

УДК: 616.155.194 ГРНТИ: 76.29.33

DOI: 10.32415/jscientia.2018.09.02

## ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Т. Г. Кулибаба, И. Ю. Пчелин, Л. А. Слепых

Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Кулибаба Татьяна Германовна – tatak9@mail.ru

*Анемия является распространённым осложнением онкологических заболеваний, которое не только ухудшает качество жизни пациентов, но и негативно влияет на эффективность специфического лечения и показатели выживаемости больных. В настоящем обзоре суммированы современные представления о патогенезе и клиническом значении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. На основе анализа наиболее значимых клинических исследований и международных рекомендательных документов последних лет сформулированы основные принципы ведения этой группы пациентов. Обсуждаются вопросы, касающиеся безопасности применения стимуляторов эритропоэза и витамина B12 для коррекции анемии при онкологических заболеваниях.*

**Ключевые слова:** анемия, онкологические заболевания, онкопатология, анемия хронических заболеваний, железо, эритропоэтин, стимуляторы эритропоэза, провоспалительные цитокины.

## CHARACTERISTIC FEATURES OF ANEMIC SYNDROME IN ONCOLOGICAL PATIENTS

T. G. Kulibaba, I. Y. Pchelin, L. A. Slepых

Saint Petersburg State University  
7/9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Kulibaba Tatyana – tatak9@mail.ru

*Anemia is a common complication of oncological diseases that has a strong negative influence not only on the quality of life, but also on the effectiveness of specific treatment and survival rate. In the present review, current data on the pathogenesis and clinical implications of anemia in patients with malignancies are summarized. General principles underlying management of this group of patients are outlined on the basis of the results of recent clinical trials and guidelines. The safety issues related to administration of erythropoiesis-stimulating agents and vitamin B12 are discussed.*

**Keywords:** anemia, oncological diseases, cancer, anemia of chronic disease, iron, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating agents, proinflammatory cytokines.

Одним из наиболее распространенных синдромов в клинике внутренних болезней является анемический синдром (АС). Негативные последствия анемии приводят к нарушению когнитивных функций, снижению качества жизни, ухудшают течение сердечно-сосудистых заболеваний, снижают устойчивость организма к инфекциям [1, 2, 3]. Результаты многоцентрового исследования European Cancer Anemia Survey (ECAS), в которое были включены 15 тысяч больных со злокачественными опухолями, показали, что частота выявления анемии до начала терапии составляла 39,3%, а за время 6-месячного наблюдения при проведении специфической терапии она увеличилась до 67,0% [4]. Анемия при онкологических заболеваниях значительно ухудшает не только качество жизни пациентов, но и эффективность проводимого лечения, а также общую выживаемость [5, 6].

В соответствии с критериями Национального института рака (США) выделяют легкую (1-я степень, уровень гемоглобина от 100 до 120 г/л), среднетяжелую (2-я степень, уровень гемоглобина от 80 до 100 г/л), тяжелую (3-я степень, уровень гемоглобина от 65 до 80 г/л) и угрожающую жизни (4-я степень, уровень гемоглобина <65 г/л) анемию [7]. В зависимости от уровня гемоглобина и ряда других клинических факторов можно определить тактику коррекции АС: патогенетическое лечение, заместительная терапия (трансфузии эритроцитарной массы для предупреждения развития гипоксических осложнений) или наблюдение при анемии легкой степени [8].

Анемия при онкологических заболеваниях относится по Международной классификации болезней (МКБ-10) к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III), под кодом D63.0 – «Анемия при новообразованиях».

В прошлом веке медицинская наука рассматривала АС преимущественно как закономерное проявление онкологического процесса. Соответственно, его коррекцию нередко начинали лишь при значительном снижении уровня гемоглобина. В настоящее время на основе новых данных о самостоятельном клиническом значении анемии, а также с учётом возрастающего внимания к проблеме качества жизни пациентов, подходы активно пересматриваются [3].

Пациентов с онкологическими заболеваниями часто беспокоят субъективные проявления анемии: слабость, одышка, сердцебиение, головокружение, нарушение концентрации внимания, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Степень выраженности этих симптомов зависит от ряда факторов, таких как степень тяжести анемии, скорость уменьшения концентрации гемоглобина, эффективность компенсаторных механизмов, наличие сопутствующей патологии и особенно физиологический статус пациента [9, 10]. Одной из объективных причин затруднений в интерпретации жалоб является их очевидная многофакторность. Так, в частности, появление слабости у онкологических больных, помимо анемии, может быть связано с нарушением питания, интоксикацией, депрессив-

ным состоянием, проводимой цитостатической и лучевой терапией, а также декомпенсацией хронической соматической патологии [11].

Частота развития анемии зависит от типа опухоли и стадии болезни. У больных колоректальным раком анемия нередко является основным синдромом в клинической картине заболевания. Наиболее часто она выявляется при поражении правой половины толстой кишки. В этой клинической группе в момент постановки диагноза 74,7% пациентов имеют сниженный уровень гемоглобина и 79,6% – лабораторные признаки дефицита железа [12, 13]. Распространенность АС при других опухолевых заболеваниях колеблется от 5% при раке простаты до 90% при множественной миеломе с нарушением функции почек [3].

Причины и механизмы развития анемии при онкологических заболеваниях весьма многочисленны и разнообразны. В основе может лежать первичное поражение костного мозга при лейкозах, метастазы в костный мозг при солидных опухолях и лимфомах, различные «негематологические» состояния, отличающиеся по своей этиологии, клиническим проявлениям, прогнозу, методам диагностики и лечения. В 50% случаев (особенно часто у пожилых больных) анемия имеет смешанный генез [14, 15].

Задача врача заключается в умении своевременно и правильно оценить патогенез АС для проведения адекватной терапии. Вопросы диагностики и лечебной тактики нередко вызывают определенные затруднения и иногда решаются без учета современных представлений о патогенезе. Результатом является стандартная терапевтическая тактика: с целью коррекции АС назначают препараты железа, что далеко не всегда даёт нужный эффект [3].

К возможным причинам анемии у онкологических больных относят следующие [3, 16, 17, 18]:

1. Воздействие на обмен железа и гемопоэз провоспалительных цитокинов на фоне прогрессии опухолевого заболевания и соответствующей реакции иммунной системы (анемия хронического воспаления, АХВЗ).

2. Миелосупрессия или деструкция эритроцитов в результате химио- и лучевой терапии.

3. Депрессия костномозгового кроветворения: избыточный фиброз и замещение нормального гемопоэза опухолевыми клетками.

4. Клональные нарушения гемопоэза (в частности, развитие парциальной красноклеточной аплазии), супрессия дифференцировки эритроидных клеток-предшественников. У пациентов старше 65 лет снижается клеточность костного мозга. По данным трепанобиопсии подвздошных костей у людей в возрасте до 65 лет примерно половина костного мозга занята жировой тканью, а позднее около 2/3 костного мозга замещается жировыми клетками. Снижение клеточности костного мозга может быть также результатом потери костной ткани из-за остеопороза, причиной которого являются не только возрастные изменения, но и приём глюкокортикостероидов, а также метастазы опухоли в костный мозг.

5. Нарушение продукции эритропоэтина (ЭП) в результате применения нефротоксичных цитостатиков (например, препаратов платины), а также развития хронической болезни почек в силу других причин.

6. Интеркуррентные инфекции (пневмонии, сепсис, флебиты и другие) за счёт гиперпродукции провоспалительных цитокинов также способствуют развитию анемии хронических заболеваний.

7. Постгеморрагическая анемия. Острая постгеморра-

гическая анемия развивается не так часто, как хронические кровопотери. Язвенно-некротическое поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводит к кровотечениям и развитию хронической постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА). Причиной кровопотери могут быть также постцитостатические тромбоцитопении, коагулопатии и ДВС-синдром, а также кровоизлияние в ложе опухоли.

8. В12-дефицитная анемия в результате нарушения выработки фактора Кастла при патологии желудка.

9. Гемолиз эритроцитов: иммунный и неиммунный (внесосудистый, микроангиопатический).

10. Синдром гиперспленизма при опухолевых заболеваниях, протекающих с увеличением селезенки (лимфомы, патология печени).

В результате нарастающей анемии ухудшается оксигенация опухоли. Гипооксигенированные солидные опухоли хуже поддаются лечению, отмечается их резистентность к действию ионизирующего излучения и некоторых химиопрепаратов [19, 20]. Показано, что локальная гипоксия опухоли приводит к повышению экспрессии HIF-1 (фактора, индуцируемого гипоксией) и увеличению частоты мутации генов, усилению ангиогенеза и ускорению роста опухоли, прогрессии заболевания и нарастанию АС [21, 22]. Таким образом, анемия ухудшает ответ на специфическое лечение и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Основным патогенетическим механизмом АС при новообразованиях в настоящее время считают АХВЗ. Этот вид анемии развивается под действием провоспалительных цитокинов, которые непосредственно угнетают эритропоэз, ингибируют секрецию эндогенного эритропоэтина и оказывают влияние на обмен железа. У пациентов с АХВЗ снижен уровень железа в сыворотке, однако костный мозг переполнен железом; это свидетельствует о нарушении утилизации железа, а не о его дефиците [15, 17].

При прогрессировании злокачественных новообразований имеет место интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, что приводит к росту продукции и высвобождения цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), β- и γ-интерферонов (ИФ), интерлейкина-1 (ИЛ-1) [23]. ФНО-α способен тормозить утилизацию железа и разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая длительность их жизни до 60-90 дней. При онкологических и воспалительных заболеваниях нарушается процесс высвобождения железа из депо, что приводит к снижению уровня сывороточного железа (СЖ) и коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ). Содержание ферритина при этом может быть в норме или несколько повышено [24].

Кроме этого, в патогенезе АС при опухолевых заболеваниях может играть роль дефицит ЭП. Физиологическая роль ЭП заключается в блокировании апоптоза эритроидных клеток, ускорении дифференцировки и пролиферации эритроидных предшественников, имеющих рецепторы к нему, а также в стимулировании включения железа в гем [25]. ФНО-α взаимодействует с рецепторами эритроидных предшественников, увеличивая их способность к апоптозу. Цитокины снижают продукцию эндогенного ЭП, синтезируемого в почках, и уменьшают чувствительность к ЭП рецепторов, находящихся на клетках эритрона, что способствует нарастанию АС. Под воздействием ФНО-α и γ-ИФ уменьшается также экспрессия трансферриновых рецепторов на эритроидных клетках [26, 27].

Частота дефицита железа у онкологических больных составляет от 40 до 65%, при этом в большинстве случаев диагностируется анемия [28]. Особого внимания заслуживают те ситуации, когда тяжелая анемия обнаруживается у якобы полностью здоровых лиц пожилого возраста, поскольку ЖДА нередко является одним из первых проявлений онкологической патологии.

В большинстве случаев (60-90%) причиной ЖДА являются повторные кровотечения, которые ведут к невосполнимым потерям железа, развитию латентного дефицита железа, а затем и анемии. При этом важно подчеркнуть, что для развития ЖДА наибольшее значение имеют незаметные (окультированные) для больных, но часто повторяющиеся кровопотери из ЖКТ (вследствие эрозивно-язвенных процессов, наличия опухолей, приема нестероидных противовоспалительных препаратов и других медикаментов). В других случаях дефицит железа может быть следствием кровотечений из половых путей, носовых или десневых кровотечений. Причиной истощения запасов железа может быть и нарушение поступления данного микроэлемента при анорексии или после хирургического лечения опухолей ЖКТ. При внутрисосудистом гемолизе потере железа способствуют гемоглобин- и гемосидеринурия [10, 29].

Одним из наиболее значимых механизмов, опосредующих нарушения обмена железа при онкологических заболеваниях, является повышение продукции гепсидина печенью под действием провоспалительных цитокинов. Гепсидин функционирует как негативный модулятор гомеостаза железа. Он связывается с белком ферропортином, осуществляющим транспорт железа, тем самым угнетая прохождение железа через мембрану эритроцитов и макрофагов в кровотоке. Поскольку гепсидин является белком острой фазы, его концентрация при воспалении и высокой активности опухоли значительно возрастает, блокируя всасывание железа и его высвобождение из клеток ретикулоэндотелиальной системы [30].

Причинами функционального дефицита железа у пожилых людей с онкологическими заболеваниями могут быть и возрастные нарушения гормонального баланса. Снижение продукции половых гормонов (как эстрогенов у женщин, так и андрогенов у мужчин) ассоциировано с нарушениями обмена железа, которые опосредуются изменением уровня гепсидина [31, 32].

Клинические проявления дефицита железа (рiса chlorotica и сидеропенический синдром) в группе онкологических больных стерты и скрыты под маской основного заболевания [3].

Установлено, что при дефиците железа ослаблена как специфическая, так и неспецифическая иммунная защита организма. В частности, снижаются активность миелопероксидаз в гранулоцитах и секреция лактоферрина, что может приводить к учащению инфекционных осложнений, особенно у больных с постцитостатической нейтропенией. В лимфоцитах выявляются дегенеративные изменения митохондрий, выраженность которых зависит от степени дефицита железа. В результате нарушаются обменные процессы и синтез иммуноглобулинов, снижается скорость их пролиферации [33, 34].

**Диагностика.** При наличии у больного клинических признаков АС необходимо провести целый ряд лабораторных исследований для установления патогенетического варианта анемии [7, 8, 29, 35].

1. Клинический анализ крови с подсчетом количества

тромбоцитов и процентного содержания ретикулоцитов.

Снижение уровня гемоглобина, цветового показателя и МСН, гипохромия и микроцитоз эритроцитов характерны для дефицита железа, гемоглобинопатий, нарушений синтеза порфирина. В ряде случаев АХВЗ может протекать с гипохромией и микроцитозом эритроцитов, но чаще имеет место нормохромия и нормоцитоз эритроцитов. Нормохромная нормоцитарная анемия диагностируется и при аплазии эритроидного ростка, метастазах в костный мозг, гемолитической анемии.

При В12-дефицитной анемии характерна картина крови: гиперхромные эритроциты, макроцитоз, мегалоцитоз, тельца Жолли и кольца Кебота в эритроцитах. Число лейкоцитов и тромбоцитов может быть снижено, отмечается гиперсегментация нейтрофильных гранулоцитов, иногда присутствуют гигантские формы нейтрофилов.

Не следует пренебрегать подсчетом процентного содержания ретикулоцитов, поскольку этот показатель имеет большое диагностическое значение. Незначительное увеличение количества ретикулоцитов (более 15%) отмечается при кровопотере и характеризует раздражение эритроидного ростка. Количество ретикулоцитов при гемолизе отражает его степень тяжести. При тяжелом гемолизе оно резко увеличивается (до 50-100% и более).

При анемии более корректным показателем является ретикулоцитарный индекс (РИ), который можно рассчитать по формуле:

$$\text{РИ} = \text{число ретикулоцитов (\%)} \times \text{Ht} / 45\%$$

Где: Ht – гематокрит, 45% – нормальное значение гематокрита.

В норме РИ составляет 1,0-2,0. Низкое значение индекса свидетельствует о снижении образования эритроцитов, которое может быть следствием дефицита железа, витамина В12 или фолиевой кислоты, метастазов опухоли в костный мозг, аплазии костного мозга или дисфункции костного мозга, в том числе связанной с химиотерапией. Высокий РИ соответствует нормальному или повышенному образованию эритроцитов в костном мозге, которое характерно для кровопотери и гемолитической анемии [7]. При проведении терапии препаратами железа, витамина В12 и фолиевой кислоты количество ретикулоцитов повышается (ретикулоцитарный криз).

2. Основными маркерами метаболизма железа, которые используются в современной клинической практике, являются сывороточное железо (СЖ), ферритин, насыщение трансферрина железом (НТЖ), сывороточный трансферриновый рецептор, эритроцитарные индексы (НУРО, СНг), ферропортин и гепсидин. Эти показатели применяются для дифференциальной диагностики абсолютного (при ЖДА) и функционального (при АХВЗ) дефицита железа. С учетом ограниченной доступности определения большинства вышеперечисленных показателей в отечественной практике опираются преимущественно на НТЖ и ферритин сыворотки [36].

Рекомендуемые критерии диагностики дефицита железа у онкологических больных отличаются в разных руководствах и рекомендательных документах. В отечественной литературе снижение уровня СЖ, гепсидина, ферритина менее 100 мкг/л, НТЖ менее 20% и MCV менее 80 фл рассматриваются как признаки абсолютного дефицита железа [7]. В рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012 г. абсолютный дефицит железа предлагается диагностировать при снижении уровня ферритина <30 мг/л

и степени насыщения трансферрина <15% [35]. Повышение уровней гепсидина, ферритина более 100 мг/л, при НТЖ менее 20%, как правило, свидетельствует о функциональном дефиците железа. СЖ при функциональном дефиците железа может быть в пределах нормы [7].

3. Проведение стеральной пункции показано с целью выявления метастатического поражения костного мозга, а также оценки кроветворной функции костного мозга. При дефиците железа, гемолизе имеет место гиперплазия эритроидного ростка, нормобластический тип кроветворения. При дефиците витамина В12 определяется мегалобластный тип кроветворения. Исследование необходимо проводить до лечения, так как даже одна инъекция витамина В12 маскирует мегалобластный характер эритрокариоцитов и затрудняет диагностику. Также показанием для стеральной пункции является отсутствие прироста гемоглобина на фоне проводимой терапии, лейкопения, тромбоцитопения. Если нет возможности определить сывороточную концентрацию ферритина или показатели обмена железа сомнительны, можно прибегнуть к окраске костного мозга на содержание железа (сидероциты и сидеробласты), чтобы оценить его запасы в макрофагах. Отсутствие запасов железа свидетельствует в пользу ЖДА, нормальное или увеличенное содержание запасов железа характерно для АХВЗ.

4. Для выявления аплазии и фиброза костного мозга, а также при подозрении на наличие метастазов обязательным исследованием является трепанобиопсия.

5. Определение концентрации ЭП. Низкая концентрация указывает на преимущественно воспалительную этиологию АС или поражение почек, в этом случае можно рассмотреть терапию препаратами ЭП. Если причиной анемии является патология костного мозга, то концентрация ЭП будет в пределах нормы или повышена.

6. Увеличение непрямого фракции билирубина, повышение уровня ЛДГ, ускорение экскреции уробилиногена характерны для внутриклеточного гемолиза. Признаки внутрисосудистого гемолиза: увеличение свободного гемоглобина (в норме менее 0,05 г/л), снижение или отсутствие гаптоглобина в сыворотке, гемоглинурия, гемосидеринурия. При аутоиммунной гемолитической анемии аутоантитела на поверхности эритроцитов выявляются с помощью пробы Кумбса, которая бывает положительной почти в 60% случаев аутоиммунного гемолиза. Более высокий процент положительных находок дает агрегатгеммагглютинационная проба.

7. Резкое снижение уровня витамина В12 в сыворотке крови (норма 300-900 пг/мл) и в эритроцитах (норма 80-300 пг) характерно для В12-дефицитной анемии.

**Коррекция анемии.** С учётом вышеизложенных данных не вызывает сомнений, что подход к лечению пациентов с анемией при онкологической патологии должен быть персонализированным.

Долгое время основным способом коррекции АС у онкологических больных была заместительная терапия. Трансфузии аллогенной эритроцитарной массы (ЭМ) – быстрый и надежный способ, относительно недорогой, но имеющий и негативные стороны. При трансфузиях ЭМ имеется риск нежелательных реакций, обусловленных переливанием недоброкачественных компонентов крови, инфицированием вирусами гепатита, цитомегаловирусом, ВИЧ, сенсibilизацией и другими факторами [37, 38]. Кроме того, данные исследований последних лет позволяют предполагать повышение риска рецидивов некоторых видов солидных опу-

холей у пациентов, перенесших трансфузии компонентов крови перед оперативным лечением или непосредственно после него, что связывают с влиянием заместительной терапии на иммунную систему реципиента [39].

Трансфузии ЭМ показаны при острой кровопотере (уменьшение ОЦК более чем на 15-20%, снижение гематокрита менее 25%) и наличии признаков гиповолемии. При АХВЗ тяжелой степени и выраженной гипоксии трансфузии ЭМ рекомендованы для быстрого увеличения уровня гемоглобина и гематокрита и купирования клинических симптомов, представляющих угрозу жизни. Введение одной единицы ЭМ (300 мл) вызывает увеличение уровня гемоглобина в среднем на 10 г/л и гематокрита на 3% [40]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями проведение трансфузий ЭМ целесообразно при уровне гемоглобина менее 70-80 г/л или при наличии выраженных симптомов, обусловленных анемией [8].

Уровень гемоглобина не всегда коррелирует с клиническими проявлениями. В частности, у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией отмечается учащение приступов стенокардии и нарастание сердечной недостаточности при более высоких цифрах гемоглобина, чем у молодых пациентов, т.к. возможности физиологических компенсаторных механизмов у них ограничены. Кроме того, при принятии решения о проведении трансфузий ЭМ необходимо учитывать ближайший план лечения (хирургическое лечение, химио- и лучевая терапия) [3].

Американские эксперты (National Comprehensive Cancer Network) в рекомендациях 2012 г. предлагают выделять 3 категории онкологических пациентов с анемией [35].

1. Анемия без клинических проявлений и серьезных сопутствующих заболеваний. Трансфузии ЭМ не требуются, пациенты должны оставаться под наблюдением врача.

2. Анемия без клинических проявлений, но с серьезными сопутствующими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь, хронические заболевания легких), а также прогрессирующая анемия после проведения цитостатической или лучевой терапии. Решение о гемотрансфузиях принимается индивидуально с учетом степени снижения уровня гемоглобина и тяжести клинических проявлений.

3. Анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами (стойкая тахикардия, одышка, боль в груди, головокружение, обмороки, выраженная утомляемость), ограничивающими трудоспособность или повседневную активность. Показаны трансфузии ЭМ.

Альтернативой гемотрансфузиям в лечении АХВЗ и постцитостатических анемий являются стимуляторы эритропоэза: препараты рекомбинантного человеческого ЭП и его аналоги (дарбэпоэтин и другие). Эффективность ЭП в онкологической практике изучается более 20 лет. J. Bohlius и соавт. [41] провели систематический обзор и метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований, в которых оценили эффективность препаратов ЭП, а также эффективность ЭП в сочетании с гемотрансфузиями. В работе показано, что применение ЭП позволяет уменьшить потребность в трансфузиях ЭМ на 36%, улучшает ответ на химио- и лучевую терапию и качество жизни пациентов. Назначение препаратов рекомбинантного ЭП при АХВЗ является патогенетическим методом терапии. Положительным ответом на терапию считается ежемесячное повышение гемоглобина на 10 г/л [42]. По данным многочисленных исследований, положительный ответ зависит от нозологии и активности

опухолевого процесса. Резистентность к стимуляторам эритропоэза может быть связана с наличием у пациентов инфекций и других состояний, сопровождающихся системной воспалительной реакцией [43]. Кроме того, на фоне терапии препаратами рекомбинантного ЭП и его аналогов возрастает потребность организма в железе, в связи с чем необходимо проводить контроль показателей обмена железа и корректировать их уровень назначением препаратов железа [44].

Несмотря на высокую эффективность стимуляторов эритропоэза в коррекции анемии, у них существуют и потенциально неблагоприятные негемопоэтические эффекты. В частности, на фоне применения стимуляторов эритропоэза повышается риск развития артериальной гипертензии и тромбоэмболических осложнений [43, 45].

Еще более серьезной проблемой является возможное влияние стимуляторов эритропоэза на прогрессию онкологических заболеваний. В ряде исследований были получены данные о том, что применение этой группы препаратов ассоциировано со снижением общей выживаемости и/или локального контроля над опухолью у пациентов с распространенным раком молочной железы, шейки матки, опухолями головы и шеи, лимфомами и немелкоклеточным раком легких [35, 46]. В то же время Н. Ludwig и соавт. [47] и J. Glaspy и соавт. [48] по результатам крупных мета-анализов не подтвердили неблагоприятное влияние стимуляторов эритропоэза на показатели выживаемости больных или контроль над опухолевым ростом. Подавляющее большинство исследований *in vitro* также не выявили ускорения пролиферации опухолевых клеток различных типов под воздействием фармакологических доз стимуляторов эритропоэза, несмотря на наличие на их поверхности рецепторов к ЭП [49].

Современные международные рекомендации по применению стимуляторов эритропоэза и внутривенных препаратов железа в онкологии (NCCN 2012, ESMO 2018) содержат следующие ключевые положения [8, 35]:

- эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА) могут применяться только у больных с анемией, являющейся осложнением химиотерапии, при уровне гемоглобина < 100 г/л. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и возможных осложнений, улучшение качества жизни путем повышения уровня гемоглобина;
- больным, получающим химиотерапию, уровень гемоглобина у которых составляет 100-120 г/л, ЭСА могут быть назначены при наличии симптомов анемии или для предупреждения дальнейшего снижения концентрации гемоглобина;
- больным, не получающим химиотерапию, ЭСА не показаны;
- при назначении ЭСА целесообразно следовать алгоритмам, содержащимся в рекомендациях Европейского и Американского обществ клинической онкологии;
- в лечении пациентов с потенциально излечимыми опухолями следует избегать применения ЭСА или применять их с осторожностью;
- перед проведением терапии препаратом, стимулирующим эритропоэз, необходимо устранить дефицит железа в организме;
- больным с АХВЗ и дефицитом железа показано внутривенное введение препаратов железа, что приводит к значительному повышению уровня гемоглобина.

Основой терапии АХВЗ является лечение патологии, вы-

завшей анемией. При абсолютном дефиците железа лечебные анемии целесообразно начинать с препаратов железа, при функциональном – их применяют в сочетании со стимуляторами эритропоэза. Если уровень ферритина превышает 800 нг/мл, а степень насыщения трансферрина – 20%, введение препаратов железа не рекомендуется [35].

Пероральные препараты железа сопоставимы по эффективности с препаратами для парентерального введения и должны назначаться с учетом их переносимости. Для восполнения дефицита железа рекомендован ежедневный прием 100 мг двухвалентного железа при легкой и средне-тяжелой анемии (гемоглобин более 70 г/л) и 200 мг – при тяжелой степени анемии. Несмотря на возможность применения препаратов, содержащих неорганические соли, в настоящее время преимущество отдается препаратам органического железа (железа фумарат, железа протеин сукциниллат), которые характеризуются более высокой абсорбцией и хорошей переносимостью [50]. Следует принимать во внимание, что комбинированные препараты, содержащие железо и витамины группы В, не являются препаратами выбора у пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку назначение витаминов в этой группе больных возможно лишь по строгим показаниям (при доказанном дефиците), а целенаправленные исследования эффективности и безопасности применения витамина В12 и фолиевой кислоты у пациентов со злокачественными новообразованиями не проводились [51]. Необходимо разъяснять пациентам особенности перорального применения препаратов железа (влияние кофе, чая и молочных продуктов на абсорбцию, изменение окраски стула, возможность раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт) [10, 52].

При плохой переносимости пероральных препаратов железа, эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, нарушениях всасывания (энтерит, резекция кишечника) или необходимости быстрого восполнения запасов железа назначают парентеральные препараты железа [7].

Препараты железа для внутримышечного введения менее эффективны, так как около 30% поступающего железа в этом случае остаётся в макрофагах ягодичной области. Внутривенное введение препаратов железа увеличивает частоту положительного ответа на лечение стимуляторами эритропоэза с 25-75% до 65-95%, в то время как таблетированные препараты у таких больных недостаточно эффективны. Во многих случаях это также позволяет снизить дозу стимуляторов эритропоэза [44]. В настоящее время для коррекции дефицита железа используются, в основном, три группы лекарственных средств для внутривенного введения: препараты декстрана железа, сахара железа и карбоксимальтозата железа. Все они зарегистрированы в Российской Федерации. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависят от их молекулярной массы, стабильности и состава. Препараты декстрана железа характеризуются высокой молекулярной массой и стабильностью, но их применение связано с повышенным риском аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. Карбоксимальтозат железа является железозависимым коллоидом, не содержащим декстран, крайне редко вызывает аллергические реакции и, в отличие от сахара железа, может вводиться в более высокой дозе [53].

Терапия препаратами витамина В12 при онкологических заболеваниях должна назначаться с осторожностью и только по строгим показаниям (при доказанном гиповита-

минозе), поскольку в последние годы активно накапливаются данные о взаимосвязях риска развития ряда онкологических заболеваний с потреблением витамина В12, а также с его сывороточным уровнем [54, 55, 56, 57].

**Заключение.** У значительной части пациентов с онкологическими заболеваниями АС занимает одну из центральных позиций в клинической картине. Роль анемии при этом не ограничивается её негативным влиянием на качество жизни пациентов. К настоящему времени многочисленными фундаментальными и клиническими исследованиями подтверждено неблагоприятное влияние АС на результаты терапии онкологических заболеваний.

Важную роль в развитии анемии у онкологических боль-

ных играют лучевая и химиотерапия. Снижение уровня гемоглобина может быть обусловлено различными причинами (АХВЗ, дефицит железа и витамина В12, кровопотеря и другие). Целесообразно проводить лечение в соответствии с патогенетическим вариантом АС. В связи с этим недопустимо пренебрегать обязательными диагностическими тестами, которые сейчас являются практически общедоступными.

Основные методы лечения анемии включают трансфузии ЭМ, применение препаратов железа и стимуляторов эритропоэза. При выборе метода коррекции АС следует учитывать не только степень тяжести анемии (уровень гемоглобина), но и коморбидную патологию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Doni L., Perin A., Manzione L. et al. *The impact of anemia on quality of life and hospitalisation in elderly cancer patients undergoing chemotherapy* // Crit. Rev. Oncol. Hematol. **2011**. Vol. 77. Pp. 70-77.
2. Schneider A.L., Jonassaint C., Sharrett A.R. et al. *Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study* // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. **2016**. Vol. 71. Pp. 772-779.
3. Кулибаба Т.Г. *Анемический синдром у больных с онкологическими заболеваниями* // Медицина XXI век. **2007**. №7. С. 49-53.
4. Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P. et al. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients* // Eur. J. Cancer. **2004**. Vol. 40. Pp. 2293-2306.
5. Blohmer J.U., Dunst J., Harrison L. et al. *Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life* // Oncology. **2005**. Vol. 68. S. 1. Pp. 12-21.
6. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. *Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review* // Cancer. **2001**. Vol. 91. Pp. 2214-2221.
7. Моисеев С.В. *Анемия при онкологических заболеваниях* // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. **2012**. №1. С. 77-82.
8. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. *Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines* // Ann. Oncol. **2018**. Vol.29. S. 4. Pp. iv96-iv110.
9. Птушкин В.В. *Анемии и дефицит железа у онкологических больных* // Клиническая онкогематология. **2013**. Т. 6. № 1. С. 91-96.
10. Новик А.В. *Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных* // Практическая онкология. **2009**. Т. 10. №3. С. 131-140.
11. Koornstra R.H., Peters M., Donofrio S. et al. *Management of fatigue in patients with cancer – a practical overview* // Cancer Treat Rev. **2014**. Vol. 40. Pp. 791-799.
12. Edna T.H., Karlsen V., Jullumstro E., Lydersen S. *Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors* // Hepatogastroenterology. **2005**. Vol. 59. Pp. 713-716.
13. Beale A., Penney M., Allison M. *The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer* // Colorectal. Dis. **2005**. Vol. 7. Pp. 398-402.
14. Andres E., Serraj K., Federici L. et al. *Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder* // Geriatr. Gerontol. Int. **2013**. Vol. 13. Pp. 519-527.
15. Dicato M., Plawny L., Diedrich M. *Anemia in cancer* // Ann. Oncol. **2010**. Vol. 21. S. 7. Pp. vii167-vii172.
16. Gaspar B.L., Sharma P., Das R. *Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations* // Hematology. **2015**. Vol. 20. Pp. 18-25.
17. Maccio A., Madeddu C., Gramignano G. et al. *The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study* // Haematologica. **2015**. Vol. 100. Pp. 124-132.
18. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A., Filosto S. *Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment* // Cancer Treat. Rev. **2000**. Vol. 26. Pp. 303-311.
19. Huang D., Li C., Zhang H. *Hypoxia and cancer cell metabolism* // Acta Biochim. Biophys. **2014**. Vol. 46. Pp. 214-219.
20. Rohwer N., Cramer T. *Hypoxia-mediated drug resistance: novel insights on the functional interaction of HIFs and cell death pathways* // Drug Resist. Updat. **2011**. Vol. 14. Pp. 191-201.
21. Li D.W., Dong P., Wang F. et al. *Hypoxia induced multidrug resistance of laryngeal cancer cells via hypoxia-inducible factor-1alpha* // Asian Pac. J. Cancer Prev. **2013**. Vol. 14. Pp. 4853-4658.
22. Kewitz S., Kurch L., Volkmer I., Staeger M.S. *Stimulation of the hypoxia pathway modulates chemotherapy resistance in Hodgkin's lymphoma cells* // Tumour Biol. **2016**. Vol. 37. Pp. 8229-8237.
23. Candido J., Hagemann T. *Cancer-related inflammation* // J. Clin. Immunol. **2013**. Vol. 33. S. 1. Pp. S79-S84.
24. Thomas C., Thomas L. *Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis* // Lab. Hematol. **2005**. Vol. 11. Pp. 14-23.
25. Elliott S., Sinclair A.M. *The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells* // Biologics. **2012**. Vol. 6. Pp. 163-189.
26. Романенко Н.А., Розанова О.Е., Абдулкадыров К.М. *Роль цитокинов в резистентности к лечению анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями* // Гематология и трансфузиология. **2012**. Т. 57. №3-С. С. 133-134.
27. Jelkmann W. *Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production* // J. Interferon Cytokine Res. **1998**. Vol. 18. Pp. 555-559.
28. Aapro M., Osterborg A., Gasco P. et al. *Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron* // Ann. Oncol. **2012**. Vol. 23. Pp. 1954-1962.
29. Богданов А.Н., Волошин С.В., Кулибаба Т.Г. и соавт. *Изменения системы крови в клинической практике*. СПб.: Фолиант. **2017**. 172 с.
30. Coyne D. *Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target* // Kidney Int. **2011**. Vol. 80. Pp. 240-244.
31. Dhindsa S., Ghamin H., Batra M. et al. *Effect of testosterone on hepcidin, ferroportin, ferritin and iron binding capacity in patients with hypogonadotropic hypogonadism and type 2 diabetes* // Clin. Endocrinol. **2016**. Vol. 85. Pp. 772-780.

32. Hou Y., Zhang S., Wang L. et al. *Estrogen regulates iron homeostasis through governing hepatic hepcidin expression via an estrogen response element* // Gene. **2012**. Vol. 511. Pp. 398-403.
33. Musallam K.M., Taher A.T. *Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned?* // Curr. Med. Res. Opin. **2018**. Vol. 34. Pp. 81-93.
34. Ekiz C., Agaoglu L., Karakas Z. et al. *The effect of iron deficiency on the function of immune system* // Hematol. J. **2005**. Vol. 5. Pp. 579-583.
35. Rodgers G.M., Becker P.S., Blinder M. et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy-induced Anemia* // JNCCN. **2012**. Vol. 10. Pp. 628-653.
36. *Материалы симпозиума «Внутривенное железо в онкологии: эволюция терапии» в рамках XVI Российского онкологического конгресса 13 ноября 2012 г.* // Онкология, гематология и радиология. **2012**. №5. С. 10-20.
37. Miller Y., Bachowski G., Benjamin R. et al. *Practice Guidelines for Blood Transfusion: A compilation from recent peer-reviewed literature*. 2nd ed. American National Red Cross. **2007**.
38. Schrijvers D. *Management of anemia in cancer patients: transfusions* // Oncologist. **2011**. Vol. 16. S. 3. Pp. 12-18.
39. Velasques J.F., Cata J.P. *Transfusions of blood products and cancer outcomes* // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. **2015**. Vol. 62. Pp. 461-467.
40. Wiesen A., Hospenthal D., Byrd J. et al. *Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding* // Ann. Intern. Med. **1994**. Vol. 121. Pp. 278-280.
41. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. *Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients* // J. Natl. Cancer Inst. **2006**. Vol. 98. Pp. 708-714.
42. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. *Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина у больных лимфопролиферативными заболеваниями*. СПб.: Медицинская технология, **2011**. 30 с.
43. Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Коробицын Л.П. *Проблема соотношения пользы и риска терапии средствами, стимулирующими эритропоэз, при диабетической нефропатии* // Нефрология. **2010**. № 3. С. 32-36.
44. Baribeault D., Auerbach M. *Iron replacement therapy in cancer-related anemia* // Am. J. Health Syst. Pharm. **2011**. Vol. 68. S. 1. Pp. S4-S14.
45. Bennett C., Silver S., Djulbegovic B. et al. *Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia* // JAMA. **2008**. Vol. 299. Pp. 914-924.
46. Bohlius J., Tonia T., Schwarzer G. *Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients* // Acta Haematol. **2011**. Vol. 125. Pp. 55-67.
47. Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. *Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia* // J. Clin. Oncol. **2009**. Vol. 27. Pp. 2838-2847.
48. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. *Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes* // Br. J. Cancer. **2010**. Vol. 102. Pp. 301-315.
49. Sinclair A.M., Todd M.D., Forsythe K. *Expression and function of erythropoietin receptors in tumors* // Cancer. **2007**. Vol. 110. Pp. 477-488.
50. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджижис А.К. *Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике* // Земский врач. **2010**. №2. С. 1-8.
51. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. *Diagnosis and treatment of cancer-related anemia* // Am. J. Hematol. **2013**. Vol. 89. Pp. 203-212.
52. Дворецкий Л.И. *Железодефицитная анемия в практике терапевта* // Русский медицинский журнал. **2009**. Т. 23. С. 1517-1521.
53. Geisser P., Burckhardt S. *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations* // Pharmaceutics. **2011**. Vol. 3. Pp. 12-33.
54. Brasky T.M., White E., Chen C.L. *Long-term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort* // J. Clin. Oncol. **2017**. Vol. 35. Pp. 3440-3448.
55. De Vogel S., Meyer K., Fredriksen A. et al. *Serum folate and vitamin B12 concentrations in relation to prostate cancer risk – a Norwegian population-based nested case-control study of 3000 cases and 3000 controls within the JANUS cohort* // Int. J. Epidemiol. **2013**. Vol. 42. Pp. 201-210.
56. Bassett J.K., Baglietto L., Hodge A.M. et al. *Dietary intake of B vitamins and methionine and breast cancer risk* // Cancer Causes Control. **2013**. Vol. 24. Pp. 1555-1563.
57. Arendt J.F., Pedersen L., Nexø E., Sørensen H.T. *Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study* // J. Natl. Cancer Inst. **2013**. Vol. 105. Pp. 1799-1805.

Поступила в редакцию 15.09.2018