



Российское общество онкомаммологов (ROOM)
www.breastcancersociety.ru

**Проект рекомендаций ROOM
по диагностике и лечению анемии
у онкологических больных**

**Латипова Д.Х., Проценко С.А.,
Семиглазова Т.Ю., Константинова М.М.**

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Проект рекомендаций ROOM по диагностике и лечению анемии у онкологических больных



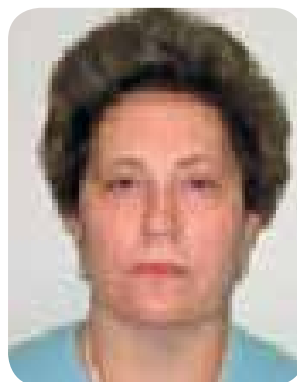
**Латипова Дилором
Хамидовна**
*Р.м.н., врач отделения
химиотерапии
и инновационных технологий
ФГБУ НИИ онкологии
им.Н.Н.Петрова. Член
Российского общества
онкомаммологов*



**Семиглазова Татьяна
Юрьевна**
*Старший научный сотрудник
отдела терапевтической
онкологии ФГБУ «НИИ онко-
логии им. Н.Н. Петрова»
Минздравсоцразвития, доцент
кафедры Северо-Западного
государственного медицинского
университета им. И.И. Мечни-
кова, врач высшей категории,
кандидат медицинских наук.
Член правления Российского
общества онкомаммологов*



**Проценко Светлана
Анатольевна**
*Ведущий научный сотрудник,
заведующий отделением,
врач-онколог, член Российского
общества онкомаммологов*



**Константинова Мария
Михайловна**
*доктор медицинских наук,
профессор, заместитель
директора по лечебной работе,
главный врач ФГБУ
«Институт хирургии имени
А.В. Вишневского».
Член Российского общества
онкомаммологов*

Совет Экспертов ROOM



Семиглазов Владимир Федорович
Академик РАЕН, Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. Президент **Российского общества онкомаммологов**



Высоцкая Ирина Викторовна
Профессор, кафедры онкологии ГБОУ ВПО 1МГМУ им. И.М.Сеченова. Член **Российского общества онкомаммологов**



Манихас Георгий Моисеевич
Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Вице-президент **Российского общества онкомаммологов**



Горбунова Вера Андреевна
Заведующая отделением химиотерапии ГУ Российский онкологический научный центр им. академика Н.Н. Блохина МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**



Палтуев Руслан Маликович
Старший научный сотрудник ФГБУ НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова. Исполнительный директор **Российского общества онкомаммологов**



Дашян Гарик Альбертович
Ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава, доктор медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**



Апанасевич Владимир Иосифович
Главный врач Санкт-Петербургского Государственного Учреждения Здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». Доктор медицинских наук. Заслуженный врач РФ. Зав. кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГМУ им. акад. И.П. Павлова. Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Приморского края



Демидов Сергей Михайлович
Доктор медицинских наук, заведующим кафедрой онкологии и медицинской радиологии. Член **Российского общества онкомаммологов**



Артамонова Елена Владимировна
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н.Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



Ермошchenkova Мария Владимировна
К.м.н, научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена. Член **Российского общества онкомаммологов**



Бесова Наталия Сергеевна
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ Российского онкологического центра им. Н. Н. Блохина МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



Зикирхаджаев Азиз Дильшодович
Доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**



Бжок Алла Александровна (Ученый секретарь ROOM)
Доктор медицинских наук, онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург. Ученый секретарь **Российского общества онкомаммологов**



Захарова Наталья Александровна
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии. Член **Российского общества онкомаммологов**



Владимиров Владимир Иванович
Доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**



Исмагилов Артур Халитович
Доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и хирургии КГМА, ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



Возный Эдуард Кузьмич
Заведующий отделением химиотерапии ГКБ №57, президент московского общества химиотерапевтов. Член **Российского общества онкомаммологов**



Константинова Мария Михайловна
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор.
Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Переводчикова Наталия Иннокентьевна**

Профессор, доктор медицинских наук – является ведущим научным сотрудником отделения химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический центр им. Н.Н. Блохина». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Криворотко Петр Владимирович**

доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Пожарисский Казимир Марианович**

Зав. лабораторией, профессор, доктор медицинских наук, академик РАЕН, член международной академии патологии. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Кудайбергенова Асель Галимовна**

К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической цитологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Портной Сергей Михайлович**

Ведущий научный сотрудник Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

**Лазарев Александр Федорович**

Главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет». Член **Российского общества онкомаммологов**

**Савёлов Никита Александрович**

К.м.н., ведущий специалист по ИГХ и ISH диагностике патологоанатомического отделения ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Летягин Виктор Павлович**

Профессор, главный научный сотрудник этого хирургическим отделением опухолей молочных желез. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Доктор медицинских наук, профессор. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздравсоцразвития, доцент кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач высшей категории, кандидат медицинских наук. Член правления **Российского общества онкомаммологов**

**Манихас Алексей Георгиевич**

Доктор медицинских наук, врач первой категории, хирург, онколог, заведующего 1 хирургическим (маммологическим) отделением СПб ГУЗ ГКОД. Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Слонимская Елена Михайловна**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН, профессор кафедры онкологии Сибирского Государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ. Член правления Томского регионального отделения **Российского общества онкомаммологов**

**Маслюкова Елизавета Александровна**

К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», врач-радиотерапевт. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ №62. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Орлова Рашида Вахидовна**

Доктора медицинских наук, профессор кафедры онкологии Медицинской Академии последипломного образования, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом клинической онкологии медицинского факультета СПбГУ, ведущий научный сотрудник ФГУ Российского научного центра радиологии и хирургических технологий. Член **Российского общества онкомаммологов**

**Топузов Эльдар Эскендерович**

доктора медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Член **Российского общества онкомаммологов**



Трофимова Оксана Петровна

Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. Член **Российского общества онкомаммологов**



Шатова Юлиана Сергеевна

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, отделение опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, Председатель регионального отделения **Российского общества онкомаммологов** Ростовской области



Хайленко Виктор Алексеевич

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета. Член **Российского общества онкомаммологов**



Шинкарев Сергей Алексеевич

Доктор медицинских наук. Член **Российского общества онкомаммологов**



Чагунава Олег Леонтьевич

Главный врач Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, кандидат медицинских наук, врач-хирург, онколог-маммолог. Член **Российского общества онкомаммологов**

Анемия – это патологическое состояние организма, обусловленное снижением уровня гемоглобина (Hb) ниже физиологической нормы ($<12\text{ г/дл}$) [33]. В соответствии с критериями Национального института рака (США) выделяют легкую (1-я степень, уровень Hb от 10 до 12 г/дл), среднетяжелую (2-я степень, Hb от 8 до 10 г/дл), тяжелую (3-я степень, Hb ниже 8 г/дл), угрожающую жизни (4-я степень, уровень гемоглобина $<6,5\text{ г/дл}$) анемию.

Анемия существенно снижает качество жизни и выживаемость больных злокачественными опухолями [6; 27; 12].

Этиология, патофизиология и классификация анемий

Развитие анемии у больных злокачественными новообразованиями имеет различный патогенез и причины, к которым можно отнести: дефицит железа (хроническая кровопотеря, например, при колоректальном раке; недостаточное поступление железа при нарушении питания, связанном с отсутствием аппетита или тошнотой/рвотой; снижение всасывания железа при анемии хронических заболеваний), подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, например, при гемобластозах; подавлением эритропоэза различными цитокинами), гемолиз. Важную роль в развитии анемии играют химиотерапия и лучевая терапия, которые оказывают прямое подавляющее действие на кроветворение [41; 3; 34; 10; 38; 2].

Дефицит железа.

Различают абсолютный и функциональный дефицит железа.

Для функционального дефицита железа характерен нормальный или высокий уровень ферритина ($\leq 800\text{ нг/мл}$) в сыворотке крови, насыщение трансферрина ($<20\%$), увеличение пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низкий уровень среднего объема эритроцитов ($\text{MCV} < 80\text{ фл}$) и содержания гемоглобина в эритроците ($\text{MCH} < 27\text{ пг}$). Функциональный дефицит железа часто выявляют у пациентов, получавших эритропоэтины для стимуляции эритропоэза.

Абсолютный дефицит железа развивается при недостаточном поступлении железа с пищей и/или недостаточной его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также при повышенной потребности организма в железе (например выполненное хирургическое вмешательство, желудочно-кишечное кровотечение и др.) [11].

В соответствии с преобладающим механизмом развития, кроме железodefицитной анемии, выделяют [1]: сидероахрестические (железонасыщенные), железоперераспределительные, B12 – дефицитные и фолиеводефицитные, гемолитические, анемии при недостаточной функции костного мозга, анемии при

уменьшении объема циркулирующей крови и анемии со смешанным механизмом развития.

Существует классификация, основанная на значении среднего объема эритроцитов (MCV).

Выделяют следующие типы анемии:

- микроцитарная ($<80\text{ фл}$), причиной которой является дефицит железа и анемия хронических заболеваний;
- макроцитарная ($>100\text{ фл}$), обусловленная дефицитом витамина B₁₂ или фолиевой кислоты;
- нормоцитарная ($80\text{–}100\text{ фл}$), которая развивается при кровопотере, гемолизе, недостаточной функции костного мозга, хронических заболеваниях и почечной недостаточности.

Диагностика

Основой диагностики этиологии анемии является тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента. При сборе анамнеза необходим активный опрос пациента на наличие и длительность симптомов анемии, наследственных заболеваний крови, предшествующую и получаемую в настоящее время лекарственную терапию (лекарственные препараты, режим, количество курсов, побочные эффекты), включая терапию сопутствующей патологии.

При осмотре следует обратить особое внимание на состояние кожи, волос, ногтей, склер, видимых слизистых оболочек, основных функциональных показателей (артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания, температуру тела), неврологическую симптоматику.

При выполнении клинического анализа крови определяют число эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит. При наличии показаний – исследование костного мозга.

С целью дифференциальной диагностики рассчитывают ретикулоцитарный индекс (РИ) по формуле:

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

где Ht – гематокрит, 45 % – нормальное значение гематокрита.

В норме ретикулоцитарный индекс составляет 1,0–2,0. Меньшее значение индекса свидетельствует о снижении функции образования эритроцитов, что может быть следствием дефицита железа, витамина B12 или фолиевой кислоты, аплазии или дисфункции костного мозга, в том числе обусловленной химиотерапией. Высокий ретикулоцитарный индекс соответствует нормальному или повышенному эритропоэзу в костном мозге, что характерно для кровопотери или гемолитической анемии.

Необходимо так же оценить показатели обмена железа: содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повы-

шение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом, содержание фолатов крови и витамина В12.

Для исключения гемолиза, кроме пробы Кумбса, необходимо определение панели свертываемости крови, уровня гаптоглобина, непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы. Пробу Кумбса, также, следует выполнять у больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе.

Выполнение пробы на скрытую кровь в кале и эндоскопического исследования позволяет исключить скрытое кровотечение.

Определение клиренса креатинина необходимо для оценки отсутствия или наличия, и степени почечной недостаточности, которая может являться причиной анемии, вследствие недостаточной выработки эритропоэтина.

Определение эндогенного эритропоэтина, как предиктивного фактора ответа на терапию, важно у больных миелодисплазией.

Биопсия костного мозга с определением наличия сидеробластов выполняется для диагностики сидерохрестических (железонасыщенных) анемий.

Клиническая картина анемии складывается из нескольких синдромов. У всех больных отмечаются проявления гипоксии, симптомы тканевого дефицита. Возможно развитие функциональных нарушений, симптомов полинейропатии [7].

Проявления и выраженность анемического синдрома зависят не только от уровня гемоглобина крови, но и от скорости снижения его концентрации [15].

Лечение

В лечении анемии условно можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический.

К патогенетическому варианту можно отнести устранение причин анемии, в т.ч. эффективное противоопухолевое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железа, фолиевой кислоты, витамина В12) и алиментарных нарушений. Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита эндогенного эритропоэтина — прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном в почках.

Пример симптоматического лечения — трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Гемотрансфузии.

Проведение гемотрансфузий показано при значительном снижении гемоглобина (менее 80 г/л). Основное преимущество трансфузии аллогенной эритроцитарной массы перед другими методами лечения анемии — быстрое повышение уровня гемоглобина

и гематокрита. Введение одной единицы эритроцитарной массы (300 мл) повышает уровень гемоглобина в среднем на 1 г/дл или гематокрита на 3 % [9;36; 43].

При необходимости гемотрансфузии нельзя ориентироваться только на определенный пороговый уровень гемоглобина.

Американские эксперты (National Comprehensive Cancer Network) в рекомендациях 2016 г. [37] предлагают выделять 3 категории пациентов злокачественными новообразованиями с анемией:

- бессимптомная анемия, не сопровождающаяся серьезными сопутствующими заболеваниями: трансфузия эритроцитарной массы не требуется, однако пациенты должны оставаться под наблюдением;

- бессимптомная анемия, в сочетании с серьезными сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких, цереброваскулярная болезнь) или ассоциирующаяся с высоким риском (прогрессирующее снижение уровня гемоглобина после интенсивной химиотерапии или лучевой терапии): решение о гемотрансфузии принимают индивидуально с учетом степени снижения уровня гемоглобина, тяжести сопутствующих заболеваний, риска дальнейшего нарастания анемии или нарушения гемодинамики и т.п.; цель терапии — достижение целевого уровня гемоглобина 7–9 г/дл.

- анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами (стойкая тахикардия, одышка, боль в груди, головокружение, обмороки, выраженная утомляемость), которые ограничивают трудоспособность или повседневную активность: показаны трансфузии эритроцитарной массы с целью купирования симптомов и достижения целевого уровня гемоглобина в пределах 8–10 г/дл. [23].

Трансфузия эритроцитарной массы может сопровождаться развитием осложнений различного характера:

- острые иммунные (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические и гемотрансфузионное острое поражение легких);

- острые не иммунные (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия);

- отсроченные иммунные (гемолитические, болезнь «трансплантат против хозяина», посттрансфузионная пурпура) и неиммунные (гемосидероз) [7;44].

Существует риск инфекционных осложнений и развития таких заболеваний, как вирусные гепатиты, ВИЧ и др. [32].

Таким образом, гемотрансфузии быстро повышают уровень гемоглобина, но не устраняют основную причину анемии и не целесообразны для лечения хронической анемии у больных злокачественными новообразованиями [10].

ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции гемоглобина. Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации №6 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении гемоглобина менее 7–8/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 5 % и менее [13].

Эритропоэтины.

Стимуляторы эритропоэза являются альтернативным методом лечения анемии, связанной с проведением химиотерапии и анемии хронических заболеваний, направленным на снижение потребности гемотрансфузий. К стимуляторам эритропоэза относят эритропоэтин альфа и бета и препараты пролонгированного действия — дарбэпоэтин альфа и метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета (активатор рецепторов эритропоэтина) [8].

Эффективность эритропоэтинов изучена, начиная с 1993 г., более чем в 80 контролируемых клинических исследованиях, и при проведении многочисленных мета-анализов [21].

J. Bohlus и соавт. [22] провели систематизированный обзор и мета-анализ 57 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность различных эритропоэтинов в сочетании с трансфузиями эритроцитной массы или только гемотрансфузий в профилактике и лечении анемии у 9353 больных злокачественными новообразованиями.

Использование эритропоэтина или дарбэпоэтина альфа привело к значительному — на 36 % снижению относительного риска трансфузий эритроцитной массы (относительный риск 0,64; 95 % доверительный интервал 0,60–0,68) и улучшению гематологического ответа (относительный риск 3,43; 95 % доверительный интервал 3,07–3,84).

Однако, в исследованиях установлены и возможные нежелательные эффекты эритропоэтинов, в частности увеличение риска тромбоэмболических осложнений. в 1,67 раза (95 % ДИ 1,35–2,06). Сходные данные увеличение риска тромбоэмболических осложнений в 1,48–1,69 раза приводят и другие авторы [19;42;35;25].

Спорный и сложный вопрос — влияние эритропоэтинов на выживаемость больных злокачественными новообразованиями. В 2007 г. Администрацией США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) на основании результатов нескольких рандомизированных исследований рекомендовано внести в инструкции по применению эритропоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа предостережение, о том, что лечение стимуляторами эритропоэза ассоциировано со снижением общей выживаемости и/или локальным контролем опухоли у пациентов с распространенным

раком молочной железы, шейки матки, опухолями головы и шеи, немелкоклеточным раком легких и лимфомами [37; 4]. Увеличение риска смерти у больных злокачественными новообразованиями при терапии стимуляторами эритропоэза подтверждено в нескольких мета-анализах данных, полученных при проведении более 50 рандомизированных контролируемых клинических исследований: относительный риск смерти составил от 1,10 до 1,17, т.е. увеличился на 10–17 % [19;42; 20]. В то же время H. Ludwig и соавт. [35] и J. Glaspy и соавт. [25] не подтвердили влияния эритропоэтинов ни на выживаемость больных, ни на время прогрессирования опухоли.

Эксперты FDA считают возможным применение стимуляторов эритропоэза только для лечения анемии, обусловленной использованием цитостатиков. После завершения курса химиотерапии эритропоэтины следует отменить [24]. Поскольку полагают, что стимуляторы эритропоэза могут стимулировать рост опухоли, их назначение нецелесообразно в тех случаях, когда ожидаемым результатом химиотерапии является излечение больного. Однако эритропоэтины могут применяться у пациентов, которым проводится паллиативная химиотерапия [37; 40].

Практические рекомендации при лечении стимуляторами эритропоэза приведены ниже [40; 6].

Препараты железа, пероральные и внутривенные.

Восполнение железа у больных злокачественными новообразованиями, получающими химиотерапию, зависит от вида железодефицитной анемии: абсолютной или функциональной. Если причиной анемии является абсолютный дефицит железа лечение целесообразно начинать с препаратов железа, при функциональном дефиците железа препараты железа целесообразно сочетать со стимуляторами эритропоэза. Если уровень ферритина превышает 300нг/мл, а степень насыщения трансферрина — 20 % и более, то введение препаратов железа не требуется [37].

В настоящее время существует достаточное число препаратов железа, которые можно назначать как внутрь, так и внутривенно.

Выделяют препараты солей железа, которые содержат двухвалентное железо (сульфат, глюконатом, хлорид, фумарат, глицин сульфат), и комплексные соединения содержащие трехвалентное железо (полимальтозные и белковосукцинатные комплексы).

Поскольку при пероральном приеме любых препаратов, лишь 23 % — 30 % попадает в системный кровоток, биодоступность препаратов железа увеличивается в сочетании с аскорбиновой и фолиевой кислотой, витамином B12. [7].

Внутривенное введение препаратов железа — метод выбора в ситуациях, когда необходимо добиться быстрого восполнения дефицита железа и увеличения

уровня гемоглобина (например, при анемии, вызванной химиотерапией), а также при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания, анорексии или тошноты/рвоты, которые не позволяют принимать препараты железа внутрь. Кроме того, внутривенное введение железа считают более эффективным при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз.

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что внутривенное введение препаратов железа приводит к увеличению частоты ответа на эритропоэтины до 73 % [29; 30].

В настоящее время наиболее часто применяют сферические железоуглеродные комплексы. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Использование внутривенного пути введения препаратов железа может ассоциироваться со снижением затрат на эритропоэтины [39; 28, 17; 14].

Один из основных доводов против внутривенного введения препаратов железа — риск развития анафилактических и аллергических реакций. Однако при анализе спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, зарегистрированных в Европе и США в 2003–2009 гг., было показано, что серьезные аллергические реакции при внутривенном введении препаратов железа развиваются редко и в основном отмечаются при применении препаратов, содержащих декстран [18;6].

Внутримышечный путь введения препаратов железа не обладает преимуществом перед пероральным или внутривенным. [26; 16].

При проведении терапии препаратами железа необходимо учитывать и их взаимодействие с рядом цитостатиков, в частности антрациклинами и препаратами платины. В дни введения противоопухолевых препаратов из перечисленных выше групп целесообразно избегать введения препаратов железа [5].

Для анемий, связанных с дефицитом витамина B12 или фолиевой кислоты, патогенетической терапией является восполнение дефицита.

При не выраженных симптомах B12-дефицитной анемии достаточной терапией является внутримышечное введение витамина B12 (цианкобаламин) 100–200 мкг, ежедневно, в течение 1 недели с последующим переходом на введение препарата через день до достижения полной гематологической ремиссии (нормализации кроветворения и купирования анемии).

В тяжелых случаях, при снижении числа эритроцитов менее $1 \times 10^{12}/л$, неврологической симптоматики, терапию цианкобаламином в дозе от 300 до 1000 мкг проводят в течение 2 недель с последующим продолжением лечения в поддерживающем режиме до достижения стойкой ремиссии.

При анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты проводят лечение препаратами фолиевой кислоты в дозе 3 мг/сут, ежедневно, внутрь, в течение 1 месяца.

Применение препаратов железа противопоказано при развитии сидероахрестической или железоперераспределительной анемии. Кроме лечения основного патологического процесса, в случаях перегрузки железом рекомендуется назначение дефероксамина — препарата, образующего стабильный комплекс с трёхвалентным железом.

При развитии гемолитических анемий, с учетом иммунного механизма их развития, показано применение глюкокортикоидов. При неэффективности глюкокортикоидов используют иммунодепрессанты или спленэктомия. Для лечения данного состояния также используют антигормоны (даназол), моноклональные антитела к лимфоцитам (ритуксимаб, алемтумумаб), иммуноглобулины [31].

РЕЗЮМЕ

Градация степени анемии по СТСАЕ 4.0

1. 1 степень (легкая) — уровень гемоглобина от нормальных значений до 10 г/дл)
2. 2 степень (среднетяжелая) — уровень гемоглобина от 10 до 8 г/дл
3. 3 степень (тяжелая) — уровень гемоглобина от 8 до 6,5 г/дл
4. 4 степень (угрожающая жизни)
5. 5 степень (смерть)

Этиология

1. дефицит железа (хроническая кровопотеря; недостаточное поступление железа при нарушении питания; снижение всасывания железа; гиперпродукция пептида гепсидина)
2. подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками; патология эритропоэза при других заболеваниях и состояниях)
3. гемолиз

Типы анемий:

1. Железодефицитные (абсолютный и функциональный дефицит железа) (Табл. 1)
2. Сидероахрестические (железонасыщенные)
3. Железоперераспределительные
4. B12 — дефицитные и фолиеводефицитные
5. Гемолитические
6. Анемии при костно — мозговой недостаточности
7. Анемии при уменьшении объема циркулирующей крови
8. Анемии со смешанным механизмом развития.

Таблица 1. Критерии абсолютного и функционального дефицита железа

Показатель	Норма	Дефицит железа	
		абсолютный	функциональный
Ферритин сыворотки, нг/мл	Муж.- 30–300 Жен.-30-100	<30	>30
Степень насыщения трансферрина, %	20–45	<15	>20
Гемоглобин, г/дл	≥12	<12	≥12

Классификация анемий, в зависимости от среднего объема эритроцитов (MCV).

- микроцитарная (<80 fL), причина -дефицит железа и анемия хронических заболеваний
- макроцитарная (>100 fL), причина -дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты
- нормоцитарная (80–100 fL), причина- кровопотеря, гемолиз, недостаточность костного мозга, хронические заболевания и почечная недостаточность

Диагностика

1. Жалобы, анамнез, клинический осмотр с оценкой жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД).
 2. Клинический анализ крови с подсчетом числа ретикулоцитов и определением гематокрита. Расчет ретикулоцитарного индекса (по формуле).
 3. Оценка биохимических показателей:
 - функции почек с определением клиренса креатинина (исключение почечной недостаточности);
 - функции печени с оценкой показателей обмена железа (уровень сывороточного ферритина с учетом поправки на содержание С-реактивного белка — для исключения повышения ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ) и содержание фолатов крови и витамина В12;
 - проба Кумбса и определение панели свертываемости крови, уровня гаптоглобина, прямого билирубина и лактатдегидрогеназы — для исключения гемолиза;
- Выполнение пробы Кумбса так же целесообразно у пациентов с лимфопролиферативными (хронический лимфолейкоз, неходжкинская лимфома) и аутоиммунными заболеваниями в анамнезе.*
4. Проба на скрытую кровь в кале.
 5. Эндоскопическое исследование (ЭФГДС, колоноскопия, ректороманоскопия) для исклю-

чения скрытого кровотечения.

6. Определение эндогенного эритропоэтина (предиктивный фактор ответа на терапию) при миелодисплазии.
7. Биопсия костного мозга с определением наличия сидеробластов (диагностика сидероахрестических (железонасыщенных) анемий).

Лечение:**Переливание крови и ее компонентов.****ВАЖНО:**

На проведение каждой операции по переливанию крови и ее компонентов необходимо получить согласие пациента!

Каждая операция переливания крови и ее компонентов в медицинской карте амбулаторного или стационарного больного должна быть оформлена отдельным протоколом (требования см. Приказ МЗ РФ)

Эритропоэтины.

1. При повышении концентрации гемоглобина на 1г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения эритропоэтинов, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50 %.
2. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения эритропоэтинов, вводимая доза должна быть увеличена. Если после 4-х недель применения эритропоэтинов уровень гемоглобина повышается не менее чем на 1г/дл, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50 %.
3. В случае эффективного лечения эритропоэтинов, их применение должно быть прекращено через 4-е недели после прекращения химиотерапии.
4. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1г/дл по сравнению с исходным уровнем, после 8–9 недель применения, терапия с применением эритропоэтинов считается неэффективной и должна быть прекращена.
5. Если прирост гемоглобина превышает 2г/дл за 4-е недели или уровень гемоглобина превышает 12 г/дл, вводимая доза должна быть редуцирована на 25–50 %.
6. Если уровень гемоглобина превысил 13г/дл, введение эритропоэтинов необходимо прекратить, дождаться снижения уровня гемоглобина ниже 12г/дл, после чего следует возобновить введение эритропоэтинов в дозе, сниженной на 25 % по сравнению с предыдущей.
7. Концентрация гемоглобина не должна превышать 12г/дл на фоне лечения эритропоэтинов.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы эритропоэтинов и их модификация у больных злокачественными опухолями.

	Эритропоэтин альфа	Эритропоэтин бета	Эритропоэтин тета	Дарбепоэтин альфа
Рекомендуемая начальная доза, подкожно (п\к)	150 МЕ/кг, п\к, 3 р./нед. 40 000 МЕ, п\к, 1 р./нед	30 000 МЕ, п\к, 1 р./нед.	20 000 МЕ, п/к, 1р./нед.	2,25 мкг/кг, п\к, 1 раз/нед; 500 мкг, п\к, 1раз/нед
После достижения целевого уровня Нв*	Снижение дозы на 25 % – 50 %			
Отмена (при эффективности)	гемоглобин более 130 г/л – остановка до уровня менее 120 г/л			
Отмена терапии (при неэффективности)	при отсутствии эффекта в течении 8 недель			

* Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.

Препараты железа.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы и кратность назначения препаратов железа при внутривенном пути введения

Препарат (МНН)	Железа III гидроксид декстран
Способ применения	Внутривенная инъекция 100–200 мг – 2 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина Внутривенная капельная инфузия 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимо суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов Минимальное время введения – 4–6 часов Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони1
Необходимость введения тест-дозы	Да
	25 мг или 2,5 мл вводится медленно в/в инъекцией в течение 1–2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 5 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата
Препарат (МНН)	Железа III гидроксид сахарозный комплекс
	Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата
Способ применения	Струйное введение – 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение – 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа Минимальное время введения – 3,5 часа Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони1
Необходимость введения тест-дозы	Да
	В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение – 1-2минуты (ожидание 15 мин, при отсутствии нежелательных явлений возможно полное введение дозы с рекомендованно скоростью)

Препарат (МНН)	Железа карбоксимальтозат
	Внутривенно струйно или капельно
Способ применения	Струйное введение – 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение – 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа Минимальное время введения – 15 минут Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹
Необходимость введения тест-дозы	Нет

¹**Формула Ганзони:** Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] x (целевой Hb* – текущий Hb) [г/дл] ** x 2,4*** + содержание депонированного железа [мг] ****

* Целевой уровень Hb у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл

Целевой уровень Hb у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.

** Для перевода Hb [ммоль] в Hb [г/дл] необходимо умножить Hb [ммоль] на коэффициент 1,61 145.

*** Коэффициент 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000;

0,0034: содержание железа в гемоглобине ≈ 0,34 %;

0,07: масса крови ≈ 7 % массы тела;

10 000: коэффициент 1 г/дл = 10 000 мг/л.

**** Депо железа у человека с массой тела < 35 кг = 15 мг/кг массы тела.

Депо железа у человека с массой тела ≥ 35 кг = 500 мг.

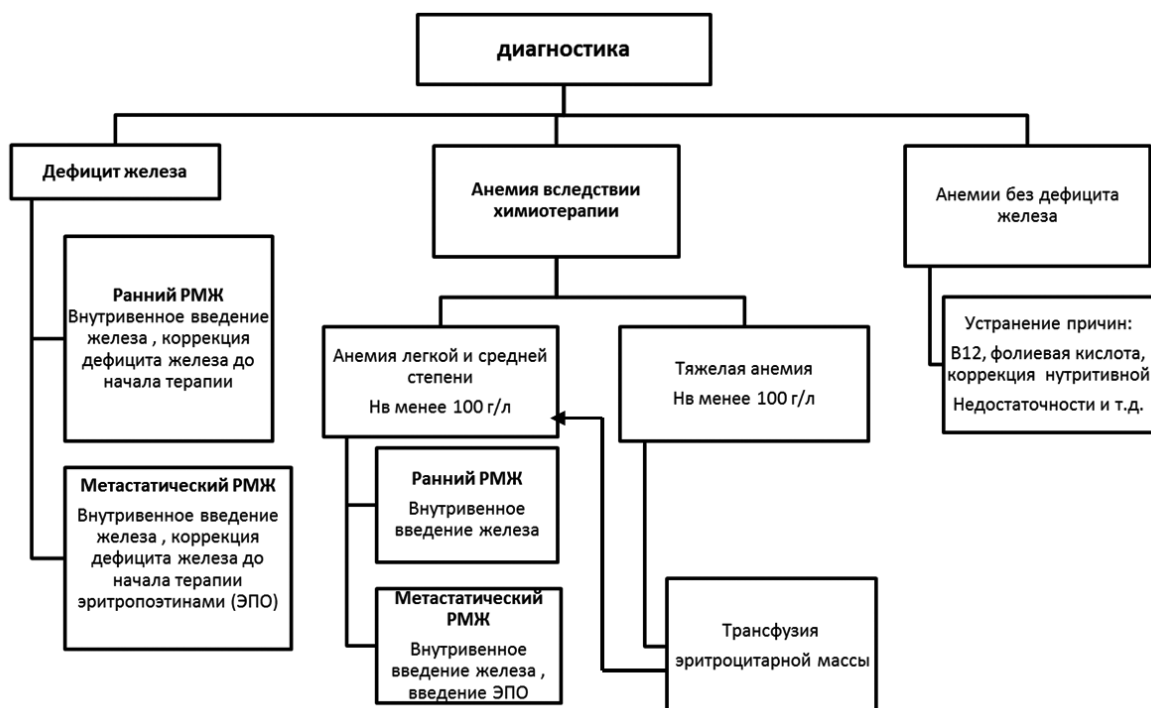


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у больных раком молочной железы.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Русский медицинский журнал. — 2004. — т. 11. — № 8. — С. 427–433.
2. Дворецкий Л.И. Железодефицитная анемия в практике терапевта. //Русский медицинский журнал. —2009—23-С. 1517–21
3. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. —2008. -№ 87 (1). -С. 67–74.
4. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Козловская Л.В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. //Клиническая нефрология. — 2010—6- С. 7–18
5. Моисеев С.В. Железа карбоксимальто-зат (Феринжент®) — новый препарат для лечения железодефицитной анемии.// Клиническая фармакология и терапия. — 2012—21 (12) — С. 2—7
6. Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях.// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» № 1—2012-С. 77—82
7. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных.// Практическая онкология- 2009-Т. 10, № 3-С. 131—140
8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантными человеческим эритропоэтином.// Современная онкология. -2002; — 4- С. 50—54
9. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.В. с соавт. Гемотрансфузионные реакции и осложнения // Трансфузиология в реаниматологии —2003. — № 7. — С. 333—610
10. Сельчук В.Ю. Абрамов М.Е. Лодыгина К.С. Внутривенные препараты железа для лечения анемии у онкологических больных с солидными опухолями// «РМЖ» — № 2 от 29.11.2013- С 52
11. Снеговой А.В. Роль препаратов железа в лечении анемии у онкологических больных//Злокачественные опухоли — 2013-№ 2 (6) — С. 81—85
12. Снеговой А.В., Аapro M., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. — 2015. — № 4, спецвыпуск. — С. 316—326.
13. Снеговой А. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных.// Практические рекомендации RUSSCO. -Версия 2015- С. 316—326
14. Aapro M., Osterborg A., Gasco P., Ludwig H., Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i. v. iron. Ann. Oncol. 2012. doi:10.1093/annonc/mds112
15. Anand IS, Chandrashckhar Y, Perrari R. Pathogenesis of edema in chronic anemia: studies of body water, sodium, renal function, haemodynamics and plasma hormones. Br Heart J 1993;70:357–62.
16. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. Lancet. 2007; 369: 1502–4
17. Auerbach M., Ballard H., Trout J., McIlwain M., Ackerman A., Bahrain H. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J. Clin. Oncol. 2004; 22 (7): 1301–7
18. Bailie G., Horl W., Verhof J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. Drug Res. 2011; 61: 267–75
19. Bennett C., Silver S., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. J.A. M. A. 2008; 299: 914–24.
20. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1532–42.
21. Bohlius J., Tonia T., Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. Acta Haematol. 2011; 125: 55–67
22. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98: 708–14
23. Dangsuwan P., Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 116 (3). P. 522–525.
24. Food and Drug Administration. Epoetin alfa label. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103234Orig1s52661bl.pdf.
25. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., Henry D., Rao S., Bowers P. et al. Erythropoiesisstimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br.J. Cancer. 2010; 102: 301–15.
26. Grasso P. Sarcoma after intramuscular iron injection. Br.Med. J. 1973; 2: 667
27. H. Ludwig, S. Van Belle, P. Barrett-Lee, 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, 40 (2004), pp. 2293–2306
28. Hedenus M., Nasman P., Liwing J. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving chemotherapy. J. Clin. Pharm. Ther. 2008; 33: 365–74.
29. HedenusM., Birgegard G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. Med. Oncol. 2009; 26 (1): 105–15
30. Henry D., Auerbach M., Tchekmedyand S., Laufmane L. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist. 2007; 12 (2): 231–42
31. Hoffman P.C. Immune hemolytic anemia — selected topics // Hematology. Am.Soc. Hematol.Educ.Program. — 2006. — P. 13—18
32. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. P. 2377–2381.
33. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. Am.J. Med. 2004; 116 (suppl. 7A): 11S–26S.
34. Krause A., Neitz S., Magert H. et al. LEAP-1, a novel highly disul-de-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Letters. 2000; 480: 147–50.
35. Ludwig H., Crawford J., Osterborg A., Vansteenkiste J., Henry D.H., Fleishman A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebocontrolled trials of darbepoetin

- alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2838–47.
36. Miller Y., Bachowski G., Benjamin R. et al. Practice Guidelines for Blood Transfusion: A compilation from recent peer-reviewed literature. 2-nd ed. American National Red Cross; 2007.
 37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced Anemia. Version 2.2016. www.NCCN.org.
 38. Park C.H., Valore E.V., Waring A. J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 7806–10
 39. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012; 138 (2): 179–87
 40. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (suppl. 5): v244–7
 41. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols // *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Feb 1;64 (3 Suppl 2):S5–13; quiz S28–30.
 42. Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T., Manns B., Reaume M.N., Lloyd A. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a metaanalysis. *Can. Med. Assoc. J.* 2009; 180: E62–71.
 43. Wiesen A., Hospenthal D., Byrd J., Glass K.L., Howard R.S., Diehl L.F. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 278–30.
 44. Williamson L.M., Lowe S., Love M. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative // *BMJ.* 1999. Vol. 319 (7201). P. 16–19.