

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-01>

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и соавт. Анемия. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):22–31.

АНЕМИЯ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, анемия, эритропоэтин, железодефицитная анемия, анемия онкологических больных

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением. Частота возникновения анемии у онкологических больных составляет от 40% до 65%, а частота развития анемии, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией, составляет от 40% до 70%. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации гемоглобина в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 80 до 99 г/л, тяжёлая анемия — ниже 80 г/л.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 выделяют 5 степеней тяжести анемии (табл. 1).

Таблица 1. Классификация анемии по критериям CTCAE v. 5.0

Степень тяжести (grade)	Уровень Hb (г/л)	Комментарии
1	< НГН — 100 г/л	НГН — нижняя граница нормы
2	99–80 г/л	–
3	< 80 г/л	Показана гемотранфузия
4	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство	–
5	Смерть	–

Клиническая значимость анемии определяется:

- отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости;
- отрицательным влиянием на продолжительность жизни при большинстве типов опухолей;
- снижением эффективности противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

1. ДИАГНОСТИКА

1.1. Анамнез

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо оценить:

- возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии;
- характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины);
- наличие острого или хронического кровотечения;
- наличие хронических воспалительных заболеваний почек;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

1.2. Лабораторные показатели

- Общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина (Hb), количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита (Hct), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците
- Исследование костного мозга — по показаниям
- Оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина B12
- Оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование), почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин) с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина
- Проба Кумбса (при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, аутоиммунных заболеваниях в анамнезе)
- Определение концентрации эндогенного эритропоэтина (при подозрении на миелодиспластический синдром).

Диагностику анемии и выявление причин необходимо проводить до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Алгоритм диагностики анемии у онкологического больного представлен на рис. 1.

Лекарственные препараты, входящие в схемы противоопухолевой лекарственной терапии, на фоне терапии которыми развивается анемия представлены в табл. 2.

Таблица 2. Лекарственные препараты, входящие в схемы противоопухолевой лекарственной терапии, на фоне терапии которыми развивается анемия

Частота развития анемии	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Часто (согласно инструкции к препарату)	<ul style="list-style-type: none"> • лейпрорелин • филграстим • авелумаб • бевацизумаб • винорелбин • гемцитабин • дакарбазин • дегареликс • доксорубицин • доцетаксел • дурвалумаб • иксабепилон • ипилимумаб • иринотекан • ифосфамид • кабазитаксел • карбоплатин • лейпрорелин • метотрексат • оксалиплатин • паклитаксел • панитумумаб • пембролизумаб • пертузумаб • пролголимаб • трастузумаб • трастузумаб эмтанзин • циклофосфамид • цисплатин • эпирубицин • эрибулин • этопозид • лейпрорелин • филграстим • авелумаб • бевацизумаб • винорелбин • гемцитабин • дакарбазин • дегареликс • доксорубицин • доцетаксел • дурвалумаб • иксабепилон • ипилимумаб • иринотекан • ифосфамид • кабазитаксел • карбоплатин 	<ul style="list-style-type: none"> • ломустин • абемациклиб • акситиниб • алектиниб • афатиниб • бикалутамид • винорелбин • дабрафениб • дазатиниб • иматиниб • кабозантиниб • капецитабин • кобиметиниб • кризотиниб • митотан • нилотиниб • олапариб • палбоциклиб • прокарбазин • регорафениб • рибоциклиб • сорафениб • сунитиниб • тамоксифен • траметиниб • церитиниб • циклофосфамид • эверолимус • этопозид

Частота развития анемии	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Часто (согласно инструкции к препарату)	<ul style="list-style-type: none"> • лейпрорелин • метотрексат • оксалиплатин • паклитаксел • панитумумаб • пембролизумаб • пертузумаб • пролголимаб • трастузумаб • трастузумаб эмтанзин • циклофосфамид • цисплатин 	
Нечасто (согласно инструкции к препарату)	<ul style="list-style-type: none"> • винбластин • месна • митомидин • ниволумаб • пеметрексед • атезолизумаб • афлиберцепт • бусерелин • вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ • винкристин • гозерелин • деносуаb • интерферон альфа-2b • кальция фолинат • ланреотид • октреотид • октреотид • рамуцирумаб • темозоломид • трипторелин • фторурацил • фулвестрант • цетуксимаб • эмпэгфилграстим 	<ul style="list-style-type: none"> • абиратерон • анастрозол • апалутамид • блеомицин • вандетаниб • вемурафениб • висмодегиб • gefитиниб • лапатиниб • ленватиниб • медроксипрогестерон • метотрексат • нинтеданиб • осимертиниб • пазопаниб • талазопариб • темозоламид • флутамид • энзалутамид • эрлотиниб

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Гемотрансфузии

Традиционным методом коррекции сниженного гемоглобина и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритромаcсы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромаcсы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными

(частота — 1:1000), трансфузионными поражениями лёгких (частота — 1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота — 1:10000), передачей вирусов гепатита В (частота — 1:30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота — 1:1000000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после гемотрансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. В связи с этим ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических больных и использовать альтернативные методики коррекции Hb.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1128Н, гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита ≤ 25%. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения Hb и не поддающихся патогенетической терапии.

