DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-01

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и соавт. Анемия. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):23–32.

АНЕМИЯ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., 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% от общего числа пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации гемоглобина в диапазоне 91–119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 70 г/л до 90 г/л, тяжёлая анемия — ниже 70 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 гемотрансфузия
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;
- хронические воспалительные заболевания почек;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

1.2. Лабораторные показатели

- Общий анализ крови с определением концентрации гемоглобина (Hb), количества эритроцитов и ретикулоцитов, гематокрита (Hct), среднего объёма 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.

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

Таблица 2. Лекарственнее 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)	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	Абемациклиб Акситиниб Алектиниб Афатиниб Бикалутамид Винорелбин Дабрафениб Дазатиниб Иматиниб Кабозантиниб Капецитабин Кобиметиниб Кризотиниб Ломустин Митотан Нилотиниб Олапариб Палбоциклиб Прокарбазин Регорафениб Рибоциклиб Сорафениб Сунитиниб Тамоксифен Траметиниб Церитиниб Циклофосфамид Эверолимус Этопозид
Нечасто (согласно инструкции к препарату)	Атезолизумаб Афлиберцепт Бусерелин Вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ Винкристин Винбластин Гозерелин Деносумаб Интерферон альфа-2b Кальция фолинат Ланреотид Митомицин Ниволумаб Октреотид Пеметрексед	Абиратерон Анастрозол Апалутамид Блеомицин Вандетаниб Вемурафениб Висмодегиб Гефитиниб Лапатиниб Ленватиниб Медроксипрогестерон Метотрексат Нинтеданиб Осимертиниб Пазопаниб

Частота развития анемии	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
	Рамуцирумаб Темозоломид Трипторелин Фторурацил Фулвестрант Цетуксимаб Эмпэгфилграстим	Талазопариб Темозоламид Флутамид Энзалутамид Эрлотиниб

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Гемотрансфузии

Традиционным методом коррекции сниженного Hb и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритромассы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромассы 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). Переливания крови также могут ухудшать ответ на ХТ и ИТ за счет подавления активности NK-клеток, Т-лимфоцитов и макрофагов, а также усиления регуляторных Т-клеток. 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 № 1128Н от 20 октября 2020 г., 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. Эритропоэз-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 сим- птомной 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 противоопухолевой лекарственной терапии.

Несмотря на то, что применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67% по сравнению 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 (потенциальный риск должен быть тщательно взвешен в сравнении с преимуществами, которые может принести лечение ЭСП)
- Случаи развития эритроцитарной аплазии на фоне терапии любыми эритропоэтинами.

2.2.2. Препараты железа

2.2.2.1. Показания

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.

Применение препаратов железа вместе с ЭСП благоприятно влияет на гемопоэтический ответ (RR 1,17, 95% ДИ 1,09–1,26; P < 0,0001) снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях (RR 0,74 (95% ДИ 0,60–0,92); P = 0,007).

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. Введение препаратов железа возможно осуществлять в рамках госпитализации для проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

2.2.2.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к препаратам железа или их компонентам
- Анемия, не связанная с дефицитом железа
- Наличие признаков перегрузки железом или нарушение процесса утилизации железа
- Бактериемия
- Гепатит и цирроз печени в стадии декомпенсации.

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 окомпонентами обязательной премедикации к проведению терапии пеметрекседом, требуется 100% пациентам. Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию пеметрекседом, должны ежедневного 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 В12 (1000 мкг), далее — по одной инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина В12 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	150 МЕ/кг массы тела ×3 раза в неделю подкожно 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно	30000 МЕ × 1 раз в нед. 10000 МЕ × 3 раза в нед.	20000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в 3 недели
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина[2]	25–50% дозы			
Остановка в лечении	Безопасный целевой уровень Hb при лечении ЭСП составляет 120 г/л. 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]	• 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]	• В/в струйно 15 мг/кг железа в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; • В/в капельно 20 мг/кг в максималь ной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин. Суммарная курсовая доза в соответствии с определенной потребностью в железе	Нет
Железа [III] гидроксид декстран[1]	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин (4–6 ч).	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]	• 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 B12	1) Подкожно, при B12-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

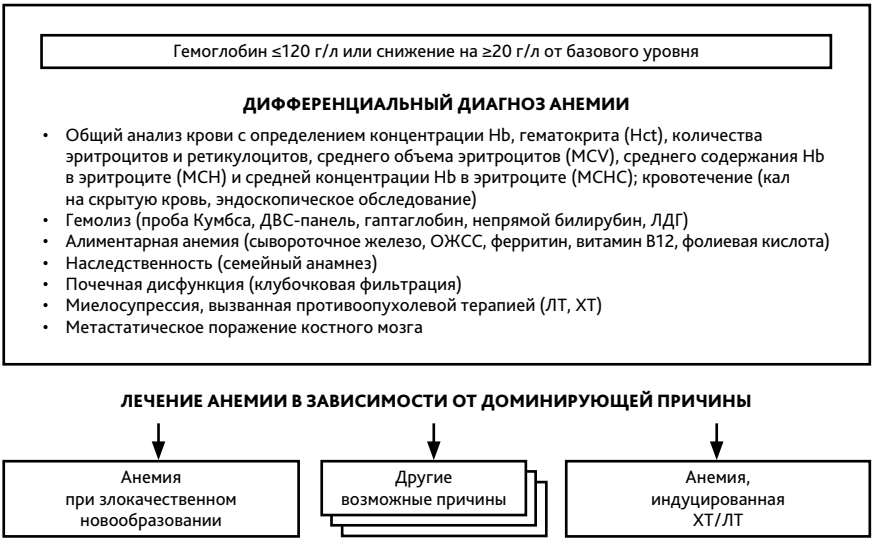


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией

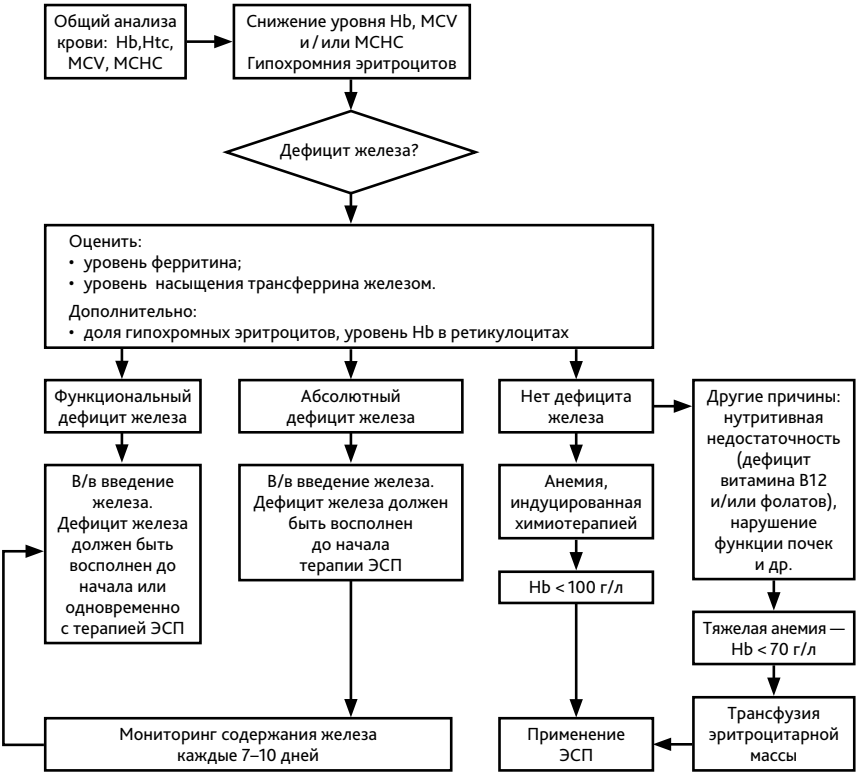


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных