignant lymphomas]. *Klinicheskaja oncologija*, vol. 4, no 12, pp. 78–82.
9. Maniatis A. (2009) The role of iron in anemia management: can intravenous iron contribute to blood conservation? *ISBT Science series*, vol. 4, suppl. 1, pp. 283–287.
10. Marik P.E., Corwin H.L. (2008) Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*, vol. 36, no 9, pp. 2667–2674.
11. Ragimov A.A. (Ed) (2012) *Transfusiologija: nazional'noe rukovodstvo* [Transfusiology: national guide]. Moskva: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 1184 p. (in Russian)
12. Rukavitsyn O.A. (ed.) (2015) *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo* [Hematology: national guide]. Moskva: Izdatel'skaja gruppa "GEOTAR-Media", 776 p. (in Russian)



-
13. Volkova M.A. (2007) *Clinical oncohematology. A manual for the physician*. Ed. by M. A. Volkova. 2nd edition, updated. Moskow: Meditsina Publichers. 1120 p. (in Russian)
 14. Vydyborets S.V., Andriiaka A.A. (2016) Sovremennye principy lechenija anemii u pazientov s onkogematologicheskimi i onkologicheskimi zabolevanijami [Modern strategy to patients with hematologic and solid tumors] *Hematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa* vol. 2, no 3, pp. 388–396.
 15. Vydyborets S.V., Andriiaka A.A. (2017) Phiziologichna rol' hepsidinu jak zentral'nogo regulatora metabolizmu zaliza [Hepcidin: physiological role how central regulator of iron metabolism]. *Simejna medizina / Family medicine*, no 1 (69), pp. 154–157.

Поступила/Received: 23.11.2018
Контакт/Contact: leuk@ukr.net