2.2. Лекарственная терапия

2.2.1. Эритропоз-стимулирующие препараты

2.2.1.1. Показания

Одним из наиболее эффективных методов коррекции АЗН является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Их применение показано при симптомной анемии и Hb < 100 г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее, чем на 10 г/л при исходном уровне Hb < 100 г/л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и значимо увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях (относительный риск 0,64; 95% ДИ 0,6–0,68). У больных с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение ЭСП более эффективно, чем при других типах опухолей и других видах ХТ. В ряде исследований продемонстрировано значительное улучшение качества жизни при применении ЭСП, **введение которых возможно осуществлять в рамках госпитализации для проведения химиотерапии.**

Несмотря на то, что применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбозомалических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67% по срав-

нению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35–2,06), назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО, а риск ВТЭО снижается по мере разрешения анемии. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается. Данные различных мета-анализов показывают разностороннее влияние ЭСП на общую выживаемость. Однако во всех мета-анализах не было выявлено значимого негативного влияния ЭСП у больных на показатели выживаемости и качество жизни пациентов, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает целесообразным применение ЭСП у больных, получающих ХТ или ХЛТ, и особенно у пациентов с миелодиспластическим синдромом.

2.2.1.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам
- Неконтролируемая АГ
- Высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют)
- Хроническая почечная недостаточность (возможны случаи истинной эритроцитарной аплазии, вызванной нейтрализующими антиэритропоэтиновыми антителами; случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано).

2.2.1.3. Осложнения

- Редкие аллергические реакции, включая удушье, кожную сыпь и крапивницу
- Артралгии
- Периферические отёки
- Незначительная и преходящая боль в месте инъекции.

Рекомендуемые дозы ЭСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих ХТ, представлены в табл. 3.

2.2.2. Препараты железа

У части больных на фоне терапии ЭСП быстро развивается абсолютный или функциональный дефицит железа, в связи с чем необходимо исходное и периодическое измерение насыщения железом сывороточного трансферрина, содержания сывороточного ферритина и С-реактивного белка. Показателями нарушения обмена железа являются содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина < 20%. Содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл у онкологического

больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа; предпочтительны в/в лекарственные формы, так как при приёме внутрь железо плохо всасывается. Более высокое содержание сывороточного ферритина (100–800 нг/мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина < 20% свидетельствует о функциональном дефиците железа.

У больных с анемией и дефицитом железа парентеральное введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без применения железосодержащих препаратов или при назначении препаратов железа внутрь. В назначении препаратов железа нуждается до 70% пациентов, получающих ПОЛТ. Поддержка препаратами железа уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов, **при этом введение возможно выполнять в период госпитализации для проведения противоопухолевой химиотерапии (но не в день введения цитостатиков).**

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 4.

В ряде случаев пациентам, у которых развилась анемия на фоне онкологического заболевания, или пациентам, получающим ПОЛТ, требуется назначение цианокобаламина (7,5% случаев) и фолиевой кислоты (7,5% случаев). В случае назначения в рамках ПОЛТ пеметрекседа назначение цианокобаламина и фолиевой кислоты, являющихся компонентами обязательной премедикации к проведению терапии пеметрекседом, требуется 100% пациентам. Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию пеметрекседом, должны ежедневно принимать препараты фолиевой кислоты или мультивитамины с содержанием фолиевой кислоты (от 350 до 1000 мкг). Необходимо принять минимум пять доз фолиевой кислоты в течение семи дней перед первым введением пеметрекседа. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии пеметрекседом, а также в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. В 7-дневный период перед первым введением пеметрекседа пациенту необходимо ввести одну внутримышечную инъекцию витамина B12 (1000 мкг), далее по одной инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина B12 могут быть выполнены в тот же день, что введение пеметрекседа.

В табл. 5 представлена сводная информация о витаминах, рекомендуемых для лечения анемии у онкологических больных.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы эритропоэз-стимулирующих препаратов и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию

Параметры	Эпоэтин альфа ¹	Эпоэтин бета ¹	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа ¹
Начальная доза	<ul style="list-style-type: none"> 150 МЕ/кг массы тела × 3 раза в неделю подкожно 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно 	<ul style="list-style-type: none"> 30 000 МЕ × 1 раз в нед. 	<ul style="list-style-type: none"> 20 000 МЕ × 1 раз в нед. 	<ul style="list-style-type: none"> 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в 3 недели

Параметры	Эпоэтин альфа ¹	Эпоэтин бета ¹	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа ¹
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25–50% дозы			
Остановка в лечении	При Hb > 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до уровня < 120 г/л			
Отмена препарата	Окончание ХТ или отсутствие эффекта после 8 нед. лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)			

¹ Все эритропоэтины вводятся п/к.

² Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

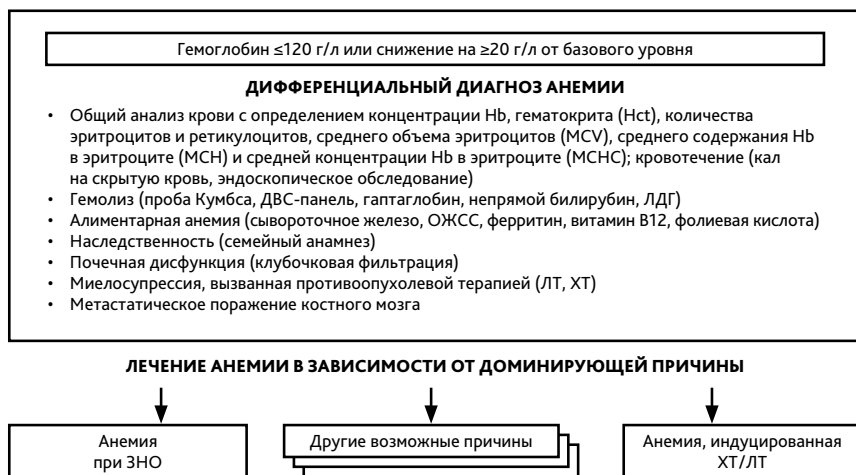
Таблица 4. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно 200 мг × 3 раза в нед. В/в капельно 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа 	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг — для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг — 1,5 мг/кг; ожидание — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа карбоксимальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно 15 мг/кг или В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин. <p>Суммарная курсовая доза в соответствии с определенной потребностью в железе</p>	Нет
Железа [III] гидроксид декстран ¹	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6ч.).	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> До 500 мг в/в струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин. Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин. 	Нет

¹ Препараты железа не должны вводиться в дни введения противоопухолевых препаратов.

Таблица 5. Рекомендуемые режимы введения витаминов

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Витамин В12	1) Подкожно, при В12-дефицитной анемии — по 100–200 мкг/сут через день 2) При острой постгеморрагической и железодефицитной анемии — 30–100 мкг 2–3 раза в неделю 3) При апластической анемии, анемиях, вызванных токсическими веществами и/или лекарственными средствами — по 100 мкг до наступления клинико-гематологического улучшения.	Нет
Фолиевая кислота	2–5 мг/сут внутрь	Нет

**Рисунок 1.** Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией

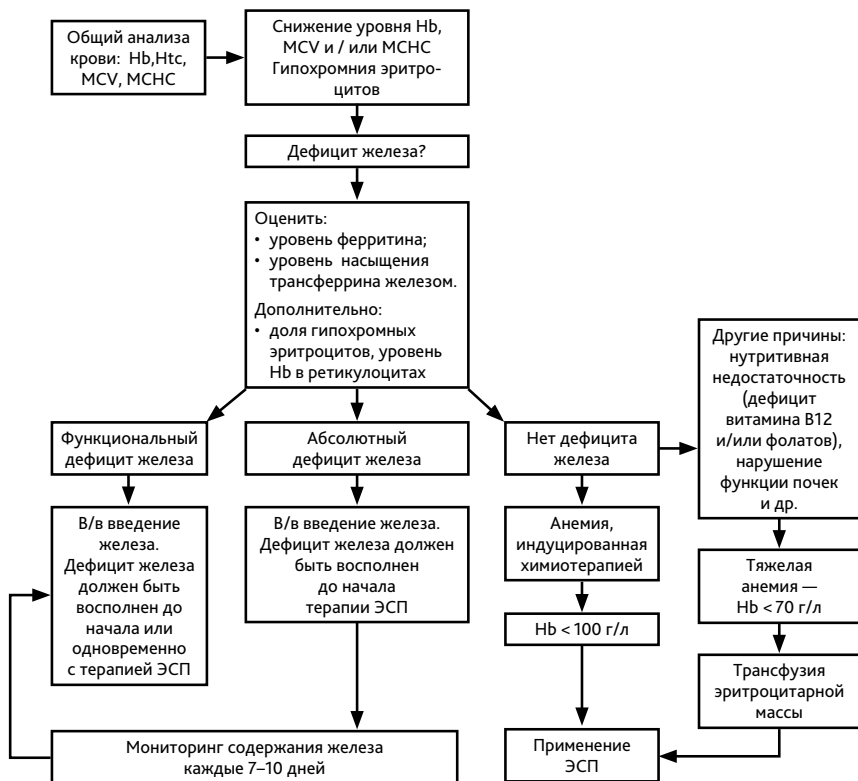


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных