



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XX №1 2024

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XX № 1 2024

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор
Заслуженный деятель науки РФ
Доктор медицинских наук
профессор
С.С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2024

Редакционная коллегия:

С. С. Бессмельцев (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;

А. Н. Богданов, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. Н. Бубнова, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Т. В. Глазанова (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

С. В. Грицаев, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

И. Л. Давыдкин, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;

Н. М. Калинина, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Л. П. Папаян, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Р. М. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);

Н. А. Романенко, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

О. А. Рукавицын, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;

В. Н. Чеботкевич, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург.

Редакционный совет:

К. Т. Бобоев, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)

В. И. Мазуров, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;

И. В. Поддубная, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Т. И. Поспелова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;

А. Г. Румянцев, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

Е. Н. Паровичникова, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук, доцент

Е. Р. Шилова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303)

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *М.В. Келер*

Компьютерная верстка *М.В. Келер*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 00.02.2024 г. Дата выхода 00.02.2024 г. Формат бумаги 60 × 90 ¹/₈.

18 +

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ .

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бессмельцев С.С.

АНЕМИЯ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ4

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Кострома И.И., Глазанова Т.В., Грицаев С.В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЛЕЙКОЦИТОВ (HLA) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ПОКАЗАНИЯМИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК34

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Романенко Н.А.

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (*Обзор литературы*)39

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Шилова Е.Р.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (ЛЕКЦИЯ)52

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

Bessmeltsev S.S.

ANEMIA IN HEMATOLOGICAL AND SOLID TUMORS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, CORRECTION METHODS4

ORIGINAL ARTICLES

Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Kostroma I.I., Glazanova T.V., Gritsaev S.V.

INCIDENCE OF ANTIBODIES TO HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS (HLA) IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA WITH INDICATIONS FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION34

LITERATURE REVIEW

Romanenko N.A.

IRON-DEFICIENCY ANEMIA (*Review*)39

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Shilova E.R.

APLASTIC ANEMIA52

Бессмельцев С.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

АНЕМИЯ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

Резюме.

Анемия у пациентов со злокачественными опухолями – частая патология, которая оказывает заметное негативное влияние на качество жизни и общий прогноз. Патогенез анемии сложный и многофакторный, зависит от типа и стадии злокачественного новообразования, статуса питания, функции почек, возраста и пола, цитостатика, дозы и схемы введения химиотерапевтического препарата, при этом зачастую основным и потенциально поддающимся терапии фактором развития анемии является дефицит железа. У пациентов онкологического профиля он может быть вызван целым рядом сопутствующих механизмов, включая кровотечение (например, при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта или после хирургического вмешательства), недостаточного питания, приема лекарственных средств и секвестрации железа в макрофагах, вызванной воздействием гепсидина, с последующим железодефицитным эритропозом. В статье представлен обзор литературы по механизмам развития анемии у больных онкогематологическими заболеваниями. Приведена классификация хронической анемии и методы ее коррекции. Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни, а также отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни онкологических больных, поскольку гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоции-

роваться с резистентностью к химиотерапии, лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и неоангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста. В случае развития симптомной анемии с целью быстрого увеличения уровня гемоглобина применяется переливание эритроцитарной массы. Однако большое число рисков ограничивает широкое применение гемотрансфузий. Препаратами, которые позволяют снизить потребность в гемотрансфузиях, являются эритропозстимулирующие препараты. В статье подробно описаны механизмы действия, показания и побочные эффекты препаратов рекомбинантного эритропоетина (рЭПО). Представлен анализ эффективности препаратов рЭПО, используемых для терапии анемии у больных различными видами онкологических заболеваний. Приведены рекомендации ASCO/ASH, ESMO, RUSSCO по применению препаратов рЭПО у различных категорий больных. Эритропоетины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Использование эритропоетинов позволяет значительно улучшить качество жизни онкологических больных, не снижая эффективности проводимой химиотерапии.

Ключевые слова: анемия, эритропоетины, гемоглобин, эпоэтин-альфа, дарбэпоэтин альфа, эпоэтин-бета, химиотерапия, общая выживаемость, качество жизни.

Bessmeltsev S.S.

Russian research Institute of Hematology and Transfusiology

ANEMIA IN HEMATOLOGICAL AND SOLID TUMORS: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, CORRECTION METHODS

Abstract.

Anemia in patients with malignancies is a common disorder that has a markedly negative impact on quality of life and overall prognosis. The pathogenesis of anemia is complex and multifactorial, depending on the type and stage of malignancy, nutritional status, renal function, age and gender, cytostatic drug, dose, and chemotherapeutic regimen, with iron deficiency often being the main and potentially treatable factor for anemia. In cancer patients, it can be caused by various concomitant mechanisms, including bleeding (e.g., in malignant gastrointestinal tumors or after surgery), malnutrition, medication, and hepcidin-induced iron

sequestration in macrophages, with subsequent iron-deficient erythropoiesis. The article presents a literature review on the mechanisms of anemia in patients with hematologic malignancies and a classification of chronic anemia and methods of its correction. The need for anemia treatment is determined by its negative impact on quality of life, as well as a negative prognostic impact on the life expectancy of cancer patients, because hypoxia of tumor tissue can be associated with resistance to chemo- and radiation therapy, the stimulation of genetic mutations and neoangiogenesis, which make it difficult to control of tumor growth. A transfusion of erythrocyte mass is used to rapidly increase the hemoglobin level in

case of development of a symptomatic anemia. However, a large range of risks limit the wide use of blood transfusions. Erythropoiesis-stimulating preparats are the drugs that reduce the need for blood transfusions. It describes in detail the mechanism of action, indications and side effects of rembinant erythropoietin (rEPO). The analysis of rEPO efficacy is shown in anemia treatment in patients with various types of cancer. It presents the recommendations of ASCO/ASH, ESMO, RUSSCO for the use of rEPO in various patients categories.

Анемия определяется как уменьшение количества циркулирующих эритроцитов в периферической крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребности тканей в кислороде, снижение концентрации гемоглобина (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения или уменьшение общего объема эритроцитов (гематокрита) [1,2]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) от анемии разной степени выраженности страдает около 1,8 млрд. человек на Земле. Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа (около 90% всех анемий), реже анемии хронических заболеваний, причинами которых могут быть инфекционные и неинфекционные заболевания. Речь идет об анемии злокачественных новообразований (АЗН) – это один из вариантов анемии хронических заболеваний, в основе развития которой лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза [1,3].

Частота и степень тяжести АЗН зависят от типа опухолевого процесса, стадии и длительности заболевания, характера лечения (химиотерапия (ХТ), особенно высокодозовая и платиносодержащая, лучевая терапия (ЛТ), комбинированная терапия). К факторам, способствующим развитию АЗН, относят также низкий исходный уровень гемоглобина (Hb), женский пол, рефрактерность болезни к ХТ. Многочисленные исследования последних лет показали, что анемия является одним из частых осложнений онкологических заболеваний (солидные опухоли, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкозы, множественная миелома). Частота анемии при первичной диагностике заболеваний онкологического и онкогематологического профиля варьирует и возрастает на фоне проведения специфической терапии, особенно при использовании высокодозовой ХТ и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Так, в проспективном эпидемиологическом исследовании с участием около 15 000 пациентов с диагнозом солидных или гематологических опухолей в период с 2001 по 2002 г., анемия (уровень гемоглобина – Hb < 120 г/л) выявлялась у 39% на момент

Treatment with erythropoietins provides a smooth and prolonged rise in the hemoglobin level, the release of fully functional red blood cells into the blood. The use of erythropoietins can significantly improve the quality of life of cancer patients without reducing the effectiveness of chemotherapy.

Keywords: anemia, erythropoietins, hemoglobin, epoetin alfa, darbepoetin alfa, epoetin beta, chemotherapy, overall survival, quality of life.

включения в исследование, а в течение 6 мес. последующего наблюдения ее общая распространенность увеличилась до 67% [4].

Снижение содержания гемоглобина крови отрицательно влияет на состояние больных. Симптоматика анемии вызвана гипоксией периферических тканей, она включает общую слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, боль в грудной клетке, головную боль, тахикардию, аритмии, снижение умственной и физической активности, а также подавленность. Многообразные симптомы анемии приводят к депрессии, потере трудоспособности, дезадаптации в семейной и общественной жизни, снижению качества жизни (КЖ). Значение умеренного анемического синдрома часто недооценивают. Однако именно он нередко становится причиной неудовлетворительного КЖ пациента. Следует отметить, что снижение качества жизни становится особенно заметным при снижении уровня Hb до 115–100 г/л, что обычно рассматривается как легкая анемия и большинством врачей не воспринимается как значимая проблема. Нередко симптомы, связанные с анемией, являются самым первым тревожным признаком скрытого новообразования, как это часто бывает у пациентов, страдающих раком толстой кишки.

Дистрофия миокарда и других органов как следствие длительно существующего даже умеренного анемического синдрома может вносить свой вклад в развитие сердечной недостаточности или в неспособность пациента перенести инфекционные осложнения, возникшие в период миелодепрессии или цитопении после химиотерапии [5-7]. С помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и общей выживаемостью при многих типах опухолей.

Встречаемость анемии при гематологических опухолях различна и колеблется в зависимости от нозологической формы и фазы заболевания [8,9]. Например, у пациентов с лимфомой Ходжкина при первичном обследовании анемия выявляется в 22% случаев, при неходжкинских лимфомах (НХЛ) – в 34,9%, при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) – в 30,1%, при множественной миеломе (ММ) – в 60-70%. При острых лейкозах на момент постановки

диагноза анемия обнаруживается еще чаще - у 60-98% [3,7,10]. Между тем, своевременное выявление анемии и ее коррекция позволяет улучшить клинические результаты лечения пациентов, что также способствует улучшению переносимости противоопухолевой терапии и улучшению качества ответа на нее.

В развитии анемии при гематологических и солидных опухолях большую роль играют те или иные нарушения эритропоэза. Характерными патофизиологическими чертами АЗН являются: укорочение продолжительности жизни эритроцитов, связанное с опосредованным действием TNF- α и IL-1; нарушение метаболизма железа вследствие повышенной продукции гепсидина, который уменьшает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы; супрессия эритроидных предшественников, вызванная действием IL-1, TNF- α , IFN- γ ; снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) в почках из-за прямого ингибирующего действия TNF- α и IL-1 [11-14].

Уникальные свойства гемопоэтической ткани обеспечивают высокий уровень регенерации и сохранение устойчивого равновесия различных по своей структуре и функции клеток крови. Основными функциями стволовых кроветворных клеток являются их способность к дифференцировке в различные клеточные популяции, самообновлению и самоподдержанию. Первыми коммитированными клетками эритропоэза являются эритроцитные бурстобразующие единицы (БОЕ-Э), которые дифференцируются в колониеобразующие единицы эритроцитные (КОЕ-Э), составляющие 200-600 клеток на 10⁵ миелокариоцитов. В КОЕ-Э начинается синтез гемоглобина, эти клетки дифференцируются в эритробласты, которые в ходе созревания «теряют» ядра, «превращаясь» в ретикулоциты. В ретикулоцитах в течение нескольких дней митохондрии и ретикулин разрушаются, полностью исчезает хромосомный аппарат, теряется возможность к пролиферации, и такие клетки превращаются в зрелые эритроциты [15,16].

В физиологических условиях эритропоэз находится в состоянии баланса, поддерживающего равновесие между продукцией и гибелью эритроцитов. Длительность жизни эритроцитов составляет 90-120 суток. Для поддержания постоянного количества эритроцитов в крови необходима их высокая продукция в костном мозге (КМ), составляющая 1,8×10⁹ в минуту или около 2×10¹¹ молодых эритроцитов (ретикулоцитов) в день. При максимальной стимуляции, например, в условиях гипоксии (кровопотеря, гемолиз), продукция эритроцитов может увеличиться в 10-12 раз, а при почечной патологии, наоборот, существенно снизиться [1,11].

В регуляции эритропоэза ключевую роль играет ЭПО, продуцируемый перитубулярными клетками

(фибробластоподобные клетки), которые локализуются в интерстициальных пространствах между извитыми канальцами коркового вещества почек (70-90%) и в небольшом количестве – между клетками печени (10%) [17-19]. Процесс дифференцировки стволовых кроветворных клеток усиливается под влиянием эритропоэтина. Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭЭПО) в организме здорового человека составляет 5-30 мЕд/мл. Такой уровень ЭЭПО необходим для образования и поддержания постоянного количества эритроцитов. До тех пор, пока концентрация гемоглобина не станет ниже 100 г/л, концентрация эритропоэтина не выходит за указанный диапазон. В случае повышения концентрации ЭЭПО в сыворотке крови увеличивается и образование эритроцитов. У пациентов с АЗН эритроидные предшественники реагируют нормально на ЭПО в условиях *in vitro*, но реакция ЭПО на анемию нарушена, т.е. уровень сывороточного ЭПО не соответствует падению уровня гемоглобина. Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО в этих условиях: 1) воспалительный компонент, присущий опухоли; 2) повреждение почек, обусловленное развитием опухолевого процесса и 3) лекарственные препараты, используемые при лечении опухолевых заболеваний [1,11,19,20].

Важным регулятором уровня ЭПО является гипоксия любого генеза, в том числе и анемического. Первичная физиологическая функция ЭПО заключается в стимулировании производства КМ эритроидных предшественников в ответ на почечную гипоксемию, что обеспечивает адекватную системную доступность эритроцитов в качестве кислородных носителей. Стимулом для синтеза ЭПО является снижение содержания кислорода в клетках, при этом активируются чувствительные к кислороду пролилгидроксилазы, которые, в свою очередь, трансактивируют ингибитор транскрипции белковой гипоксии HIF 1 (hypoxia inducible factor) с последующей продукцией мРНК и собственно ЭПО. HIF является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц — альфа (HIF 1 α и HIF 2 α) и бета (HIF 1 β). В эксперименте выявлено, что в почечной ткани при гипоксии HIF 1 α экспрессируется в эпителиальных клетках, в то время как HIF 2 α — в фибробластах и эндотелиальных клетках. Из них наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF 1 α , которая при отсутствии гипоксического стимула быстро разрушается, что является центральным механизмом регуляции его функции. Гипоксия стимулирует выработку обеих субъединиц, которые регулируют экспрессию гена эритропоэтина и тем самым запускают транскрипцию мРНК эритропоэтина [1,11,19,21]. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а с другой – включает механизмы приспособления, приводящие, в частности, к увеличению продукции сосудистого эндотелиаль-

ного фактора роста (VEGF), стимулирующего неоангиогенез в опухоли, что способствует ее росту и метастазированию, а кроме того формированию пула резистентных опухолевых клеток. Наблюдается прогрессирующий рост опухоли и появление отдаленных метастазов. То есть, именно в связи с развитием гипоксии, анемия оказывает влияние на рост опухоли и ее метастазирование.

Гипоксия может вызывать нестабильность клонов опухолевых клеток, что приводит к преимущественному выживанию генетически измененных опухолевых клеток со сниженной способностью к апоптозу. Одним из следствий такого мутагенного состояния клетки являются поломки гена p53, определяющего апоптоз, что в конечном итоге снижает чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. Анемия сопровождается ухудшением выживаемости больных, что, с одной стороны, объясняется прогрессированием опухолевого процесса, а с другой — снижением оксигенации опухолевой ткани при низком уровне гемоглобина (Hb). Увеличение гипоксии опухолевых клеток ассоциируется со снижением контроля над опухолевым процессом, уменьшением показателей бессобытийной и общей выживаемости [1,22]. Анализ данных по оценке влияния анемии на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями показал, что медиана ежегодного риска смерти больных с анемией на 65% выше, чем больных без нее [23,24]. Данные метаанализа 60 исследований показали увеличение риска смерти при лимфоме на 67%, при раке легкого – на 19%, при раке предстательной железы – на 47%, при опухолях головы и шеи – на 75% [25].

Немаловажное значение в регуляции эритропоэза придается и эритропоэтиновым рецепторам (ЭР), воспринимающим сигнал ЭПО. Эти рецепторы кодируются геном, расположенным на коротком плече 19-й хромосомы (19p) [26]. В ходе активации и экспрессии этого гена образуется аминокислотный белок - эритропоэтиновый рецептор [19]. Эритропоэтиновые рецепторы необходимы для выживания эритроидных предшественников, и в ходе дифференцировки от БОЕ-Э до стадии КОЕ-Э их количество на поверхности клеток возрастает. Для повышения синтеза мРНК эритропоэтинового рецептора и появления его на поверхности клетки требуются и другие факторы, в частности, «включение» ключевого сигнального гена JAK2 [27,28].

На экспрессию ЭР на поверхности клетки оказывает действие не только эритропоэтин, но и дифференцировка эритроидных клеток, при которой число эритропоэтиновых рецепторов возрастает. При активации ЭР, включающей трансфосфорилирование самого рецептора и гена JAK2, происходит инициация внутриклеточных сигнальных путей (STAT5, MAP-kinase, PI3-kinase/Akt), которые активируют гены, ответственные за пролиферацию (через путь RAS→RAF→MEK1/2→ERK1/2), дифференцировку,

созревание и остановку выхода клетки в апоптоз (через PI3K→AKT), пролиферацию и блокаду апоптоза (через STAT5→BclXL, Cyclin D1, Cyclin D2, Cyclin G2) [1,11,19]. Эритропоэтин оказывает свой эффект, прежде всего на КОЕ-Э и эритробласты, путем стимулирования пролиферации, ускорения созревания клеток до зрелых форм (ретикулоцитов, эритроцитов) с выходом их в периферическую кровь, а также путем блокады апоптоза.

Различные механизмы АЗН дискутируются до сих пор: 1) замещение нормального гемопоэза опухолевыми элементами [7]; 2) аутоиммунный гемолиз эритроцитов [28,29]; 3) неэффективный эритропоэз [1,30]; 4) угнетение эритроидного роста провоспалительными цитокинами [31,32]; 5) снижение экспрессии рецепторов, воспринимающих ЭПО, недостаточная продукция ЭЭПО в организме больного [7,33]; 6) развитие функционального дефицита железа [11,20]; 7) нарушение питания (дефициты белков, железа, витаминов) [2]; 8) депонирование и секвестрация клеток крови в селезенке (при гиперспленизме) [1,22]; 9) фиброз костной ткани [34]; 10) миелосупрессивный эффект противоопухолевой терапии и интеркуррентные инфекции; [7,35]; 11) геморрагический синдром [35,36]. Вместе с тем, какие из перечисленных механизмов развития анемии преобладают у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, окончательно не выяснено. Вероятно, следует учитывать все возможные факторы, приводящие к развитию анемии. Важность изучения патогенеза анемии у больных онкогематологическими заболеваниями имеет принципиальное значение для клинициста при выборе оптимального метода ее коррекции у конкретного пациента. Основные звенья патогенеза АЗН включают в себя взаимодействие между клетками опухоли и иммунной системы, что приводит к активации макрофагов, иммунной системы и воспалительных реакций и повышенному высвобождению фактора некроза опухоли, интерферона- γ , интерлейкина-1 α/β .

Многие опухоли метастазируют в костный мозг, снижая плацдарм кроветворения. Известно, что при ХЛЛ, остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), остром миелоидном лейкозе (ОМЛ), некоторых формах НХЛ в активной фазе заболевания, а также при ММ часто выявляется тотальная опухолевая инфильтрация костного мозга [7,37]. У таких пациентов нормальный гемопоэз практически полностью подавлен и при стандартном морфологическом исследовании в трепанобиоптате и пунктате КМ определяются лишь единичные клеточные элементы. В некоторых случаях эритроидный росток при микроскопическом исследовании препаратов КМ не выявляется, что свидетельствует о развитии тяжелой анемии. При вытеснении кроветворения на периферию наравне с нормохромной, нормоцитарной анемией, отмечается нормобластоз – появление нормобластов в периферической крови, лейкомоидная реакция,

проявляющаяся лейкоцитозом со сдвигом до юных форм, миелоцитов, промиелоцитов, бластов, часто определяют увеличенную (метаплазированную – с очагами кроветворения) селезенку. Схожая картина периферической крови наблюдается при первичном миелофиброзе, который является клональным заболеванием стволовой кроветворной клетки и характеризуется замещением костного мозга фиброзной тканью с вытеснением кроветворения на периферию – в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенку).

Согласно нашим исследованиям [1], у больных лимфопролиферативными заболеваниями наблюдается значимая прямая связь концентрации гемоглобина, гематокрита с абсолютным и относительным содержанием эритроидных элементов в костном мозге ($p < 0,02$). С помощью метода множественной регрессии выявлена сильная прямая связь между содержанием эритроидных элементов в КМ и количеством ретикулоцитов в периферической крови ($p < 0,01$), а также обратная связь между величиной опухолевой инфильтрации костного мозга и уровнем гемоглобина ($p < 0,03$) и количеством эритроцитов ($p < 0,05$).

Важным звеном в патогенезе АЗН является негативное влияние на костный мозг химиотерапии (ХТ) и ее интенсивности [7,38]. В основе анемии, индуцированной ХТ, лежит непосредственное воздействие цитостатических препаратов на костный мозг и нарушение функции почек, что снижает продукцию эритропоэтина и оказывает супрессивное влияние на эритропоэз [7,39]. Использование ХТ у больных приводит к уменьшению количества эритроцитов за счет миелосупрессии и снижению выработки почками ЭПО. Причем торможение продукции ЭПО обусловлено не нефротоксичностью цитостатических препаратов, а ингибированием ими синтеза РНК. После проведения 4-6 циклов химиотерапии у 39% онкологических больных выявляют анемию средней степени тяжести с концентрацией Hb менее 100 г/л, а при назначении цитостатической терапии препаратами платины, анемия развивалась с вероятностью $\geq 60\%$ [3]. Анемия индуцируется как различными цитостатическими препаратами, так и нередко при применении новых лекарственных препаратов, оказывающих таргетное воздействие на опухолевый клон (ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы и т.д.) [7].

Немаловажное значение в механизме АЗН отводится уменьшению продукции ЭЭПО и снижению чувствительности эритроидных клеток-предшественниц костного мозга к нему. Низкие концентрации эритропоэтина в сыворотке крови постоянно выявляют у больных с солидными опухолями и лимфопролиферативными заболеваниями. Реактивный синтез ЭЭПО не соответствует снижению концентрации гемоглобина. Данный гормон стимулирует

пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляет их апоптоз. Непосредственные причины снижения продукции эритропоэтина (абсолютный дефицит) или снижения чувствительности к нему эритроидных предшественников (относительный дефицит) при опухолевой патологии не всегда понятны. Потеря взаимозависимости между уровнями ЭПО в сыворотке крови и содержанием Hb свидетельствует об отсутствии нормального механизма отрицательной обратной связи, который стимулирует выработку ЭПО. Возможно, что снижение продукции ЭПО обусловлено нефротоксичностью (снижение продукции эритропоэтина почками) или миелотоксичностью цитостатиков (снижение числа эритроидных предшественников), а также продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих противоположным с эритропоэтином эффектом. При заболеваниях почек, сопровождающихся хронической почечной недостаточностью, часто выявляется стойкая анемия, которая связана с крайне низким уровнем или даже отсутствием синтеза эндогенного эритропоэтина. У лиц пожилого возраста наблюдается атрофия кортикального слоя почек, уменьшение количества активных клубочков, замедление канальцевой секреции. Больные НХЛ, ХЛЛ и ММ в основном лица пожилого и старческого возраста; причем большинство из них имеют сопутствующую патологию, которая существенно влияет на функцию почек [40,41]. Поражение почек является наиболее частой висцеральной патологией (50-90%) при ММ и одной из основных причин сокращения продолжительности жизни больных, причем зачастую у больных имеется тубуло-интерстициальное поражение почек, характерное для миеломной нефропатии с развитием почечной недостаточности, что сопровождается снижением синтеза сывороточного ЭПО [7,42]. Некоторые исследователи высказывают мнение, что продукция ЭЭПО обратно пропорциональна степени вязкости плазмы крови у больных ММ, лимфоузлоцитозом лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема [43,44]. Есть предположение о влиянии ХТ, особенно высокодозной, на продукцию собственного эритропоэтина почками, что ведет к падению его концентрации в крови с постепенным развитием анемии [45].

Определенную роль в синдроме неадекватной продукции ЭЭПО при анемии и снижении чувствительности предшественников эритропоэза к ЭПО играют провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, TNF- α , TNF- β , INF- γ и др.). Взаимодействие между клетками опухоли и иммунной системы приводит к активации макрофагов, иммунной системы и воспалительным реакциям, повышенному высвобождению фактора некроза опухоли- α , интерферон- γ , интерлейкин-1 α/β [28,32,46]. Перечисленные цитокины обладают плеоморфным негативным влиянием на различные этапы продукции эритроцитов в

костном мозге, длительность их жизни и обмен железа. В частности, фактор некроза опухоли способен тормозить утилизацию железа, а также разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая срок жизни последних. Выявлено отрицательное влияние TNF- α на дифференцировку эритроидных предшественников за счет вовлечения p38 MARK сигнального пути и изменения баланса в соотношении GATA-1/GATA-2 в сторону повышения GATA-2, что также приводит к развитию анемии [47]. Высказывается предположение, что провоспалительные цитокины подавляют экспрессию гена ЭПО в почечной ткани, приводя к снижению продукции сывороточного ЭПО [10,28]. Ингибитор p38, SB203580, блокирует действие TNF- α на основной эритроидный фактор транскрипции GATA-1, а также экспрессию эритроидных маркеров в ЭПО-индуцированных клетках. IL-1 β и TNF- α опосредованно, за счет увеличения продукции INF- γ , угнетают выработку интерлейкина-6 (IL-6), который является синергистом ЭПО, и, следовательно, при его снижении может развиваться анемия [48,49].

В нашем исследовании [1], при анализе взаимосвязи между отдельными цитокинами, установлены статистически значимые прямые линейные корреляции между уровнями TNF- α и INF- γ ($r=0,41$; $p<0,05$), TNF- α и IL-1 β ($r=0,62$; $p<0,01$), а также INF- γ и IL-1 β ($r=0,49$; $p<0,01$). В то же время не выявлено статистически значимой связи между уровнями IL-6 и TNF- α ($r = 0,13$; $p>0,5$), IL-6 и IL-1 β ($r = 0,17$; $p>0,5$), IL-6 и INF- γ ($r = -0,42$; $p>0,05$). Обнаруженная прямая связь между уровнями INF- γ , IL-1 β , TNF- α подтверждает участие этих цитокинов в патогенезе анемии. Анализ взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и показателями провоспалительных цитокинов показал обратную зависимость уровня гемоглобина от концентраций IL-1 β ($r = -0,46$; $p<0,01$) и TNF- α ($r = -0,58$; $p<0,01$). Следует отметить, что повышенная выработка TNF- α не только нарушает продукцию ЭПО, но и усвоение железа, витаминов, в частности, фолиевой кислоты и витамина B₁₂.

Помимо вышеописанных механизмов супрессивного эффекта, цитокины способствуют повышению уровня ферритина, продукции гепсидина и снижению синтеза транспортного белка ферропортина, приводя к нарушению кинетики железа и развитию функционального дефицита железа [11,48,50]. В регуляции обмена железа в организме основная роль отводится гепсидину, синтез которого связан с костным мозгом и печенью. Гепсидин – это полипептид, циркулирующий в плазме и выделяющийся почками, который является негативным регулятором поступления железа из клеток в экстраклеточное пространство и плазму. Ферропортин является рецептором к гепсидину – его основному регулятору. При злокачественных новообразованиях концентрация гепсидина возрастает, что приводит к блокаде ферропортина и, следовательно, к нарушению

транспорта железа из эритроцитов, гепатоцитов и макрофагов в плазму. Таким образом, гепсидин приводит к быстрому и глубокому сокращению концентрации железа в плазме вследствие снижения представительства ферропортина на макрофагах, равно как и вследствие блокады поступления железа из клеток кишечника. Это сокращает запасы железа, доступные для процессов эритропоэза [51]. Значительная роль в развитии опухоль-ассоциированной анемии принадлежит интерлейкину-6 (IL-6), который считается главным медиатором экспрессии гепсидина. Состояние, сопровождающееся хронической активацией иммунной системы (опухоль, аутоиммунное заболевание), может сопровождаться вторичным повышением концентрации гепсидина, что приводит к недостаточному поступлению железа в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме. Подобное состояние получило название «функциональный дефицит железа».

Наряду с рассмотренными причинами анемии есть и другие. Например, у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта нередко хронические кровотечения. Злокачественные новообразования лимфатической системы (хронический лимфоцитарный лейкоз, некоторые виды лимфом) часто сопровождаются аутоиммунным гемолизом. Метастатическое поражение костей, особенно плоских (рак молочной железы, множественная миелома), уменьшает плацдарм кроветворения. Инфекции, в частности, вызванные парвовирусом B₁₉.

Таким образом, патогенез анемии у больных опухолевыми заболеваниями системы крови носит комплексный характер и включает инфильтрацию костного мозга опухолевыми клетками, снижение числа эритроидных клеток-предшественниц в костном мозге, ослабление их чувствительности на пролиферативные сигналы, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, оказывающих супрессивный эффект на гемопоэз, недостаточный синтез ЭПО, дефицит железа, гемолиз эритроцитов, миелосупрессивный эффект противоопухолевой терапии и нарушение функции почек, в отдельных случаях – кровотечения.

Анемия проявляется различными симптомами, которые обусловлены уменьшением сатурации венозной крови и развитием гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функции. Степень выраженности этих симптомов зависит от глубины анемии, скорости ее развития, компенсаторных механизмов, основного заболевания и сопутствующей патологии, функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также физического статуса пациента. Медленно развивающаяся анемия у молодых пациентов может долго не проявляться, вплоть до значительного или резкого снижения уровня гемоглобина. В то же время пожилые или больные, имеющие сопутствующую патологию со стороны сердца, хуже переносят даже незначитель-

ное, но быстрое падение гемоглобина.

При первичной диагностике важное внимание уделяется первичному поиску другой причины анемии, который включает в себя полноценный сбор анамнеза, осмотр больного, клинический и биохимический анализы крови. При сборе анамнеза необходимо уточнить характер анемического синдрома (наследственный или приобретенный), особенности питания (малобелковая диета, вегетарианство), профессиональные вредности, наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся анемией, эпизоды кровотечений (при необходимости следует провести тест на наличие скрытых кровопотерь) и желтухи, а также исключить прием препаратов, способных вызвать развитие анемии; у женщин требуется выяснить гинекологический анамнез (мено- и метроррагии, фибромиома матки, эндометриоз). При осмотре пациента врач должен оценить его физическое состояние, тщательно осмотреть кожу, ногти и слизистые оболочки (иктеричность, сухость кожных покровов, ломкость ногтей и волос, глоссит и др.). Отмечается бледность кожных покровов, слизистых; склеры могут приобретать белый цвет, часто снижается артериальное давление. При тяжелой анемии у пациентов может наблюдаться одышка не только при физической нагрузке, но и в покое, что заставляет больного проводить больше времени в постели. Возникает гипо- или даже адинамия, причем адинамия иногда настолько выражена, что пациент не может себя обслужить и ему требуется посторонняя помощь, чтобы принять пищу, обеспечить туалет. Уменьшение содержания гемоглобина приводит к существенному ухудшению КЖ больного опухолевыми заболеваниями, а кроме того, является неблагоприятным прогностическим фактором.

Клинический анализ крови включает определение содержания гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, уровня цветового показателя, скорости оседания эритроцитов, подсчет лейкоцитарной формулы с описанием качественных особенностей клеток крови. Предлагается тщательное изучение мазков крови (в некоторых случаях костного мозга). Для подсчета и анализа клеток крови можно использовать ручные микроскопические методы и гематологические счетчики. Автоматические методы позволяют значительно точнее оценить концентрацию клеток. Полноценная качественная оценка эритроцитов имеет большое значение. Обращают внимание на эритроцитарные индексы – MCV (средний объем эритроцитов), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), RDW (показатель анизоцитоза эритроцитов), содержание ретикулоцитов периферической крови. Гипохромия и микроцитоз позволяют заподозрить железodefицитную анемию, а гиперхромия и макроцитоз – V_{12} - или фолиеводефицитную анемию. Микроцитоз характерен также для наследственного микросфероцитоза и талассемии, а макроцитоз – для заболе-

ваний печени. Шизоциты встречаются при васкулитах, гломерулонефрите, маршевой гемоглобинурии, микроангиопатической гемолитической анемии, гемоглобинопатиях, МДС, синдроме диссеминированного внутреннего свертывания и ряде других заболеваний и патологических состояний. Обязательно определение количества лейкоцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево часто встречается при гемолитическом кризе, особенно на фоне лечения глюкокортикостероидами, а сдвиг вправо характерен для мегалобластных анемий, реже выявляется при МДС.

Необходимо оценить обмен железа (содержание сывороточного железа, уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина), активность лактатдегидрогеназы, уровень фолатов и витамина B_{12} , непрямого билирубина и креатинина. В диагностике анемии при злокачественном процессе используется такой маркер как растворимый рецептор трансферрина (sTfR), который является стабильным фрагментом рецептора трансферрина, циркулирующим в кровеносном русле (референсные значения - 0,52 - 1,52 мг/л.). Низкий показатель sTfR при повышенном уровне ферритина — важный маркер определения статуса железа и анемии при злокачественном процессе (функциональном дефиците железа) и является параметром, который позволяет отличить анемию, связанную с неспособностью утилизировать железо, от анемии, развивающейся на фоне дефицита железа [52]. Рецепторы трансферрина находятся на поверхности гемопоэтических клеток, а при повышенной потребности в железе количество этих рецепторов возрастает. Такое состояние чаще всего ассоциировано с абсолютным дефицитом железа. Ферритин, являясь белком острой фазы, повышается при хроническом воспалении или злокачественном процессе. В такой ситуации наиболее важно оценить эффективную потребность в железе именно при определении концентрации sTfR, потому что данный маркер остается стабильным независимо от экзо- и эндогенного воздействия в организме. У здоровых людей концентрация железа в сыворотке крови составляет 12,5-30,4 мкмоль/л. Концентрация железа может быть снижена при наличии сопутствующего хронического или острого воспаления, опухолевого процесса даже при отсутствии дефицита железа. За сутки в кишечнике взрослого человека всасывается 1-2 мг железа. В случае снижения железа в организме происходит взаимодействие железорегуляторного элемента с железорегуляторным белком, что ведет к стимуляции экспрессии трансферриновых рецепторов в энтероците и всасыванию железа до 10 мг/сут.

Для верификации характера анемии и проведения дифференциального диагноза по показаниям проводят и другие лабораторные и инструментальные методы исследования (длительность жизни эритроцитов, исследование уровня ряда ферментов

в эритроцитах, антиэритроцитарных антител, пункцию костного мозга, трепанобиопсию костного мозга, биопсию лимфатического узла, рентгенологические, ультразвуковые исследования, компьютерную томографию и т.д.).

Критериями ВОЗ для диагностики анемий у взрослых считаются:

у мужчин число эритроцитов $<4,0 \times 10^{12}/л$, Hb <130 г/л, Ht $<39\%$;

у женщин число эритроцитов $<3,8 \times 10^{12}/л$, Hb <120 г/л, Ht $<36\%$.

Необходимо различать острую и хроническую анемию. Острая анемия возникает в результате мас-

сивной кровопотери (кровопотеря более 30% от объема циркулирующей крови в течение 1-2 час.) или остро развивающегося гемолиза эритроцитов. Хроническая анемия развивается постепенно в течение дней, недель, месяцев, лет. В таблице 1 представлена классификацию хронической анемии по степени тяжести – критерии ВОЗ, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Национального Института Рака (NCI) [53-55]. Как видно из этой таблицы эксперты NCI дают более высокие значения гемоглобина у женщин и мужчин в норме. Однако степени тяжести в целом сопоставимы, особенно 3 и 4 ст.

Таблица 1

Классификация хронической анемии по степени тяжести [53-55]

| Степень тяжести | Уровень гемоглобина (г/л) | | |
|--------------------------------|--|--|--|
| | Классификация анемии (ВОЗ) Уровень Hb | Классификация анемии (EORTC) Уровень Hb | Классификация анемии (NCI) Уровень Hb |
| 0 – норма | Для женщин 120-150 Для мужчин 130-160 | | Для женщин 120-160 Для мужчин 140-180 |
| 1 – легкая | 95-10 ⁹ | 100-119 | 100 – нормальные значения |
| 2 – умеренная | 80-94 | 80-99 | 80 - <100 |
| 3 – выраженная | 65-79 | 65-79 | 65 - <80 |
| 4 – тяжелая (угрожающая жизни) | <65 | <65 | <65 |

Лечение анемии у пациентов онкологического профиля часто требует междисциплинарного подхода, направленного на выявление и лечение основной причины (когда это возможно) и на восстановление уровня Hb. Основным методом коррекции, прежде всего, тяжелой и выраженной анемии, является трансфузия донорских эритроцитов, что обеспечивает восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание адекватной кислород-транспортной функции крови. В России трансфузии донорских эритроцитов регламентированы Приказом Минздрава РФ №1134 от 20.10.2020 и Постановлением Правительства РФ №797 от 22.06.2019. Показанием к переливанию эритроцитов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25-30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и гематокрита ниже 25%, а также возникновением циркуляторных нарушений.

Пациентам, имеющим хроническую анемию, эритроциты переливают по более строгим показаниям в связи с тем, что у этих больных компенсаторные механизмы обеспечивают адекватное увеличение сердечного выброса, сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях. Хроническая анемия с уровнем гемоглобина 65-80 г/л, как правило, не несет опасности для жизни больного. Главным

при назначении трансфузий является общее состояние больного и клиническая симптоматика: резистентность к общепринятым методам терапии, выраженное прогрессирование анемии, проявление признаков сердечно-легочной недостаточности, симптомов кислородного голодания (тахикардия, одышка, подвижность крыльев носа, бледность кожных покровов, цианоз видимых слизистых, губ, адинамия, гипотония и др.). Следует учитывать также недостаточность развивающихся при анемии компенсаторных и регуляторных механизмов (реакция сердечно-сосудистой и легочной систем, снижение сродства гемоглобина к кислороду, снижение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса и др.). Помимо этого, для показаний к трансфузии имеют значение и такие факторы, как этиология, патогенез и степень прогрессирования анемии, наличие или отсутствие альтернативной терапии, осложняющих факторов (кровотечение, лихорадка, сепсис, спленомегалия и др.), нарушения деятельности центральной нервной системы.

Преимущества трансфузий донорских эритроцитов над переливанием цельной крови заключаются: в предупреждении гиперводемических состояний; в проведении избирательной коррекции дефицита форменных элементов и плазменных факторов свертывания крови; в снижении сенсibilизации больных к антигенам клеток крови и плазменных

белков; в профилактике посттрансфузионных реакций и осложнений; в достижении максимального и быстрого эффекта.

Предпочтение следует отдать фильтрованной эритроцитной массе (эритроцитсодержащая среда, в которой примесь лейкоцитов не превышает 1%), отмытым (низкоректогенная эритроцитсодержащая среда, в которой максимально удалены белки плазмы, а примесь лейкоцитов и тромбоцитов обычно не превышает 30%) или размороженным (гемоконцентрат, получаемый после криоконсервации эритроцитов, практически не содержит плазменных белков, гранулоцитов и тромбоцитов) эритроцитам, что снижает риск посттрансфузионных реакций у больных, сохраняя при этом функциональные свойства эритроцитов. Пациенты с анемией при онкологических заболеваниях получают специфическую терапию (химиотерапия, ингибиторы протеаз, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, лучевая терапия), нередко сопровождающуюся гематологической токсичностью, которая усугубляет течение анемии. Ухудшается общее состояние больного. Поэтому в такой ситуации снижение уровня эритроцитов ($<2,5 \times 10^{12}/л$), гемоглобина ($<70-80$ г/л) и гематокритного числа ($<25\%$) является показанием к переливанию эритроцитов. Оптимальным ответом на каждую перелитую дозу эритроцитов, содержащую 180-260 мл эритроцитов, принято считать увеличение уровня гемоглобина на 10 г/л у пациентов с массой тела 70-80 кг. Цель гемотерапии — купировать выраженный дефицит эритроцитов, который не может быть восполнен альтернативными средствами и методами, улучшить общее состояние пациента и качество жизни, а не стремиться с помощью трансфузий нормализовать у больного лабораторные показатели. Поэтому повышение уровня гемоглобина до 80 – 90 г/л вполне достаточно для устранения гипоксии тканей. Правда, необходимо учитывать возраст больных и наличие у них сопутствующей патологии со стороны сердца и легких. У пожилых пациентов показания шире (уровень гемоглобина < 90 г/л, гематокритное число $< 30\%$), а для того чтобы устранить гипоксию тканей следует повысить уровень гемоглобина до 100 г/л.

С помощью переливаний донорских эритроцитов в короткие сроки достигается стабилизация состояния больного. В то же время частые переливания

донорских эритроцитов могут привести к развитию посттрансфузионных реакций и осложнений, вероятность которых увеличивается параллельно с увеличением количества трансфузий. Переливания эритроцитарной массы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1000), трансфузионными поражениями легких (TRALI) (частота – 1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе сепсисом (частота – 1:10000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1000000). Смертность от иммунологических конфликтов по антигенам нейтрофилов составляет 3-5%. 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, множественная миелома, неходжкинские лимфомы и др.).

Крупные исследования и метаанализы выявили положительную корреляцию между переливанием эритроцитарной массы и повышенным риском рецидива рака [56,57]. В одном из ретроспективных исследований изучалась вероятность трансфузионной иммунной активации после трансфузии эритроцитарной массы в периоперационном периоде у пациентов с эпителиальным раком яичников. Для 66% женщин, которые подверглись гемотрансфузии, показаниями для переливания крови являлись высокие показатели онкомаркера СА-125, проведение неoadъювантной химиотерапии, большая интраоперационная кровопотеря и тяжелая анемия. Было установлено, что гемотрансфузия, неoadъювантная химиотерапия, субоптимальная циторедукция и анемия были связаны с низкой выживаемостью больных. Однако при создании многомерной модели оказалось, что только гемотрансфузия и субоптимальная циторедукция были связаны со снижением общей выживаемости [58].

Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять. Основные осложнения трансфузий донорских эритроцитов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Осложнения трансфузий донорских эритроцитов у онкогематологических больных

| Вид реакций и осложнений | Причина |
|--|---|
| 1. Непосредственные реакции и осложнения | |
| <i>Иммунные реакции и осложнения</i> | |
| Острый гемолиз | Групповая (ABO) и резус-несовместимость эритроцитов донора и реципиента |

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

| | |
|---|---|
| Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция | Наличие гранулоцитов донора в переливаемой среде |
| Анафилактический шок | Антитела класса IgA и др. |
| Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких (TRALI) | Наличие или образование лейкоцитарных антител у донора или реципиента |
| Крапивница | Антитела к белкам плазмы |
| <i>Неиммунные реакции и осложнения</i> | |
| Острый гемолиз | Разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима хранения или сроков хранения, несоблюдение правил подготовки к переливанию, смешивания с гипотоническим или гипертоническим растворами |
| Септический (бактериальный) шок | Трансфузия (переливание) инфицированной крови или ее компонентов, а также инфицированных солевых или коллоидных растворов |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких | Волемическая (объемная) перегрузка |
| 2. Отдаленные реакции и осложнения | |
| <i>Иммунные реакции и осложнения</i> | |
| Гемолиз | Повторные трансфузии с образованием антител к антигенам эритроцитов |
| Реакция "трансплантат против хозяина" | Иммунологический конфликт, обусловленный активацией Т-лимфоцитов трансплантата (компонента крови) с образованием у реципиента цитокинов, стимулирующих антигенный ответ |
| Посттрансфузионная пурпура | Образование антитромбоцитарных антител |
| Аллоиммунизация антигенами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов или плазменными белками | Действие антигенов донорского происхождения |
| <i>Неиммунные реакции и осложнения</i> | |
| Перегрузка железом – гемосидероз органов | Многочисленные переливания эритроцитов |
| Инфицирование (трансмиссия вирусных и паразитарных инфекций) | Передача инфекционного агента (преимущественно вирусов) с донорской кровью или ее компонентами (вирус С, реже В, очень редко А, ВИЧ, малярия и др.) |

Большинство гемолитических трансфузионных осложнений связано с неправильной идентификацией донорских гемокомпонентов или с некачественным, а иногда полным, отсутствием скрининга предсуществующих аллоантител как у реципиента, так и у донора, а также неправильным определением группы крови самого реципиента, что может быть связано также с патологическими процессами в организме, приемом некоторых лекарственных препаратов, с индивидуальными генетическими особенностями (например, наличием у людей слабо экспрессируемых антигенов) и отсутствием серологических реактивов для их идентификации. Для предотвращения аллоиммунизации при использовании эритроцитсодержащих компонентов необходимо проводить их подбор с учетом совместимости по ABO, резус, С, с, Е, е, Kell. При повторных трансфузиях увеличивается риск сенсибилизации к редким антигенам эритроцитов, и могут появляться гемолитические реакции, которые предупреждаются

специальным подбором доноров по эритроцитарным антигенам. Современные методы лечения гематологических заболеваний предполагают использование моноклональных антител. Лекарственные препараты на основе моноклональных антител против CD38 связывают эндогенные CD38, присутствующие на эритроцитах, вызывая панреактивность *in vitro*. Пробы плазмы пациентов, которым проводили лечение с помощью данного препарата, дают положительные реакции агглютинации в прямом и непрямом антиглобулиновых тестах (скрининг и идентификация антиэритроцитарных аллоантител, пробы на совместимость с донорскими образцами крови), что затрудняет интерпретацию результатов иммуногематологических исследований. Положительные результаты в непрямых антиглобулиновых тестах могут сохраняться до 6 месяцев после прекращения лечения лекарственным препаратом. Во всех вышеописанных случаях, а также для исследования антигенов эритроцитов больных разных этниче-

ских групп, имеющих антигены редкой встречаемости, целесообразно молекулярно-генетическое типирование.

Реакции негемолитического типа в виде лихорадки, тошноты, рвоты, диареи, обусловлены несовместимостью по системе HLA и предупреждаются переливанием эритроцитов от гистосовместимых доноров. Клиника может осложниться опасным для жизни бронхоспазмом, гипотензией, ангионевротическим отеком и острой дыхательной недостаточностью. Реакция возникает остро в процессе трансфузии, или обычно не позднее 1,5 – 2 часов и продолжается от 2 до 24 часов. Терапия заключается в немедленном прекращении переливания эритроцитов и назначении жаропонижающих, антигистаминных, кортикостероидных препаратов. Так как основной причиной таких реакций является примесь лейкоцитов, то можно использовать 5-кратное отмывание эритроцитов, что способствует снижению примеси лейкоцитов до 20–25%. Для предотвращения трансфузионно-обусловленной реакции «трансплантат против хозяина» эффективно предварительное облучение эритроцитов γ -лучами в дозе 25-50 Гр. В последние годы гемокомпоненты переливают после удаления лейкоцитов из гемотрансфузионных сред. Для этих целей используются лейкоцитарные фильтры, что является наиболее эффективным путем обеспечения иммунологической и инфекционной безопасности гемотрансфузионной терапии, значительно уменьшается риск HLA-аллоиммунизации и инфицирования больных вирусными инфекциями, прежде всего ВИЧ, гепатитом и цитомегаловирусом. Разработанные технологии лейкофльтрации обеспечивают удаление до 99,99% лейкоцитов. Лейкофльтрация ведет также к значительному снижению содержания интерлейкинов, удаляет из компонентов 100% микросгустков и нитей фибрина диаметром не менее 4 мкм, а также адсорбирует ряд снижающих лечебный эффект веществ (до 95% активированных компонентов комплемента, до 35% эндогенного агониста агрегации тромбоцитов, до 85% хемокинов). Безусловным требованием является соблюдение допустимых сроков хранения эритроцитарных сред. Размороженные или отмывые эритроциты могут храниться при температуре +2⁰... +6⁰С не более 24 час. Максимальный промежуток времени между заготовкой крови и лейкофльтрацией составляет 24 часа.

Как видно из таблицы 2, переливание донорских эритроцитов может привести к перегрузке организма железом. Возрастает опасность развития гемоsiderоза. Известно, что одна доза эритроцитарной массы (180-260 мл) содержит 200-250 мг железа (в 1 мл донорских эритроцитов содержится около 1,0-1,16 мг железа). После 20 перелитых единиц эритроцитарной массы (эквивалентно переливанию ~ двух ОЦК) уровень железа в организме удваивает-

ся, а после 40-50 доз общее содержание железа настолько велико, что может представлять реальную угрозу для поражения миокарда и гепатоцитов. Для больных, получающих многократные трансфузии, на перегрузку железа указывает наличие в анамнезе более 20 переливаний донорских эритроцитов и увеличение ферритина свыше 1000 нг/мл (или мкг/л). Для диагностики избытка железа используются T2*-взвешенная магнитно-резонансная томография сердца (МРТ-T2* – нормальная концентрация железа составляет <1,16 мг/г, что соответствует T2* более 20 мс), биопсия печени (операционным методом) или определение концентрации железа в печени (LIC) методом магнитно-резонансной T2*-релаксометрии (LIC в норме <2 мг/г сухого вещества печени), изучение стернального пунктата костного мозга (при специфической окраске по Перлсу, позволяющей оценить макрофаги и синцитий), исследование сывороточной концентрации ферритина, определение насыщения трансферрина.

Перегрузку железа подразделяют на: легкую (уровень ферритина <2000 нг/мл), среднюю (2000-4000 нг/мл) и тяжелую (>4000 нг/мл). При повышении ферритина > 4000 нг/мл существует высокий риск кардиомиопатии с развитием сердечной недостаточности и/или поражения печени с развитием цирроза. Поэтому такой избыток железа требует назначения препаратов, способствующих выведению железа из организма – хелаторов железа.

Одним из недостатков трансфузий эритроцитов является их довольно короткий терапевтический эффект, что требует проведения повторных трансфузий [1,38]. Частые трансфузии донорских эритроцитов ведут к снижению синтеза эндогенного эритропоэтина и уменьшению продукции собственных эритроцитов.

С учетом вышеперечисленных осложнений, необходим дифференцированный подход к трансфузиям донорских эритроцитов в зависимости от пола, возраста, патологии со стороны сердца и легких, прогноза течения опухолевого заболевания, варианта специфической терапии. Решение вопроса о необходимости назначения трансфузий эритроцитов будет определяться не только лабораторными показателями (уровнем гемоглобина или гематокрита), но и клинической ситуацией конкретного пациента. ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции анемии.

Сократить потребность в трансфузиях эритроцитов позволяет назначение эритропоэстимулирующих препаратов (ЭПСП). Для этой цели широко используются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рЭПО), что действительно существенно сократило объем трансфузий эритроцитов и снизило зависимость от них (трансфузионная зависимость – переливание ≥ 2 доз в течение последних 8 недель).

Применение эритропоэзстимулирующих препаратов

С конца 80-х гг. XX в. в клиническую практику вошел метод коррекции анемии с использованием рекомбинантных эритропоэтинов альфа и бета, идентичных человеческому эритропоэтину.

Основной механизм действия препаратов рЭПО заключается в ускорении и усилении перехода стволовых клеток в эритробласты, увеличении числа митозов клеток эритроидного ряда, блокировании апоптоза эритроидных элементов, индуцируемого цитостатиками, стимуляции эритроидного роста с усилением пролиферации и дифференцировки клеток эритрона, что приводит к повышенному выходу эритроцитов в кровотоки [19]. Использование рЭПО позволяет повысить продукцию эритроцитов КМ и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Кроме того, эритропоэтин оказывает и другое положительное воздействие на организм. Есть данные о том, что ЭПО действует далеко за пределы эритропоэза: подавляет провоспалительные цитокины, защищает клетки от апоптоза и способствует заживлению ран. Эритропоэтин оказывает воздействие на мегакариопоэз, увеличивая синтез ДНК и активируя ацетилхолинэстеразу в мегакариоцитах, что приводит к активации цитоплазматиче-

ских процессов и образованию протромбоцитов [59].

Кроме того, ЭПО обладает нейропротективным свойством, уменьшая площадь поражения мозга на 50-75%, что было показано в эксперименте на крысах с ишемией головного и спинного мозга [60,61]. Он обладает кардиопротективным действием за счет увеличения уровня гемоглобина и опосредованного воздействия на клетки миокарда, что ведет к увеличению фракции выброса желудочков, улучшению перфузии миокарда и, как следствие, уменьшению площади ишемии и повреждения миокарда. Препараты рЭПО могут вызывать экспрессию про- или антиапоптотических генов в сердце и тем самым защищать миокард от повреждения [62]. Показано супрессорное действие ЭПО в отношении TNF-α, который индуцирует эндотелин-1, в результате чего увеличивается общая антиоксидантная активность клеток [63].

Перечисленные эффекты дают полное основание назначать препараты рЭПО для коррекции анемического синдрома при злокачественных новообразованиях. Оценка соотношения польза/риск от применения рЭПО в сравнении с трансфузиями донорских эритроцитов, основанная на результатах метаанализа 23 исследований и одобренная экспертами ESMO, представлена в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная оценка преимуществ и рисков от применения рЭПО и трансфузий донорских эритроцитов (ESMO, 2018)

| Терапия | Преимущества | Риски и ограничения |
|-------------------------------|---|--|
| рЭПО | <ul style="list-style-type: none"> Снижение частоты трансфузий эритроцитной массы Коррекция симптомов, связанных с анемией | <ul style="list-style-type: none"> Увеличение риска тромботических осложнений. В редких случаях развитие парциальной красноклеточной аплазии костного мозга* Увеличение смертности у пациентов, не получавших противоопухолевой терапии или получавших только лучевую терапию. Эффективно у 60% больных. Индукция функционального дефицита железа и снижение ответа на терапию с течением времени |
| Внутривенное железо** | <ul style="list-style-type: none"> Коррекция железодефицитной анемии Снижение частоты трансфузий эритроцитной массы Повышение ответа на терапию рЭПО | <ul style="list-style-type: none"> Безопасность долгосрочного применения у онкогематологических больных не полностью доказана |
| Трансфузии эритроцитной массы | <ul style="list-style-type: none"> Немедленное повышение уровня гемоглобина и гематокрита в 100% случаев Быстрая коррекция симптомов, связанных с анемией | <ul style="list-style-type: none"> Увеличение риска тромботических осложнений Трансфузионные реакции и циркуляторная перегрузка Передача известных/неизвестных возбудителей инфекционных заболеваний Возможно снижение выживаемости при некоторых онкологических заболеваниях, подлежащих хирургическому лечению Увеличение риска инфицирования вследствие иммунодефицита |

Примечание. * – Описано только у неонкологических пациентов с хронической болезнью почек. ** – Пероральное железо может быть рекомендовано только для пациентов с абсолютным дефицитом железа (ферритин <100 нг/мл) без признаков воспаления (С-реактивный белок < 5 мг/л).

Важно еще и то, что в отличие от переливаний эритроцитной массы, эритропоэтины обеспечивают плавный и пролонгированный подъем уровня гемоглобина, выход в кровь функционально полноценных эритроцитов. Следует также отметить, что легкая и средняя степени тяжести анемии, как правило, не требуют неотложной коррекции с помощью трансфузий донорских эритроцитов, но качество жизни больных страдает, тем более что на фоне противоопухолевого лечения больных тяжесть анемического синдрома может нарастать; для коррекции такой анемии препаратами выбора являются рекомбинантные эритропоэтины (рЭПО).

С 1989 г эпоэтин- α зарегистрирован для лечения нефрогенной анемии, поэтому основным показанием к терапии препаратами ЭПО ранее была анемия у больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), при которой наблюдается снижение продукции ЭЭПО. Назначение рекомбинантных эритропоэтинов для коррекции анемии у пациентов с ХПН в большинстве случаев является успешным.

Начиная с 1993 года, рЭПО стали применять у онкологических и онкогематологических больных для коррекции анемии. Уже результаты первого пилотного исследования, включившие больных ММ, показали высокую эффективность рЭПО [64]. Повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л и более было отмечено у 85% больных, которые получали рЭПО в дозе 150–300 ед/кг. Была проведена оценка эффективности четырех дозовых режимов рЭПО: 1000 МЕ, 2000 МЕ, 5000 МЕ и 10000 МЕ в течение 8 недель. Общий ответ (ОО) достоверно выше зарегистрирован у больных, получавших дозы 5000 МЕ (61%) и 10 000 МЕ (62%), чем у больных, получавших 2000 МЕ (31%). Правда у больных с нормальным содержанием тромбоцитов приемлемая эффективность (50%) была отмечена и при дозе 2000 МЕ. Доза рЭПО 1000 МЕ была явно недостаточной, и результаты лечения в группе больных, получавших эту дозу, не отличались от результатов в контрольной группе [65].

Эти данные в последующем подтверждены результатами II фазы клинического исследования, в которое было включено 37 больных ММ с анемией, резистентных к ХТ и трансфузионно-зависимых [66]. Рекомбинантный эритропоэтин вводили преимущественно в виде подкожной инъекции в дозе 150 ед/кг (10 000 МЕ на 1 инъекцию для больного с массой тела 70 кг) три раза в неделю в течение 2 месяцев. Средняя недельная доза эпоэтина составила 450 ед/кг. Общий ответ, который определяли как повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более, составил 35%; причем повышение концентрации гемоглобина позволило в дальнейшем отказаться от переливаний эритроцитной массы.

Такие обнадеживающие результаты стали основанием для III фазы исследований. J.P. Garton et al. [67] сообщили о результатах проспективного контролируемого исследования по оценке эффек-

тивности рЭПО у больных ММ с анемией. Препарат вводили в дозе 150 ед/кг три раза в неделю. При отсутствии эффекта через 6 недель лечения дозу удваивали. Нормализация уровня гемоглобина и гематокрита зарегистрирована у большинства больных, получавших рЭПО, в то время как в контрольной группе эффект не был отмечен ни у в одном случае. В более крупном исследовании [68] принимало участие 121 больной с анемией, в том числе 65 больных ММ и 56 больных НХЛ. Больных рандомизировали по трем группам для получения рЭПО в дозе 10 000 МЕ (1 группа с фиксированной дозой, 38 больных), в дозе 2000 МЕ 8 недель с последующей эскалацией дозы рЭПО у больных, пролеченных без эффекта (2 группа с титрованием дозы, 44 больных), и без рЭПО (3 группа контроля, 39 больных). Общая продолжительность лечения составила 24 недели, ОО определяли как возможность отказа от гемотрансфузий и повышение уровня гемоглобина на 20 г/л и более. К концу исследования число больных в обеих группах с рЭПО, отвечающих критериям эффективности лечения (60%), было достоверно выше, чем в группе контроля (24%) ($p < 0,02$). Причем различие в эффективности между группами с рЭПО и контролем стало резко увеличиваться после 8 недель терапии. В группе с титрованием дозы на первом дозовом уровне (2000 МЕ) эффект был получен у 14% больных. После постепенной эскалации дозы до 5000 МЕ и 10 000 МЕ ОО повысился до 42% и 60% соответственно.

Результаты проведенных исследований показали, что в начале лечения существует период не менее 4 недель, когда эффект терапии рЭПО не определяется, и что дозовый уровень 2000 МЕ недостаточен. Следовательно, порог «низкой» чувствительности клеток эритрона к рЭПО может быть преодолен за счет увеличения дозы препарата. Кроме того, эффект лечения был более выраженным в группе больных с анемией, получавших химиотерапию (ХТ). Назначение ЭПО позволяло не только повысить уровень гемоглобина в крови, но и существенно сократить частоту переливаний эритроцитов.

Еще одно важное заключение – эффективность эпоэтина альфа не зависит от выбранного режима ХТ, что было подтверждено в ретроспективном субанализе двух объединенных исследований. Всего в субанализ было включено 4298 пациентов (1601 из них получал лечение препаратами платины, 2697 больным проводилась ХТ без включения платины). В обеих группах при применении эпоэтина альфа наблюдалось повышение уровня гемоглобина, снижение количества требуемых гемотрансфузий и улучшение качества жизни, независимо от применения препаратов платины [69].

Похожие результаты лечения анемии у пациентов с различными формами лимфом наблюдали при использовании эпоэтина бета у больных с рецидивами лимфом (лимфомой Ходжкина – 39 человек, НХЛ –

21), получавших высокодозную химиотерапию, что позволило сократить потребность в переливаниях эритроцитов в два раза по сравнению с больными, находящимися на трансфузиях эритроцитарной массы (количество перелитых доз донорских эритроцитов составило 4,5 при использовании эпоэтина бета и 8,3 без него) [70]. M.P. Siakantaris et al. [71] в группе больных лимфопролиферативными заболеваниями добились полного ответа на эпоэтин бета у 54% пациентов с индолентными формами НХЛ и у 50% больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), имевших III и IV стадии заболевания по Rai; при этом ОО на препараты рекомбинантного эритропоэтина равнялся 81% и 77% соответственно.

В 2003 году M. Mittelman, проведя мета-анализ нескольких крупных исследований, насчитывавших свыше 1000 пациентов с ММ, показал, что препараты рЭПО эффективны, но терапевтический ответ в исследованиях различался, варьируя от 25% до 85%. Такой разброс результатов объяснялся неоднородностью групп пациентов. В одних случаях в исследование включались химиорезистентные больные, зависимые от гемотрансфузий эритроцитов. У этой категории пациентов результаты терапии эритропоэтинами были существенно ниже. В других случаях это были больные с легкой или умеренной анемией, хорошо отвечавшие на противоопухолевое лечение. Положительный ответ на терапию у таких пациентов был гораздо выше [72].

Весьма привлекательны результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы GELA, в котором изучали влияние использования дарбэпоэтина альфа на выживаемость пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой и анемией, получавших курсы терапии R-СНОР-14 и R-СНОР-21. В исследование вошли 602 больных с медианой возраста 70 лет. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1) группа пациентов, получавших трансфузии эритроцитов и дарбэпоэтина альфа без поддерживающего в последующем лечения ЭПСИ; 2) группа больных, которые длительно получали дарбэпоэтин альфа с целью поддержания уровня Hb 130-150 г/л. По заключению авторов, дарбэпоэтин альфа оказал позитивное влияние на выживаемость при его длительном применении. Так, 3-летняя выживаемость без признаков прогрессии заболевания во 2 группе больных была выше, чем в 1 группе (66% против 58%; $p = 0,04$). В этой же группе больных выше общая ($p = 0,01$) и безрецидивная выживаемость ($p = 0,02$) [73].

Влияние на безрецидивную и общую выживаемость продемонстрировано Jens-Uwe Blohmer et al. в рандомизированном исследовании III фазы [74]. В исследование вошли пациентки с IV-II стадией рака шейки матки, которым была проведена радикальная гистерэктомия. Выделено две группы: группа химиолучевой терапии и группа химиолучевого лечения + эритропоэтин альфа (ХЛТ + ЭПО). Установ-

лено, что пациентки, которые получали терапию ЭПО в процессе лечения, имели более высокий уровень гемоглобина, но различий при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости не обнаружено (78% в группе ХЛТ + ЭПО и 70% в группе только ХЛТ). Однако в группе ХЛТ + ЭПО наблюдалась тенденция к повышению безрецидивной выживаемости (отношение шансов = 0,66, 95%CI = 0,39–1,12, $p = 0,06$). Общая выживаемость была одинакова в обеих группах ($p = 0,63$). Частота возникновения побочных эффектов, в том числе тромбозов (2%), была сопоставимой [75].

Важной целью лечения пациентов с гематологическими и солидными опухолями, является улучшение качества жизни больного. Большинство российских и зарубежных экспертов, не отрицая необходимость исследования традиционных клинических параметров, рекомендуют обратить внимание на оценку ответа на лечение с точки зрения параметров качества жизни (КЖ) больного.

Подтверждением являются результаты рандомизированного исследования D.J. Straus et al., включившем 269 больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией. Авторы убедительно продемонстрировали значимое улучшение КЖ больных, получавших эпоэтин альфа в дозе 40 000 МЕ один раз в неделю [76]. По результатам наших исследований, оценка КЖ больного абсолютно необходима при ведении пациентов со злокачественными новообразованиями и анемией. Назначение эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСИ) позволяет добиться улучшения КЖ благодаря достижению целевого уровня гемоглобина (120 г/л). При этом следует помнить о необходимости изучения КЖ в динамике, что может способствовать повышению эффективности оказываемой медицинской помощи пациентам при злокачественных новообразованиях с анемией [6].

В конце 2000-х годов возникли опасения по поводу использования ЭПСИ у пациентов онкологического профиля. Появились работы, согласно которым ЭПСИ могут стимулировать рост злокачественных новообразований, что сопряжено с повышением уровня смертности и снижением выживаемости больных. Ряд доклинических исследований свидетельствует о присутствии рецепторов к эритропоэтину (ЭПОр) на некоторых опухолевых клетках, посредством которых ЭПСИ потенциально могут влиять на процессы пролиферации и апоптоза опухолевых клеток. Данные одних мета-анализов показали негативное влияние ЭПСИ на общую выживаемость, а результаты других мета-анализов подобного влияния не выявили. Между тем, большинство исследователей подчеркивает, что экспрессия на злокачественных клетках ЭПОр не приводит к стимулирующему опухолевый рост эффекту и не защищает их от лекарственного апоптоза. Опубликованные за последние несколько лет результаты

больших контролируемых исследований, оценивавших влияние терапии ЭПСП на показатели выживаемости взрослых пациентов, не поддерживают гипотезу об ЭПСП-индуцированной опухолевой прогрессии и/или уменьшении выживаемости. Более того получены обнадеживающие данные касательно эффективности ЭПСП при условии ограничения их использования – у категории пациентов, не получающих ХТ, и при установке более низких целевых уровней гемоглобина [77]. Об увеличении смертности и/или прогрессировании заболевания сообщалось, в частности, в исследованиях, в которых ЭПСП назначались пациентам с анемией, проходивших только лучевую терапию (ЛТ), или пациентам, не получавшим ни ЛТ, ни ХТ [78].

Безопасность применения ЭПСП у онкологических и онкогематологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости продолжает активно изучаться. Существуют как данные, показывающие негативное влияние ЭПСП на общую выживаемость, так и исследования, не выявившие подобного влияния. В то же время в большинстве контролируемых исследований и крупных метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭПСП у больных, получающих химиотерапию.

В 2009 г. опубликованы данные метаанализа 53 международных рандомизированных исследований, в которые вошли 13933 больных с опухолевыми заболеваниями [79]. Оценивали эффективность эпоэтина- α , эпоэтина- β и дарбэпоэтина- α . Проанализирована смертность во время активного периода болезни и общая выживаемость больных, как получающих, так и не получающих ХТ. Относительный риск смерти, который ассоциировался с использованием ЭПСП по сравнению с группой больных, получавших только ХТ, составил 1,17 ($p=0,003$). Кроме того, у больных из групп ЭПСП, была ниже общая выживаемость (отношение риска – 1,06, $p=0,046$). При анализе результатов тех работ, в которых пациенты получили только ХТ, отношение риска смертности во время активной фазы исследования для групп ЭПСП составило 1,10 ($p=0,12$), а отношение риска по общей выживаемости – 1,04 ($p=0,26$). Общий вывод: применение ЭПСП у больных в активном периоде опухолевых заболеваний увеличивает риск смертности и ухудшает общую выживаемость. При использовании рЭПО у больных с солидными опухолями в финальных стадиях заболевания при распространенном метастатическом поражении органов, не получавших ни ХТ, ни лучевой терапии, может увеличить относительный риск смерти.

В отдельных контролируемых клинических исследованиях и метаанализах результатов применения ЭПСП в онкологии указывается на то, что их применение может сопровождаться повышенным риском венозных тромбозов, эмболий и смерти, особенно если целевой уровень Hb превышал значение

120 г/л [80]. Зависимость риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) от уровня гемоглобина при применении рЭПО продемонстрирована в обзоре комитета по онкологическим препаратам. При уровне гемоглобина 130 г/л относительный риск ТЭО составлял 0,7; при 130–140 г/л – 1,7; при 150 г/л – 1,92 [81].

На сегодня нет сомнений в том, что ТЭО – основная причина снижения выживаемости пациентов, получавших ЭПСП. При этом большинство из возникших ТЭО связано не с действием препарата, а с быстрым приростом гемоглобина и его высоким целевым уровнем. Под ТЭО понимаются не только серьезные угрожающие жизни ситуации, такие как тромбоэмболии легочной артерии или инфаркты миокарда, инсульты, но и тромбозы или преходящие нарушения мозгового кровообращения. Однако частота серьезных осложнений гораздо меньше. По результатам международного исследования BRAVE, частота тромбоэмболических событий в группе женщин, получавших антрациклины и таксансодержание режимы ХТ в сочетании с эпоэтином- β , составила 13%, а только ХТ – 6%, но различий в частоте серьезных осложнений не обнаружено (4% vs 3%). Не было различий в показателях общей и беспрогрессивной выживаемости, в то время как выживаемость без потребности в трансфузиях в группе пациентов, получавших ЭПО, была выше [82].

Риск ТЭО повышен у больных ММ, получающих иммуномодуляторы (талидомид, леналидомид), особенно в комбинации с антрациклинами (10–58%) и кортикостероидами (3–20%). Талидомид активирует коагуляционный каскад, повышает агрегационную способность тромбоцитов и снижает, особенно в течение первого месяца лечения, уровень растворимого тромбомодулина. При назначении талидомида в комбинации с доксорубицином одновременно наблюдается увеличение экспрессии PAR-1 эндотелиальными клетками. В случае одновременного применения талидомида/леналидомида и рекомбинантных ЭПО число инцидентов ТЭО возрастает. Так, среди больных, получавших талидомид в сочетании с ЭПО, частота ТЭО составила 31%, а в группе больных, не получавших ЭПО – 14% [83]. Предполагают, что ЭПО изменяет тромбогенные свойства эндотелиальных клеток экстрацеллюлярного матрикса, увеличивает экспрессию тканевого фактора, включая экспрессию TAFI и, таким образом, подавляет фибринолиз. Использование ЭПО с талидомидом или леналидомидом оказывает синергичное воздействие на гемокоагуляционный каскад, что приводит к увеличению частоты тромбоэмболических осложнений.

Как уже указывалось выше, анемия нередко является уже в дебюте злокачественного процесса. Поэтому понятно, желание докторов сразу назначить рЭПО, чтобы избежать трансфузий эритроцитов и улучшить КЖ больных. Однако было отмечено,

что назначение эритропоэтинов на фоне активного опухолевого процесса не приводит к повышению эффективности лечения и КЖ онкологических больных. Более того, использование рЭПО на фоне ХТ с активным опухолевым процессом увеличивает риск тромбоэмболических осложнений. При «раннем» назначении рЭПО, наблюдается 4-кратное увеличение эпизодов тромбоэмболизма (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда или транзитные ишемические атаки) по сравнению с «поздним» назначением (после редукции опухолевой ткани). В связи с этим назначение ЭПСП не показано больным, не получавшим специфического лечения. Иными словами, применение ЭПО не показано до получения результата, подтверждающего или опровергающего коррекцию анемии с помощью противоопухолевой терапии. Следует убедиться, что, несмотря на проведение специфической терапии, уровень Hb остается низким или даже более низким в сравнении с исходными значениями (химио-индуцированная анемия), что и является показанием для назначения ЭПО. В последующем необходим динамический мониторинг за изменение уровня Hb, если прирост не наблюдается, лечение прекращают. Необходимо провести циклы индук-

ции или противорецидивной противоопухолевой терапии, чтобы понять, насколько анемия поддается проводимой терапии или, наоборот, нарастает, как результат миелосупрессии. После этого решить вопрос о назначении эритропоэтинов.

Важно помнить, что во избежание тромбоэмболических осложнений при использовании рЭПО целевой уровень гемоглобина не должен превышать 120 г/л. Необходимо проводить мониторинг показателей гемоглобина у пациентов с быстрым повышением уровня гемоглобина (более 10 г/л за 14 дней).

Таким, образом, показанием к назначению ЭПСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Во всех рекомендациях подчеркивается, что лечение ММ, НХЛ, ХЛЛ следует начинать с ХТ, добиться снижения массы опухоли и затем назначить рЭПО. В 2008, а затем в 2010 г. экспертами Американской ассоциации гематологов/Американской ассоциации клинических онкологов (ASH/ASCO) опубликованы рекомендации по применению рЭПО, стимулирующих эритропоэз (табл. 4) [28]. Термин «эпоэтин», использованный в документах ASH/ASCO, относится как к эпоэтину- α , так и к эпоэтину- β .

Таблица 4

Рекомендации по применению стимуляторов эритропоэза (СЭ).

| Рекомендации Категории | Рекомендации |
|--|--|
| 1. Общие рекомендации | Перед началом использования стимуляторов эритропоэза уточнить причины анемии: изучить анамнез, оценить физическое состояние больного и провести обследование с целью выяснения причин анемии, не связанных ни с ХТ, ни с опухолевым процессом. Минимальный перечень обследования: исследование мазков крови (в некоторых случаях костного мозга), обмен железа, уровень фолатов и B_{12} , выявление источников кровотечения и признаков почечной недостаточности. Для исключения аутоиммунных заболеваний при ХЛЛ и НХЛ проводится проба Кумбса. Уровень эндогенного эритропоэтина может быть предиктором ответа у больных с МДС |
| 2. Специальные | Основываясь на наблюдениях по оценке эффективности эпоэтина и дарбэпоэтина у больных с химио-индуцированной анемией, идентичных показаниях и осложнениях, следует считать использование этих СЭ как обладающих эквивалентной эффективностью и сходным профилем токсичности |
| 3. Химио-индуцированная анемия | |
| Пороговое значение гемоглобина для начала использования рЭПО | Использование рЭПО рекомендуется больным с анемией, обусловленной ХТ при уровне гемоглобина ≤ 100 г/л, вплоть до его увеличения и снижения потребности в трансфузиях эритроцитов. Трансфузии эритроцитов применяют с учетом тяжести анемии и клинической ситуации |
| Первоначальный уровень Hb | Пациентам с Hb < 120 г/л, но у которых ранее снижение гемоглобина приближалось к 100 г/л, СЭ могут быть назначены сразу либо после падения гемоглобин < 100 г/л, что определяется клинической ситуацией (пожилые больные с легочно-сердечной патологией, ИБС, симптоматическая стенокардия, снижение общесоматического статуса, ежедневной физической активности) |
| 4. Тромбоэмболический риск | Отмечено увеличение риска тромбоэмболизма при использовании рЭПО. Специфические факторы риска неизвестны. Общие факторы риска: тромбозы в анамнезе, хирургические вмешательства и длительный период постельного режима или ограничения физической активности. Больные ММ, получающие талидомид, леналидомид, доксорубицин, кортикостероиды, имеют высокий риск |

| | |
|---|--|
| 5. Стартовая доза и ее эскалация | Стартовая доза эпоэтина 150 МЕ/кг трижды в неделю или 40 000 МЕ (для эпоэтина-α) и 30 000 МЕ (для эпоэтина-β) 1 раз в неделю п/к. Доза дарбэпоэтина 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю или 500 мкг каждые 3 недели п/к. Эффективность альтернативных доз равнозначна |
| 6. Прерывание терапии в случае отсутствия ответа | Продолжение терапии эпоэтинами после 6–8 недель в случае отсутствия ответа (прирост гемоглобина <10-20 г/л или зависимость от трансфузий остается) не является выгодным, лечение должно быть прекращено. Не ответившие пациенты обследуются с целью выявления опухолевой прогрессии, дефицита железа или других причин анемии |
| 7. Целевой уровень гемоглобина | Уровень гемоглобина должен повыситься до 120 г/л, далее приступают к титрованию дозы рЭПО с переходом на поддерживающее лечение. Редукция дозы рекомендуется также, если прирост гемоглобина >10 г/л за 2 недели или >110 г/л. Риск тромбоземболизма – основание для редукции дозы |
| 8. Мониторинг железа и пополнение ее дефицита | Исходно в процессе лечения стимуляторами эритропоэза и в случае недостаточной их эффективности необходимо исследование железа сыворотки, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина или уровня ферритина |
| 9. Анемия у больных, не получающих одновременно химиотерапию | Доказана необходимость использования рЭПО у больных с анемией, обусловленной МДС низкого риска. Использование СЭ увеличивает риск смерти больных с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями, когда они назначаются до уровня гемоглобина 120 г/л при активном опухолевом процессе, не получающих ни ХТ, ни лучевой терапии. Стимуляторы эритропоэза таким больным не показаны |
| 10. Лечение анемии у больных с немиелоидными опухолями, получающих ХТ | Лечение ММ, НХЛ, ХЛЛ рекомендуется начинать с ХТ и/или кортикостероидов, добиться редукции опухоли и затем назначить рЭПО. Если прирост гемоглобина не наблюдается, лечение прекращают. Использование эпоэтина или дарбэпоэтина совместно с ХТ может увеличить риск тромбоземболических осложнений. Трансфузии эритроцитов используют по показаниям |

Таким образом, использование эпоэтина или дарбэпоэтина показано пациентам с химио-индуцированной анемией при уровне гемоглобина <100 г/л (согласно рекомендациям EORTC-2004 <110 г/л), то есть во главу угла ставится уровень гемоглобина и наличие симптомов анемии. Перед началом ЭПО терапии следует установить и устранить любые другие (кроме связанных с опухолью) причины развития анемии. При тяжелой анемии и непонятной клинической ситуации показано переливание эритроцитов. Назначение рЭПО возможно и при более высоком уровне Hb (<120 г/л, но >100 г/л), но при этом рекомендуется учитывать факторы риска и сопутствующую патологию. Назначение рЭПО вполне обосновано и при отсутствии симптомов анемии, в том случае, когда риск их в ближайшее время очень велик (потребность в гемотрансфузиях в течение ближайших 6 недель; состояние после высокодозной химиотерапии; недостаток питания и потеря массы тела > 10%; возраст > 70 лет; ИБС, сердечная недостаточность, хронические заболевания легких; ранее проведенное облучение >20% скелета). Окончательное решение должно определяться клинической ситуацией и оценкой рисков/преимуществ применения эритропоэтинов, а также предпочтением пациента. ЭПСП вводят до достижения стабильных значений Hb, которые позволяют избежать или уменьшить потребность в переливании эритроцитов, не превышая 120 г/л (уровень доказательности IV, класс рекомендации B). После достижения

уровня Hb 120 г/л приступают к титрованию дозы рЭПО с переходом на поддерживающее лечение. В связи с угрозой тромбоземболизма, высокие цифры Hb (>120 г/л) нежелательны. Эффективность эритропоэзстимулирующей терапии принято оценивать в соответствии с рекомендациями ASH/ASCO (American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology) по изменению уровня гемоглобина и трансфузионной зависимости от эритроцитов [28]. Положительным ответом на назначение ЭПСП является увеличение содержания гемоглобина на ≥20 г/л или достижение его целевого уровня (120 г/л без трансфузий эритроцитов).

Более поздние рекомендации NCCN (2019 г.) подтверждают представленное выше. Препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина не рекомендуется назначать пациентам, получающим химиотерапию с перспективой на излечение ввиду повышенного риска прогрессирования онкологического процесса, а также пациентам с анемией, не связанной с химиотерапевтическим лечением (за исключением миелодиспластических синдромов с низким риском трансформации в острый лейкоз). Поэтому ЭПСП в первую очередь рекомендуются пациентам с немиелоидными новообразованиями и солидными опухолями с симптоматической анемией (концентрация Hb менее 100 г/л), получающих химиотерапию (уровень доказательности I, класс рекомендации A) или химиолучевую терапию (уровень доказательности II, класс рекомендации B), или

с бессимптомной анемией с уровнем Hb <80 г/л, после коррекции уровня железа или других первопричин (уровень доказательности I, степень рекомендации A), а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии. Профилактическое лечение у пациентов без анемии не рекомендуется (уровень доказательств I, класс рекомендации A) из-за повышенного риска тромбоемболических осложнений. В этих случаях следует рассмотреть другие варианты или риски, которые должны оцениваться индивидуально у пожилых пациентов, пациентов, находящихся на постельном режиме, с сердечной недостаточностью, тромбоцитозом, историей венозных тромбозов, у больных множественной миеломой, получающих иммуномодуляторы. В случае выявления у больных ММ анемии (Hb <100 г/л или <120 г/л, но с клиническими проявлениями анемического синдрома), рЭПО используются по общим правилам, но доза леналидомида, одновременно назначаемая таким пациентам, снижается 25-50%. Использование анти-тромботической профилактики или аспирина в этих случаях не рекомендуется [84,85].

В настоящее время используется большое разнообразие препаратов рекомбинантного эритропоэтина, таких как эпоэтин альфа (Эпрекс, Эральфон, Эпокрин), эпоэтин бета (Рекормон, Эритростим, Эпостим), эпоэтин тета (Эпоратио), эпоэтин зета (Эпосан, Ретакрит), дарбэпоэтин альфа (Аранесп), эпоэтин бета 2-го поколения – метоксиполиэтиленгликоль (Мирцера) и др.

Различие препаратов, стимулирующих эритропоэз, определяется их периодом полувыведения (T_{1/2}), что влияет на частоту их назначения. Например, при подкожном введении эпоэтина альфа T_{1/2} составляет 24 часа, эпоэтина бета – 28 часов, эпоэтина тета – 29 часов, дарбэпоэтина альфа – 73 часа, метокси-

полиэтиленгликоля – эпоэтина бета – 139 часов, что позволяет использовать препараты в разных режимах, от 3-х инъекций в неделю до одной в 1-4 недели.

Эпоэтин альфа (Эпрекс, Эральфон и др.) и эпоэтин тета (Эпоратио) можно вводить как подкожно, так и внутривенно. Назначают по 10 000 МЕ (150 МЕ/кг массы тела) 3 раза в неделю. При отсутствии эффекта доза может быть увеличена в 2 раза (300 МЕ/кг 3 раза в неделю) или 60 000 МЕ 1 раз в неделю. В качестве альтернативы начальная доза может составлять 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Максимальная доза не должна превышать 80 000 МЕ в неделю.

Эральфон – эпоэтин альфа существует в нескольких дозировках – 10 000 МЕ, 12 000 МЕ 3 раза в нед. или 36 000 и 40 000 МЕ 1 раз в нед. Начальная доза для лечения анемии составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю п/к или 36 000 МЕ, 40 000 МЕ 1 раз в неделю п/к.

Эпоэтин бета (Рекормон) вводится п/к или в/в 10 000 трижды в неделю или по 30 000 МЕ (450 МЕ/кг) 1 раз в неделю. При повышении Hb менее чем на 10 г/л через 4 недели - дозу следует удвоить. У дарбэпоэтина альфа T_{1/2} составляет 73 ч, поэтому при подкожной инъекции его назначают по 150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю или по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз каждые 3 недели подкожно.

Учитывая, более длительный T_{1/2}, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета должен вводиться реже (1 раз в месяц), чем другие стимуляторы эритропоэза. Препарат применяется только для коррекции анемии при хронической почечной недостаточности.

В таблице 5 представлены практические рекомендации RUSSCO по применению дозовых режимов и частоты введения ЭПСП у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию [2,86].

Таблица 5

Рекомендуемые дозы ЭПСП и принципы их коррекции у взрослых онкологических больных, получающих химиотерапию (практические рекомендации RUSSCO) [2,86].

| Параметры | Эпоэтин альфа ¹ | Эпоэтин бета ¹ | Эпоэтин тета ¹ | Дарбэпоэтин альфа ¹ |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---|
| Начальная доза (вводится подкожно) | 150 МЕ/кг ×3 раза в неделю 12 000 МЕ ×3 раза в неделю 450 МЕ/кг ×1 раз в неделю 36 000 МЕ×1 раз в неделю | 30 000 МЕ 1 раз в неделю | 20 000 1 раз в неделю | 2,25 мкг/кг 1 раз в неделю, 500 мкг 1 раз в 3 недели |
| Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ² | 25–50 % дозы | | | |
| Остановка в назначении | Уровень гемоглобина более 130 г/л – остановка до снижения уровня гемоглобина менее 120 г/л | | | |
| Отмена препарата | После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях) | | | |

Примечание. 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 недели.

В то же время, следует иметь в виду, что по мнению ряда авторов, при анемиях с неадекватной продукцией ЭПО и неповрежденной функцией почек могут использоваться различные дозировки и разные схемы введения рЭПО. В протоколах ЭПО-терапии для этих пациентов приводятся дозы от 150 до 1000 ед/кг/нед. Такие дозы гораздо выше, чем дозы, используемые для лечения нефрогенной анемии. Выбор начальной дозировки для каждого пациента решает врач, хорошо информированный о протоколах ЭПО-терапии для определенного вида анемии. Можно исходить из определения уровня эндогенного гормона у данного анемичного пациента. По мнению некоторых исследователей, кроме уров-

ней ЭПО, дозировку препаратов рЭПО определяют и на основании других, дополнительных факторов. Одним из таких факторов является сохраняющаяся функция костного мозга, которая может быть оценена на основании числа тромбоцитов и потребностей в гемотрансфузиях (табл. 6). Имеет значение также и такой фактор, как сопутствующая химиотерапия. Оптимальные интервалы между инъекциями рЭПО точно не установлены и являются предметом выбора врача. Как правило, препарат вводится с интервалом между инъекциями в 24 ч., хотя имеются данные, что интервал в 72 ч. между двумя дозами рЭПО вызывает более высокую ретикулоцитарную реакцию, чем интервал в 24 часа [87].

Таблица 6

Критерии для установления начальной дозы рЭПО у конкретного пациента с анемией (кроме пациентов с ХПН) [87].

| | |
|---|--|
| А | <ul style="list-style-type: none"> - нет постоянной необходимости в гемотрансфузиях; - число тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л; - нет признаков воспаления и нет сопутствующей химиотерапии (необходимы все критерии) <p>Стартовая доза 200-250 МЕ/кг/нед, п/к (разделить на 3 инъекции)</p> |
| Б | <ul style="list-style-type: none"> - постоянная необходимость в гемотрансфузиях; - число тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л; - имеется воспалительный процесс, или сопутствующая химиотерапия (достаточно одного критерия) <p>Стартовая доза 400-500 МЕ/кг/нед, п/к (разделить на 3 введения)</p> |

Широкое распространение в клинической практике получило назначение рЭПО в пролонгированном режиме при анемии, обусловленной ХТ, у больных с солидными опухолями и гемобластомами: по 40 000 МЕ эпоэтина альфа или по 30 000 МЕ эпоэтина бета один раз в неделю, а также дарбэпоэтина альфа по 500 мкг один раз в три недели. Клинические и фармакоэкономические исследования, посвященные сравнению эффективности и стоимости лечения короткодействующими и пролонгированными ЭПСП, не выявили значимых преимуществ пролонгированных форм. Так, результаты сопоставления результативности эпоэтина бета в дозе 30 000 МЕ один раз в неделю и в дозе 10 000 МЕ три раза в неделю в группах пациентов с ММ, индолентными формами НХЛ и ХЛЛ оказались равнозначными. Скорректированная по времени площадь под кривой зависимости гемоглобина от времени с 5 по 16 неделю, была сопоставима между группами [разница = -0,20 г/дл (90%CI = 0,52-0,11)]. Более того, частота ответов была высокой, но идентичной в обеих группах (72% против 75% соответственно) [88]. В другом исследовании целью являлось сравнить два режима применения эпоэтина альфа: 80 000 МЕ 1 раз в две недели со стандартным режимом 40 000 МЕ еженедельно. В обеих группах была достигнута сопоставимая эффективность (повышение уровня гемоглобина) и безопасность [89].

Таким образом, режимы введения рЭПО могут быть различными, что не отражается на их эффективности. Следует помнить, что в условиях повышенного риска тромбоза при проведении лечения в стационаре использование коротких форм позволяет лучше контролировать данные нежелательные явления [84,85].

По свидетельству различных исследовательских центров, эффективность различных препаратов рекомбинантного ЭПО сопоставима.

Для выяснения вопроса об эффективности различных препаратов рЭПО было проведено исследование, в которое были включены пациенты с лимфо-пролиферативными заболеваниями [1]. Выделены группы больных в зависимости от применяемого препарата: 1 группа – эпоэтин альфа (Эральфон и Эпрекс), 2 группа – эпоэтин бета (Рекормон), 3 группа – дарбэпоэтин альфа (Аранесп). В контрольной группе ЭПСП не применялись. Препараты вводили в дозах из расчета 150 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю подкожно (недельная доза составляла 450 МЕ/кг). Дарбэпоэтин альфа больные получали из расчета по 6,75 мкг/кг 1 раз в три недели (500 мкг). У всех пациентов установлена химио-индуцированная анемия. При сравнении контрольной группы с исследуемыми группами больных получены существенные преимущества в пользу ЭПСП (p<0,01).

Как уже указывалось препараты рекомбинантно-

го ЭПО существуют в нескольких дозировках, чаще всего – 10 000, 30 000 и 40 000. Между тем Эральфон имеет еще дозировки 12 000 и 36 000.

Что касается дозировки эральфона 12 000 МЕ, необходимость ее появления была продиктована возможностью использования препарата при лечении выраженной анемии у онкологических больных для адекватного увеличения скорости повышения уровня гемоглобина. Наличие такой дозировки делает применение препарата эффективным, удобным, безопасным и кроме того, экономически выгодным. Подтверждением эффективности данной дозировки являются результаты одного из исследований [90], в которое вошли пациенты с солидными опухолями и анемией. Эральфон назначался в двух дозировках – по 10 000 и 12 000 МЕ 3 раза в неделю подкожно. Если уровень Hb повышался до 120 г/л и более, лечение прекращалось. При снижении уровня Hb < 120 г/л лечение Эральфоном возобновлялось в той же дозе. Всем пациентам для обеспечения достаточного уровня железа в сыворотке крови был рекомендован алиментарный прием препаратов железа. Установлено, что при проведении ХТ больным с включением в схемы лечения препаратов платины, достоверно быстрее уровень Hb повышался при использовании Эральфона в дозировке 12 000 МЕ ($p < 0,05$). Была произведена оценка динамики повышения уровня Hb в зависимости от массы тела пациентов и дозировки Эральфона. При назначении Эральфона по 10 000 МЕ при массе тела пациента менее 70 кг, Hb повышался до 20 г/л и выше к третьему курсу ХТ, а при назначении Эральфона в дозе 12 000 МЕ – на 2 недели раньше. При назначении Эральфона больным с массой тела 70 кг и более уровень Hb при дозировке препарата 10 000 МЕ повышался до 120 г/л к шестому курсу ХТ, при назначении Эральфона по 12 000 МЕ – к четвертому курсу химиотерапии ($p < 0,05$). Наряду с этим, была произведена оценка экономической эффективности терапии анемии препаратами рекомбинантного ЭПО в двух группах пациентов, получавших Эральфон 10 000 МЕ и 12 000 МЕ. Установлено, что с экономической точки зрения для пациентов с массой тела ниже 70 кг более выгодно использовать Эральфон 10 000 МЕ, а при массе тела 70 кг и выше – Эральфон 12 000 МЕ.

Сходные данные были получены еще в одном исследовании [91]. Были проанализированы данные о лечении анемии Эральфоном у 184 пациентов с солидными новообразованиями, получающих различные варианты противоопухолевой лекарственной терапии. Препарат вводился подкожно в дозе 12 000 МЕ 3 раза в нед. или 40 000 МЕ 1 раз в неделю. Эральфон продемонстрировал высокую клиническую эффективность независимо от дозового режима. Обращено внимание на то, что режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в неделю позволяет лучше контролировать антианемический эффект и нежелательные явления.

В целом следует отметить, что использование дозового режима Эральфона 12 000 МЕ 3 раза в неделю дает возможность точного дозирования препарата у пациентов весовой категории 70 кг и выше, обеспечивая при этом получение целевой дозы ЭПО близкой к 40 000 МЕ в неделю. Дозировка 36 000, как установлено, оптимальный выбор ЭПСП длительного действия у пациентов средним весом 75-85 кг. ($450 \text{ МЕ/кг} \times 80 \text{ кг} = 36 000 \text{ МЕ}$). Немаловажно, что использование Эральфона в дозе 12 000 МЕ с точки зрения фармаэкономии более выгодно по сравнению с пролонгированными формами, что позволяет удешевить терапию больных с гематологическими и солидными опухолями.

У больных МДС низкого/промежуточного-1 и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, для коррекции анемии также показаны ЭПСП. В рандомизированных исследованиях применение ЭПСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb по сравнению с контролем. Причем, результативность выше у пациентов с низким уровнем ЭЭ (<500 МЕ/л), коротким трансфузионным анамнезом, более ранним назначением рЭПО с момента постановки диагноза. Действительно, у больных с исходной концентрацией ЭЭ $\geq 500 \text{ МЕ/л}$ отмечен меньший эффект (27,3%) по сравнению с больными с более низкой концентрацией ЭЭ (39,4%). Лечение ЭПСП проводится в дозе 40 000–60 000 МЕ/нед. для эритропоэтина и 150–300 мкг/нед. для дарбэпоэтина, по крайней мере в течение 8–10 недель. У пациентов с рефрактерной анемией с наличием кольцевых сидеробластов ответ ниже, чем у пациентов с другими подтипами МДС. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15% к терапии ЭПСП целесообразно добавить Г-КСФ. Самые высокие шансы на эффективную терапию рЭПО имели больные с рефрактерной анемией или рефрактерной анемией с избытком бластов, которые не зависели от трансфузий (менее 2 ед. в месяц) и имели концентрацию ЭЭ менее 100–200 МЕ / мл. Дозы рЭПО в разных исследованиях широко варьировали (300 МЕ/кг 3 раза в неделю, 10 000 МЕ 2 раза в неделю). Но несмотря на различие в дозах, величины ответной реакции мало отличались. В исследованиях *in vitro* выявлено, что эритропоэтины в комбинации с ростовыми факторами проявляют синергичный эффект на эритропоэз. При назначении больным Г-КСФ (первоначальная доза 1 мкг/кг/сут) и рЭПО (100–400 ЕД/кг/сут) или Г-КСФ в фиксированной дозе 30–150 мкг/сут и рЭПО в дозе 5000–10 000 ЕД был получен ответ у 48 и 46% соответственно [92,93]. Причем такая терапия оказалась достаточно эффективной и у пациентов с рефрактерной анемией с наличием кольцевых сидеробластов. В случае отмены Г-КСФ показатели красной крови ухудшались, и появлялась потребность к трансфузиям эритроцитарной массы. При повторном назначении Г-КСФ вновь отмечалась положительная динамика уровня Hb.

У пациентов с МДС результаты эритропоэзстимулирующей терапии оценивают по изменению уровня гемоглобина и трансфузионной зависимости от донорских эритроцитов в соответствии с критериями Международной рабочей группы IWG (the International Working Group). Большим эритроцитарным ответом считается увеличение уровня Hb до 110 г/л или его прирост на ≥ 20 г/л от исходного (без переливаний эритроцитов), а также полное прекращение трансфузий эритроцитов у пациентов, ранее зависимых от трансфузий эритроцитарной массы. Под трансфузионной зависимостью принято считать переливание 2-х и более доз эритроцитарной массы в течение последних 8 недель. Малым эритроцитарным ответом считается сокращение объема трансфузионной зависимости на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным или увеличение уровня гемоглобина на 10-19 г/л у пациентов, не получавших переливаний донорских эритроцитов [94].

При неэффективности препаратов рЭПО в течение 1,5-2 мес. (увеличение Hb менее чем на 10 г/л) рекомендуется отменить лечение ЭПСП и дообследовать больного на предмет наличия дефицита железа, прогрессирования заболевания и/или других возможных причин, не поддающихся коррекции анемии. Известно, что активация эритропоэза ведет к быстрому истощению запасов железа в организме. Поэтому при проведении ЭПО-терапии существенным, а иногда и решающим является оценка состояния запасов железа в организме и метаболизм этого важнейшего для эритропоэза элемента. Ответная реакция костного мозга на рЭПО, вводимый пациенту, зависит от снабжения железом ЭПО-чувствительных клеток. Если вводимые дозы рЭПО высокие и не соответствуют имеющемуся функционально доступному железу, то это приводит к низкой реакции КМ и к напрасным потерям этого лекарства. Поэтому при назначении рЭПО нужно учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов. При этом недостаточность железа может быть функциональной и абсолютной/истинной.

Как уже указывалось выше, функциональная недостаточность железа — это состояние, когда запасы железа в организме нормальные или даже повышенные, но доставка железа в КМ неадекватна потребностям в нем эритроидных предшественников. Истинная недостаточность железа может развиваться при продолжительном введении рЭПО и прогрессирующем перемещении железа из депо в клетки эритрона. Функциональный дефицит железа наблюдается в начальную фазу эритропоэтической реакции на рЭПО у пациентов с нормальными запасами железа. На этой стадии содержание железа в сыворотке и насыщение трансферрина низкое, а уровень сывороточного железа нормальный или пониженный (из-за того, что количество быстро обменивающегося железа в системе макрофагов может быть не достаточным для нужд костного мозга) и насыщение

трансферрина неадекватно низкое для данной ситуации (введение рЭПО). На этой стадии ЭПО-терапии может наблюдаться т.н. железодефицитный эритропоэз. Функциональная недостаточность железа является частой причиной слабой реакции на рЭПО у анемичных пациентов с неадекватной продукцией гормона. Истинный (абсолютный) дефицит железа диагностируют при снижении уровня ферритина менее 30 нг/мл и степени насыщения трансферрина менее 15%. При более высоком уровне ферритина и степени насыщения трансферрина возможен функциональный дефицит железа. В качестве заместительной терапии рекомендуется прием 200-300 мг Fe^{2+} (элементарного железа) внутрь в сутки или 100 мг Fe^{3+} один раз в неделю внутривенно, кроме тех, у кого повышено содержание сывороточного железа и степень насыщения трансферрина [95]. При абсолютном дефиците железа лечение анемии необходимо начинать с препаратов железа, при функциональном — их применение в сочетании с эритропоэтинами. Если уровень ферритина превышает 300 нг/мл, а степень насыщения трансферрина — 20% и более, то назначение препаратов железа не показано (NCCN, Practice Guidelines in Oncology — v.2.2010). Таблетированные препараты железа удобнее парентеральных, однако они оказывают медленное действие и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (10-40% пациентов). Внутривенные препараты железа значительно увеличивают эффективность ЭПСП у пациентов с анемией, обусловленной химиотерапией.

Согласно рекомендациям ESMO-2018, для внутривенного введения можно применять карбоксимальтозат железа (максимальная инфузионная доза 20 мг/кг массы тела (до 1000 мг железа в неделю), минимальное время инфузии 15 мин), сахарат железа (максимальная инфузионная доза 200-500 мг железа, минимальное время инфузии 30-210 мин), глюконат железа (максимальная инфузионная доза 125 мг железа, минимальное время инфузии 60 мин), декстран железа (максимальная доза для инфузии зависит от конкретного типа декстрана железа; обратитесь к инструкции, минимальное время инфузии 240-360 мин) [96].

Назначение препаратов железа следует рассмотреть у пациентов, проходящих химиотерапию, у которых анемия с уровнем Hb ≤ 110 г/л или снижением Hb ≥ 20 г/л по сравнению с исходным уровнем ≤ 120 г/л. Дополнительное назначение железа позволяет повысить эффективность рЭПО и снизить дозу. С осторожностью следует назначать препараты железа в случае текущей инфекции. Внутривенное введение железа + ЭПСП рекомендуется для лечения функционального дефицита железа (ферритин 30-500 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрина $< 50\%$, сывороточное Fe < 30 мкг/дл) (уровень доказательности II, класс рекомендации A). Пероральное или внутривенное введение железа рекомендуется

для лечения абсолютного дефицита железа (ферритин <30 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрина <20%, Fe в сыворотке крови <30 мкг/дл). Если через четыре недели при пероральном лечении не будет получен ответ, необходимо перейти на внутривенное введение железа (Уровень доказательности II, степень рекомендации A) [97].

Однако, по мнению некоторых исследователей, указанные параметры дефицита железа (в первую очередь уровень ферритина) подвержены влиянию воспалительной реакции, поэтому необходимо также определять содержание С-реактивного белка и активность аланинаминотрансферазы, чтобы исключить влияние воспаления и поражения печени на уровень ферритина. Кроме того, для оценки статуса железа предлагаются более специфические показатели — сывороточная концентрация растворимого рецептора трансферрина (sTfR), процент гипохромных эритроцитов (>5–10%), среднее содержание Hb в одном эритроците (МСН <28) и содержание гемоглобина в ретикулоцитах (<29) [98]. Но даже располагая такими показателями, достоверно оценить статус железа при анемии, связанной с хроническими заболеваниями, не всегда представляется возможным. Предлагается еще один показатель — исследование аспирата КМ, окрашенного Берлинской лазурью [99].

Согласно Европейским данным, общая частота развития нежелательных явлений на миллион при дозировке 100 мг железа составляет 68,9 – у низкомолекулярных декстранов, 12,8 – у сахарозы железа, 3,5 – у железа натрий-глюконата. Риск развития инфекций: на сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено. Известно, что некоторые из препаратов железа могут вызывать анафилактические реакции, иногда крайне тяжелые. Наибольшее количество тяжелых нежелательных явлений, в том числе жизнеопасных, описано для высокомолекулярного декстрана железа, несколько меньшее их количество при применении низкомолекулярного декстрана железа, и самым низким числом побочных действий характеризовалось использование сахарата и глюконата железа. Сахарат (карбоксималтозат железа) реже других препаратов этой группы вызывает реакции гиперчувствительности, и благодаря низкой токсичности его можно вводить без дополнительного разведения внутривенно болюсно в дозе до 200 мг. Повторные введения препарата можно осуществлять каждые 1-3 недели.

В преобладающем большинстве исследований было показано значительное преимущество комбинации ЭПС с препаратами железа в сравнении с монотерапией ЭПС. Даже в работах, в которых исключались больные с дефицитом железа, было продемонстрировано увеличение частоты гематологи-

ческого ответа. Применение препаратов железа для в/в введения у всех больных с анемией позволило достичь абсолютного увеличения эффективности терапии на 34–43%. Использование железа для в/в введения сопровождалось большим приростом гемоглобина в сравнении с пероральным или плацебо [99,100].

Весьма важными для практикующего врача являются рекомендации ESMO-2018. Вопросы, рассматриваемые в настоящем руководстве, и соответствующие рекомендации по лечению анемии и дефицита железа у пациентов с солидными опухолями, гематологическими злокачественными новообразованиями и МДС, включая уровни доказательности и степени рекомендуемости, обобщены ниже [96].

Лечению анемии и дефицита железа у пациентов с солидными опухолями и гематологическими злокачественными новообразованиями

Когда следует рассматривать возможность лечения ЭПС?

Лечение анемии с помощью ЭПС следует рассматривать у пациентов, находящихся на ХТ, после устранения дефицита железа и других основных причин, кроме рака или его лечения [I, A].

Какие пациенты должны получать терапию ЭПС?

Терапия ЭПС рекомендуется пациентам с симптоматической анемией, получающим ХТ [I, A] или комбинированную ЛТ-ХТ [II, B] и имеющим уровень гемоглобина <100 г/л, а также пациенты с бессимптомной анемией, получающие ХТ и имеющие уровень гемоглобина <80 г/л.

Следует ли пациентам, не получающим ХТ, рекомендовать ЭПС?

Лечение ЭПС не рекомендуется пациентам, не принимающим ХТ [I, A].

Каков целевой диапазон уровня гемоглобина для лечения с помощью ЭПС?

Целевым уровнем гемоглобина является стабильный уровень ~ 120 г/л без переливания донорских эритроцитов [I, A].

В каких дозах следует назначать ЭПС?

Дозирование должно соответствовать утвержденным инструкциям отдельных препаратов; рекомендуемая в настоящее время дозировка составляет примерно 450 МЕ/нед/кг массы тела для эпоэтинов альфа, бета и зета; 6,75 мкг/кг массы тела каждые 3 недели или 2,25 мкг/кг массы тела еженедельно для дарбэпоэтина альфа; 20 000 МЕ однократно еженедельно для эпоэтина тета [I, A].

Следует ли увеличивать дозы ЭПС или менять препараты ЭПС у пациентов, не ответивших на терапию в течение 4–8 недель?

За исключением пациентов, получающих эпоэтин тета (вводимый в намеренно низкой начальной дозе), увеличение дозы ЭПС и переход от одного ЭПС к другому у пациентов, не реагирующим в те-

чение 4–8 недель, не рекомендуется. Пациенты, у которых на данный момент нет признаков хотя бы первоначального ответа по уровню гемоглобина, следует прекратить терапию ЭПСП. Дозу эпоэтина тета можно удвоить через 4 недели, если уровень гемоглобина не увеличился как минимум на 10 г/л, за исключением случаев, когда обнаружен функциональный дефицит железа [I, A].

Какие пациенты должны получать терапию железом?

Пациенты, постоянно получающие ХТ, с анемией (Hb \leq 110 г/л или снижение гемоглобина \geq 20 г/л от исходного уровня \leq 120 г/л) и абсолютным дефицитом железа (сывороточный ферритин $<$ 100 нг/мл) должны получать лечение препаратами железа внутривенно. По мнению экспертов ESMO, если рассматривается возможность лечения ЭПСП, лечение железом следует назначать до начала и/или во время терапии ЭПСП в случае функционального дефицита железа (коэффициента насыщения трансферрина - TSAT $<$ 20% и сывороточный ферритин $>$ 100 нг/мл) [I, A].

Должны ли пациенты получать в/в терапию железом без ЭПСП?

Внутривенное железо без дополнительной терапии анемии может рассматриваться у отдельных пациентов с функциональным дефицитом железа (TSAT $<$ 20% и сывороточный ферритин $>$ 100 нг/мл) [III, C].

Должны ли пациенты, не принимающие ХТ, получать терапию железом?

Лечение препаратами железа должно быть ограничено пациентами, получающими ХТ. У пациентов, получающих кардиотоксическую ХТ, в/в железо следует назначать либо до, либо после (не в одно и то же время), но не в день введение ХТ или в конце цикла лечения [III, C].

В каких дозах следует назначать в/в железо?

Пациенты с подтвержденным функциональным дефицитом железа должны получать железо в дозе 1000 мг в виде однократной или многократной дозы в соответствии с инструкцией по доступным внутривенным препаратам железа. Пациенты с подтвержденным абсолютным дефицитом железа должны получать внутривенно дозы железа согласно утвержденным инструкциям выпускаемой продукции до корректировки дефицита железа [I, A].

Каким пациентам следует рассмотреть возможность переливания эритроцитов?

У пациентов с уровнем гемоглобина $<$ 70–80 г/л и/или с тяжелыми симптомами, связанными с анемией (даже при более высоких уровнях гемоглобина), и необходимостью немедленного увеличения уровня гемоглобина и улучшения симптомов, оправдано немедленное проведение трансфузий эритроцитов [II, B].

Лечение анемии у пациентов с МДС

Когда следует рассмотреть вопрос о лечении

ЭПСП?

Лечение анемии с помощью ЭПСП следует рассматривать у пациентов с МДС с симптоматической анемией, Hb $<$ 100 г/л, риском от низкого до промежуточного-1 (IPSS) или от очень низкого до промежуточного риска (IPSS-R), у которых менее двух переливаний эритроцитарной массы в месяц и/или уровень сывороточного эритропоэтина $<$ 500 МЕ/л [I, A].

В каких дозах следует назначать ЭПСП?

ЭПСП следует вводить в виде фиксированной дозы, еженедельно, подкожно, в начальной дозе в диапазоне 30 000–80 000 МЕ рекомбинантного человеческого ЭПО (начальная доза эпоэтина тета составляет 20 000 МЕ) или до 300 мкг дарбэпоэтина альфа [I, A].

Как следует лечить пациентов с МДС, которые не реагируют на ЭПСП?

У пациентов, не реагирующих на лечение ЭПСП через 8–12 недель, следует добавить Г-КСФ в дозе \approx 300 мкг/неделю, вводимый в 2–3 приема. Переливания эритроцитов или исследуемые лекарственные препараты следует рассматривать в качестве второй линии терапии пациентов без делеции 5q, а леналидомид – у пациентов, которые приобрели делецию 5q [I, A].

Как следует лечить пациентов с МДС, зависящих от трансфузий эритроцитов и страдающих анемией?

Пациентам, которым требуется 2 или более переливаний донорских эритроцитов в месяц, следует рассмотреть возможность специфической терапии или поддерживающей терапии переливаниями эритроцитов, если у них нет делеции 5q, или леналидомидом, если у них есть делеция 5q [I, A].

В последние годы спектр заболеваний, при которых используют рЭПО, расширяется. Так, у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) может сохраняться анемия различной степени тяжести в течение длительного периода. Как выяснилось, для лечения анемии после аутоТГСК на протяжении всего периода постцитостатической цитопении, наряду с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, хорошо себя зарекомендовали препараты рекомбинантного эритропоэтина [101]. Однако необходимо помнить, что сразу после аутоТГСК ответ на рЭПО снижен несмотря на то, что ЭЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к эритропоэтину восстанавливается, и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается. Интересные данные получены A. Olivieri et al., которые подсчитали стоимость, затрачиваемую на аутоТГСК у больных лимфопролиферативными заболеваниями, и пришли к выводу, что при использовании факторов роста в сочетании

с препаратами рЭПО, за счет сокращения длительности лихорадки, объема трансфузионной и антибактериальной терапии, снижается время нахождения в стационаре и стоимость трансплантации [102].

После выполнения аллогенной трансплантации у большинства пациентов регистрировалась анемия. Причина развития анемии связана с низкой концентрацией эндогенного эритропоэтина, что обусловлено ранним (в течение месяца) посттрансплантационным повреждением почек. Тем не менее, в последующем после аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию эритропоэтином наступает быстрее, чем при аутологичной. В то же время воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают снижение не только продукции ЭЭ, но и ответа на рЭПО. Это следует учитывать. Однако по результатам одного исследования, при правильном подходе положительный ответ на рЭПО достигает 97% [103].

Весьма неоднозначное отношение к миелопролиферативным новообразованиям. Но все больше появляется работ, в которых указывается на эффективность рЭПО при хроническом миелолейкозе (ХМЛ), первичном миелофиброзе, острых миелоидных лейкозах. Подобная ситуация связана в первую очередь все с тем же опасением – ЭПСП могут оказать стимулирующее влияние на рост опухолевых клеток, возмущая рецепторы ЭПО. Поэтому в настоящее время ЭПСП при указанных заболеваниях используются крайне редко, не разработаны рекомендации по применению ЭПСП при указанных заболеваниях. Существуют лишь отдельные работы, результаты которых с очевидностью указывают на пользу ЭПСП при гематологических миелоидных опухолях. Так, J. Cortes и соавт. наблюдали 338 больных ХМЛ, которые получали иматиниб. 102 пациентам, в связи с развитием анемии, дополнительно был назначен рЭПО по 40 000 МЕ 1 раз в неделю [104]. Увеличение уровня гемоглобина не менее чем на 20 г/л было достигнуто у 68% пациентов. При этом у больных с анемией количество цитогенетических ремиссий было меньше, чем у больных без анемии в связи с проведением терапии ЭПО (68% против 77%). Более того, в группе больных, получавших рЭПО, обнаружена тенденция к увеличению выживаемости.

Среди наблюдаемых нами пациентов развитие анемии различной степени тяжести в течение 1-18 месяцев выявлено у 40% больных ХМЛ, в то же время до начала терапии умеренная анемия определялась лишь у 4,4% пациентов. Положительный ответ на терапию ЭПО наблюдался у 72% больных. У большинства пациентов на фоне применения ЭПО отмечалось улучшение общего самочувствия, а также значительное уменьшение выраженности симптомов анемии [105].

Первичный миелофиброз часто характеризуется

гипертромбоцитозом и повышенным тромбообразованием. Назначение таким больным препаратов, стимулирующих эритропоэз, может увеличивать риск тромбообразования (тромбоэмболии легочной артерии, инфаркт миокарда и т.д.); больным, имеющим факторы риска тромбозов, препараты рЭПО не показаны или (в редких случаях) назначаются в сочетании с антиагрегантами и/или с антикоагулянтами под строгим контролем показателей коагулограммы, периферической крови и функции тромбоцитов. F. Cervantes и соавт. пациентам с первичным миелофиброзом и анемией назначали рЭПО по 10 000 МЕ 3 раза в неделю. Объективный ответ зарегистрирован у 45% больных, в том числе получены длительные полные и частичные ремиссии [106]. Следует обратить внимание на то, что перед назначением рЭПО больным первичным миелофиброзом с тромбоцитозом, для профилактики тромбозов, необходимо назначение антиагрегантов (аспирин по 100 мг в день), а при изменениях МНО – антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) [1].

Получены доказательства эффективности применения рекомбинантного эпоэтина-альфа в комплексе с другими средствами лечения анемии у больных β -талассемией, находившихся на длительной гемотрансфузионной терапии [107]. Назначение эпрекса в составе комплексной терапии в течение первых 2-х недель способствовало увеличению концентрации Hb, повышался уровень гематокрита и число ретикулоцитов. В последующем наблюдалось стойкое купирование анемического синдрома и улучшение биохимических показателей, характеризующих работу печени, сократилось количество гемотрансфузий (при гомозиготной β -талассемии – до 8 в год и полном отсутствии их при промежуточной β -талассемии и дрепаноталассемии) [107].

Приведенные выше данные, позволяют сделать вывод о возможном использовании рЭПО при миелопролиферативных новообразованиях в случае развития анемии на фоне специфической терапии, а также в комплексе с другими средствами лечения анемии у больных β -талассемией.

На сегодня, по результатам различных исследований, ЭПСП применяются и в других случаях. В частности, в онкологии, в рамках предоперационной подготовки перед обширным хирургическим вмешательством, у пациентов с гематокритом <33%, с целью сбора достаточного количества аутологичной крови, а также перед проведением операции с ожидаемой кровопотерей 900-1800 мл, для уменьшения потребности в донорских эритроцитах [108,109].

Выявлено несколько факторов, существенно влияющих на частоту ответа рЭПО: а) неадекватная выработка ЭЭПО, выражающаяся в снижении наблюдаемого/прогнозируемого соотношения; б) наличие постоянного количества циркулирующих эритро-

идных предшественников; в) низкие сывороточные уровни фактора некроза опухоли и интерлейкина-1; г) одна линия ранее полученной химиотерапии. В то же время, почечная недостаточность, инфильтрация плазматическими клетками костного мозга, уровни IL-6 в сыворотке крови и другие клинические и лабораторные показатели существенно не влияют на частоту ответа в ходе терапии рекомбинантным эритропоэтином [66].

Существует несколько моделей, позволяющих прогнозировать эффективность применения рЭПО в каждом конкретном случае. В основе всех этих моделей лежат два критерия: несоответствие степени анемии уровню ЭПО и регистрация первых признаков терапевтического эффекта на ранних этапах применения рЭПО. M. Cazzola et al. [65] предложили модель оценки адекватности ответа организма на ЭПО, которая определяется соотношением Н:Г, где Н – наблюдаемый уровень ЭПО в сыворотке крови, Г – гипотетический повышенный уровень ЭЭ, который предположительно должен быть при данной степени анемии. Если у больного значение Н:Г больше 0,9, то с большой вероятностью применение рЭПО будет неэффективным [65]. При оценке взаимосвязи между положительным ответом на терапию ЭПСП и исходным уровнем ЭПО получена статистически значимая обратная корреляция ($r=-0,472$; $p=0,001$; $n=45$), указывающая на то, что пациенты с низкой концентрацией ЭПО в сыворотке крови чаще отвечали на терапию ЭПСП. Так, у больных с уровнем ЭПО <130 мМЕ/мл положительный ответ наблюдался существенно чаще, чем в группе с ЭПО ≥ 500 мМЕ/мл ($p<0,01$) [1,110]. Однако, другие исследователи, не обнаружили корреляции между эффективностью эритропоэтина бета и исходным уровнем сывороточного эритропоэтина, а также наличием В-симптомов, спленомегалии, особенностями сопроводительной терапии и степенью выраженности опухолевой инфильтрации костного мозга [71]. Однако низкие уровни ЭПО постоянно выявляются у больных с солидными опухолями и пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, поэтому его определение при назначении ЭПСП строгой необходимости не имеет. Уровень сывороточного ЭПО является важным предиктором ответа на ЭПСП при миелодиспластическом синдроме. Ответная реакция гораздо выше при уровне ЭЭ <500 мМЕ/мл и еще более отчетлива при <200 мМЕ/мл.

В модели, основанной на оценке первых признаков терапевтического ответа, в качестве критерия эффективности используется повышение числа ретикулоцитов в первые недели лечения рЭПО. Если через 2 недели лечения (4 недели для больных, получающих параллельно ХТ) число ретикулоцитов у больного повышается на 40×10^9 /л и более, то с высокой вероятностью можно прогнозировать эффективность применения рЭПО. Эта вероятность еще более возрастает, если у больного одновременно

наблюдается повышение уровня гемоглобина на 10 г/л и более. Значительное повышение уровня растворимого трансферрина в сыворотке крови является благоприятным фактором прогноза в отношении терапии рЭПО. Установлена обратная зависимость положительного ответа на терапию препаратами рЭПО от концентрации TNF- α ($r=-0,676$; $p=0,00077$) [1,32].

Как и многие другие препараты, рЭПО обладают побочными эффектами. Но большинство из них связано не с действием препарата, а с необоснованно быстрым приростом Hb или высоким его целевым уровнем, что сопряжено с угрозой ТЭО. Поэтому необходимо тщательный контроль уровня Hb и, если за первые 2 недели терапии прирост Hb >10 г/л или превышен уровень 110 г/л, то доза рЭПО должна быть редуцирована. Риск тромбозов возникает, главным образом, при уровне Hb >120 г/л.

В целом эритропоэтины хорошо переносятся, побочные эффекты очень редки и почти никогда не становятся причиной отмены препарата. Может наблюдаться повышение артериального давления вплоть до развития гипертонического криза, иногда отмечается выраженное увеличение количества эритроцитов. ЭПСП не следует применять пациентам с плохо контролируемой артериальной гипертензией (Уровень доказательности I, степень рекомендации A). В начале лечения возможен гриппоподобный синдром.

Перед назначением эритропоэтинов необходим тщательный сбор анамнеза и осмотр больного с целью выявления факторов риска. Рекомендуется при назначении эритропоэтинов обсуждать с пациентом возможные риски и осложнения при их использовании.

Специфические факторы риска тромбозов не установлены, но следует принимать во внимание общие факторы риска ТЭО – тромбозы в анамнезе, хирургические вмешательства и длительный период постельного режима или ограничения физической активности, большая опухолевая масса, применение ХТ, антрациклинов, иммуномодуляторов, высоких доз дексаметазона, катетеризация центральных сосудов, присоединившиеся инфекции, пожилой возраст, тромбофилия, артериальная гипертензия. Поэтому риск ТЭО должен быть тщательно оценен и должным образом проинформирован пациентом.

Риск тромбозов повышен у больных с впервые выявленным активным опухолевым заболеванием, поэтому их лечение следует начать со специфической терапии, добиться редукции опухолевой массы, а в последующем, ориентируясь на уровень Hb, решить вопрос об ЭПО-терапии. Тромбоцитоз с повышением числа тромбоцитов более 450×10^9 /л, как правило, требует особого внимания ввиду опасности тромботических осложнений. Для профилактики тромбозов у больных с числом тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9$ /л назначают антиагрегантные

препараты (тромбо АСС по 50-100 мг 1-2 раза в сутки).

Крайне редко на рекомбинантный белок эритропоэтина вырабатываются антитела к ЭПО, которые могут быть причиной развития парциальной красноклеточной аплазии. Клинически у таких пациентов наблюдается внезапное снижение уровня гемоглобина и ретикулоцитопения, в пунктате костного мозга выявляется полное исчезновение эритроидных элементов, в крови обнаруживаются антитела к ЭПО. При развитии парциальной красноклеточной аплазии терапия препаратами ЭПО прекращается.

Противопоказания для назначения ЭПСР: 1) повышенная чувствительность к препаратам рекомбинантного эритропоэтина или другим компонентам лекарственной формы; 2) парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии эритропоэтином; 3) неконтролируемая артериальная гипертензия; 4) невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии; 5) тяжелые окклюзионные заболевания коронарных, сонных, мозговых и периферических артерий и их последствия, включая острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего месяца, нестабильная стенокардия или повышенный риск тромбоза глубоких вен (при венозной тромбоэмболии в анамнезе); 6) гемолиз; 7) тяжелые инфекции (пневмония, сепсис); 8) беременность и период грудного вскармливания.

Заключение

Анемия у больных различными онкологическими и онкогематологическими заболеваниями является частым осложнением и характеризуется многообразной симптоматикой, приводит к дезадаптации в семейной, социальной и эмоциональной сферах. Анемия часто осложняет течение онкологического заболевания и значительно ухудшает прогноз. Анемия оказывает негативное влияние на эффективность химиотерапии (ХТ), усложняя проникновение препаратов в опухолевые клетки за счет уменьшения их оксигенации. Патогенез анемии при опухолевых заболеваниях системы крови – это сложный процесс, обусловленный участием многих факторов, ведущими из которых являются: вытеснение опухолевыми клетками эритроидных элементов КМ, недостаточная продукция ЭЭПО, супрессия эритроидного ростка КМ провоспалительными цитокинами, дефицит железа, гемолиз эритроцитов, токсический эффект противоопухолевой терапии. Для коррекции анемии при опухолевых заболеваниях системы крови широко используют переливание донорских эритроцитов. Трансфузии донорских эритроцитов нередко приводят к осложнениям иммунного и не иммунного характера, а при многократных гемотрансфузиях – к перегрузке организма железом с развитием гемосидероза внутренних органов. Причем, несмотря на быстрое достижение с помощью донорских эритроцитов безопасного для жизни

уровня гемоглобина, у больного все же сохраняются симптомы анемии, что ухудшает качество его жизни, ограничивает физическую активность.

Для лечения анемии у онкологических больных, получающих миелосупрессивную терапию, широко используются препараты рЭПО. Терапия ЭПСР рекомендуется пациентам с симптоматической анемией, получающим ХТ или комбинированную ЛТ-ХТ и имеющим уровень гемоглобина <100 г/л, а также пациентам с бессимптомной анемией, получающим ХТ и с гемоглобином <80 г/л. Терапия препаратами рЭПО позволяет существенно снизить потребность в гемотрансфузиях, что снижает риски возникновения постгемотрансфузионных осложнений. Использование международных рекомендаций, разработанных ведущими экспертами на основании рандомизированных исследований, позволяет осуществлять лечение рЭПО с максимальной пользой для больного. Целевой уровень гемоглобина 120 г/л вполне достаточен для сохранения высокого КЖ больных. Применение ЭПСР, в отличие от донорских эритроцитов, не вызывает иммунных реакций, гемотрансмиссивных инфекций, гемосидероза внутренних органов, обеспечивая профилактику прогрессирования анемии, обусловленной токсическим эффектом противоопухолевого лечения. Имеется строгая зависимость эффективности терапии эритропоэтином от дозы препарата и длительности лечения. В течение первых 2 недель эффекта нет при любой дозе препарата. Удовлетворительные результаты отмечаются после 4 недель непрерывной терапии. Если концентрация гемоглобина после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г/л, доза ЭПСР может быть оставлена прежней. Если концентрация Hb превысила 120 г/л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г/л и далее возобновить с редуцией дозы на 25%. Если концентрация Hb за этот период применения повысилась меньше, чем на 10 г/л, ответ на ЭПСР маловероятен и лечение следует прекратить, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа. Увеличение дозы или смена препаратов после 6-8 недель лечения у не ответивших пациентов, не рекомендуется; вместо этого лечение следует приостановить. В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации гемоглобина) применение ЭПСР должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии. У пациентов с анемией и дефицитом железа дополнительное парентеральное введение препаратов железа приводит к значительно большему повышению концентрации Hb, чем без использования этих препаратов. Лечение препаратами железа должно быть ограничено пациентами, получающими ХТ. Внутривенное железо без дополнительной терапии анемии может рассматриваться у отдельных пациентов с функциональным дефицитом железа.

Признанным в настоящее время является приме-

нение рЭПО у больных с солидными и немиелоидными гематологическими опухолями с анемией, вызванной опухолевым процессом и индуцированной химиолучевой терапией. Однако все больше появляется исследований, в которых показания к использованию рЭПО расширяются, включая и больных с миелоидными гематологическими опухолями. Лечение анемии с помощью ЭПСП следует рассматривать у пациентов с МДС с симптоматической анемией, Hb <100 г/л, риском от низкого до промежуточного-1

или от очень низкого до промежуточного риска.

Внедрение в клиническую практику препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина революционным образом изменило стратегию лечения анемии злокачественных новообразований и позволило не только устранить анемический синдром и уменьшить потребность в гемотрансфузиях, но и снизить заболеваемость и смертность больных за счет профилактики сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. – М.: СИМК, 2017. – 228 с.
2. Снеговой А. В., Ааро М., Гладков О. А. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 368–377.
3. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European cancer anaemia survey: A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. // *Eur J Cancer*. – 2004. – Vol. 40, N 15. – P. 2293-2306.
4. Álvarez Y. E., de las Peñas Bataller R., Altozano J. P. et al. SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients // *Clin Transl Oncol*. – 2021. – Vol. 23, N 5. – P. 931–939.
5. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy- Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. // *Semin Hematol*. – 1997. – Vol. 34, N 3, Suppl. 2. – P. 13–19.
6. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Потихонова Н.А. и др. Злокачественные лимфопролиферативные заболевания с анемией: изменение качества жизни пациентов на фоне переливаний донорских эритроцитов и применения препаратов рекомбинантного эритропоэтина//Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, №4. – С. 368-378.
7. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома: рук. для врачей// М.: МК, 2016. – 504 с.
8. Straus D.J. Epoetin alfa therapy for parameters with hematologic malignancies and mild anemia// *Clin. Lymphoma*. – 2003. – Vol. 4, Suppl. 1. – S. 13-17.
9. Santos F.P., Alvarado Y., Kantarjian H. et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib// *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, №5. – P. 982-991.
10. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma// *Am. J. Clin. Oncol*. – 2010. – Vol. 33, №5. – P. 465-468.
11. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 с.
12. Dallaglio G., Law E., Means R.T. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 7. – P. 2702–2704.
13. Wang W., Mao-Hong Zhang, Yuan Yu, Cong-gao Xu Influence of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interferon-Gamma on Erythropoietin Production and Erythropoiesis in Cancer Patients with Anemia // 2007. - Vol. 28, № 10. - P. 681–684.
14. Романенко Н.А., Глазанова Т.В., Бессмельцев С.С. и др. Цитокины воспаления и развитие анемического синдрома у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями // Гематология и трансфузиология. Восточная Европа. - 2017. - Т. 3, № 4. - С. 901-902.
15. Hunt J.A. Half-life and rate of synthesis of globin messenger ribonucleic acid. Determination of half-life messenger ribonucleic acid and its relative synthetic rate in erythroid cells// *Biochem. J*. – 1974. – Vol. 138, №3. – P. 487-498.
16. Papayannopoulou T., Abkowitz J., D'Andrea A. Biology of erythropoiesis, erythroid maturation and differentiation/ In: Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J. et al. (editors) *Hematology - Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, New York. – 2000. – P. 202-219.
17. Захаров Ю.М. Чувствительность клеток к кислороду и продукция эритропоэтина// Российский физиологический журнал им. И.И. Сеченова. – 2005. – Т. 91, №9. – С. 993-1004.
18. Gombos Z., Danihel L., Repiska V. et al. Expression of erythropoietin and its receptor increases in colonic neoplastic progression: the role hypoxia in tumorigenesis// *Indian J. Pathol. Microbiol*. – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 273-278.
19. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells// *Biologics: Targets and Therapy*. – 2012. – Vol. 6. – P. 163-189.
20. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями// Онкогематология. – 2011. – №3. – С. 39-49.
21. Smith T.G., Robbins P.A., Ratcliffe P.J. The human side of hypoxia-inducible factor// *Br. J. Haematol*. – 2008. – Vol. 141, №3. – P. 325-334.
22. Бессмельцев С.С. Современные подходы к лечению анемии у больных со злокачественными новообразованиями//Онкология. – 2008. – Т. 10, №2. – С. 275-283.
23. Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al. // Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. // *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26, N 13. – P. 2131–2138.
24. Nisman B., Barak V., Hubert A. et al. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer during first-line paclitaxel chemotherapy. // *Anticancer Res*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1939–1942.
25. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. // *Research and Practical Medicine Journal*. – 2017. – Vol. 4, N 2. – P. 37–42.
26. Winkelmann J.C., Penny L.A., Deaven L.L. et al. The gene for the human erythropoietin receptor: analysis of the coding sequence and assignment to chromosome 19p// *Blood*. – 1990. – Vol. 76, №1. – P. 24-30.

27. Бессмельцев С.С., Гусева С.А. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями// Украинский журнал гематологии та трансфузіології. – 2009. - №1. – С. 5-17.
28. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology// American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. // Blood. - 2010. – Vol. 116. – P. 4045–4059
29. Zupanić-Krmek D., Lang N., Jurčić D. et al. Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies// Acta Clin. Croat. – 2011. – Vol. 50, №4. – P. 495-500.
30. Huang L.J., Constantinescu S.N., Lodish H.F. The N-terminal domain of Janus kinase 2 is required for Golgi processing and cell surface expression of erythropoietin receptor// Mol. Cell. – 2001. – Vol. 8, №6. – P. 1327–1338.
31. Pierce C.N., Larson D.F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device// Perfusion. – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 83-90.
32. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е. и др. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями// Онкогематология. – 2010. – №3. – С. 22-28.
33. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обголец Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями// Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, №1. – С. 54-60.
34. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. и др. Ведение пациентки с параллельным течением множественной миеломы и первичного миелофиброза (случай из практики)//Биомедицинский журнал – www.Medline.ru. – 2011. – Т. 12. – С. 646-664.
35. Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластозах// Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, №1. – С. 31-37.
36. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment// Cancer Treat. Rev. – 2000. – Vol. 26. – P. 303-311.
37. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha// Acta Haematol. – 2009. – Vol. 121, N4. – P. 187-195.
38. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? // Semin. Oncol. – 2002. – Vol. 29, N 3, Suppl. 8. – P. 45-54.
39. Strausser-Weippl K., Ludwig H. Quality of response and survival in myeloma patients undergoing conventional chemotherapy// Haematologica. 2007 (EHA, Vienna, Austria). – P. 1001, Abstr. 0279.
40. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S. Renal insufficiency in multiple myeloma: Basic mechanisms in its development and methods for treatment// Renal Failure. – 1996. – Vol.18, N1.- P. 139 - 146.
41. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Поражение почек у больных хроническим лимфолейкозом// Урология и нефрология. – 1999. – №2. – С. 32 – 34
42. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Основные механизмы развития почечной недостаточности и методы ее коррекции при множественной миеломе// Тер. арх. – 1992. – № 6. – С. 85-89.
43. Singh A., Eckardt K.U., Limmernann A. et al. Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation// J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 251-256.
44. Takagi M., Migamoto Y., Kosaka M. et al. Clinical significance of serum erythropoietin levels in patients with multiple myeloma// Rinsho Ketsueki. – 1992. – Vol. 33. – P.1151-1157.
45. Gaya A., Urbano-Ispizua A., Fernández-Avilés F. et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment// Biol. Blood Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 14, N 8. – P. 880-887.
46. Borbenyi Z. Etiology and treatment of malignancy-associated anaemia// Magy Onkol. - 2001. - Vol. 45. - P. 437 – 441.
47. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 downregulation and GATA-2 upregulation// Biochem Pharmacol. – 2008. – Vol. 76, №10. – P. 1229-1239.
48. Hohauser S., Massini G., Giachella M. et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin// J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28, №15. – P. 2538-2543.
49. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Уровень цитокинов (интерлейкина-1β, фактора некроза опухолей-α, интерферона-γ, интерлейкина-6) у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемическим синдромом// Анемия при лимфомах: научное издание. НГМУ, Новосибирск, 2008. – С. 97-114.
50. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. // Oncologist – 2007. – Vol. 12. – P. 231–242.
51. Pedrazzoli P., Farris A., Del P.S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 1619–25.
52. Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. // Haematologica. – 2002. – Vol. 87. – P. 1209–1221.
53. Ludwig H., Pohl G., Osterborg A. Anemia in multiple myeloma // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2004. – Vol. 2, №4. – P. 233–241.
54. Aapro M.S., Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents // Oncologist. – 2008. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. 33–36.
55. NCCN Cancer- and chemotherapy-induced anemia. Practice Guidelines in Oncology-v.2.2010.
56. Al-Refaie W.F., Parsons H.M., Markin A., Abrams J., Habermann E.B. Blood transfusion and cancer surgery outcomes: a continued reason for concern. // Surgery. – 2012. – Vol. 152, N 3. – P. 344-354.
57. Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q. et al. Blood transfusions in colorectal cancer surgery: incidence, outcomes, and predictive factors: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program analysis. // Am J Surg. – 2013. – Vol. 206, N 6. – P. 1024-1033.

58. Connor J.P., O'Shea A., McCool K., Sampene E., Barroilhet L.M. Peri-operative allogeneic blood transfusion is associated with poor overall survival in advanced epithelial ovarian cancer; potential impact of patient blood management on cancer outcomes. // *Gynecol Oncol.* – 2018. – Vol. 151, N 2. – P. 294-298.
59. An E., Ogata K., Kuriya S. et al. Interleukin-6 and erythropoietin act as direct potentiators and inducers of in vitro cytoplasmic process formation on purified mouse megakaryocytes// *Exp. Hematol.* – 1994. – Vol. 22, N 2. – P. 149–156.
60. Brines M. L., Ghezzi P., Keenan S. et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2000. - Vol. 97, N 19. – P.10526–10531.
61. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions// *IMAJ.* – 2006. – N 8. – P. 703-706.
62. Parsa C.J. Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart// *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112, N 7. – P. 999–1007.
63. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues// *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 50, N10. – P. 1242-1251.
64. Ludwig H., Fritz E., Kontzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anaemia associated with multiple myeloma// *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1693-1699.
65. Cazzola M., Messinger D., Battistel V. et al. Recombinant human erythropoietin in anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: Dose finding and identification of predictors of respons. // *Blood.* – 1995. – Vol. 86. – P. 4446-4453.
66. Musto P., Falcone A., D'Arena et al. Clinical results of recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent patients with refractory multiple myeloma; role of cytokines and monitoring of erythropoiesis// *Eur. J. Haematol.* – 1997. – Vol. 58. – P. 314-319.
67. Garton J.P., Gerz M.A., Witzig T.E. et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial// *Arch. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 155. – P. 2069 - 2074.
68. Osterborg A., Steegmann J.L., Hellmann A. Phase II study of three dose levels of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in anaemic patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving combination chemotherapy// *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 136, №5. – P. 736-744.
69. Gaspy J., Degos L., Dicato M., Demetri G.D. Comparable efficacy of epoetin alfa for anemic cancer patients receiving platinum- and non-platinum-based chemotherapy: a retrospective subanalysis of two large, community-based trials. // *Oncologist.* – 2002. – Vol. 7, N 2. – P. 126-35.
70. Glossmann J.P., Engert A., Wassmer G. et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy – results of a randomized trial// *Ann. Hematol.* – 2003. – Vol. 82, №8. – P. 469-475.
71. Siakantaris M.P., Angelopoulou M.K., Vassilakopoulos N.P. et al. Correction of disease related anemia of B-chronic lymphoproliferative disorders by recombinant human erythropoietin: maintenance is necessary to sustain response// *Leuk. Lymphoma.* – 2000. – Vol. 40, №1-2. – P.141-147.
72. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma// *Clin. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 4, Suppl 1. – S. 23-29.
73. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study// *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29 (suppl.; abstr 9048).
74. Jens-Uwe Blohmer, Stefan Paepke and et al. Randomized phase III trial of sequential adjuvant chemoradiotherapy with or without erythropoietin Alfa in patients with high-risk cervical cancer: results of the NOGGO-AGO intergroup study. // *J Clin Oncol.* – 2011. – Vol. 29, N 28. – P. 3791-3797.
75. Straus D.J., Testa M.A., Sarokhan B.J. et al. Quality-of-life and health benefits of early treatment of mild anemia: a randomized trial of epoetin alfa in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies// *Cancer.* – 2006. – Vol. 107, №8. – P.1909-1917.
76. Hedenus M., Adriansson M., San Miguel J. et al. Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *Br J Haematol.* – 2003. – Vol. 122, N 3. – P. 394-403.
77. Smith R.E. Jr., Aapro M.S., Ludwig H. et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: Results of a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 7. – P. 1040-1050.
78. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 1532–1542.
79. Leyland-jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. // *J Clin Oncol.* - 2005. – Vol. 23. – P. 5960–5972.
80. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. // *J Clin On col.* – 2011. – Vol. 29, Suppl 15. – P. 9048.
81. Gaspy 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. – P. 301–315.
82. Douglas D. Epoetin Beta Does Not Affect Survival in Metastatic Breast Cancer. // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 592–598.
83. Zonder J.A. Thrombotic complications of multiple myeloma//*Hematology.* – 2006 (American Society of Hematology Education Program Book. Orlando, Florida, December 9-12, 2006). – P. 348-355.
84. Muñ oz Martín A.J., Gallardo Díaz E., García Escobar I. et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019) // *Clin Transl Oncol.* – 2020. – Vol. 22, N 2. – P. 171–186.
85. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J. et al. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin Production// *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 122, №3. – P. 386-393.
86. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации RUSSCO,

- часть 2. Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, #3s2. – С. 22–28.
87. Cazzola M., Mercuriali F., Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia// *Blood*. – 1997. – V. 89. – P. 4248-4267.
 88. Henry DH1, Gordan LN, Charu V and et al. Randomized, open-label comparison of epoetin alfa extended dosing (80 000 U Q2W) vs weekly dosing (40 000 U QW) in patients with chemotherapy-induced anemia. // *Curr Med Res Opin*. – 2006. – Vol. 22, N 7. – P. 1403-1413.
 89. Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В. и др. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. // *Онкогематология*. – 2018, Т. 13, № 2. – С. 48–61.
 90. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. // *Современная онкология*. – 2017. – Т. 19, №1. – 80–84.
 91. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Льянова А.А. и др. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет*. – 2022. – Т. 16, № 9. – С. 117–125.
 92. Negrin R., Stein R., Doherty K. et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – P. 4076–4081.
 93. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life // *Brit J Haematol*. – 2003. – Vol. 120. – P. 1037–46.
 94. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia// *Blood*. – 2006. – Vol. 108, №2. – P. 419-425.
 95. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. 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. – Vol. 22. – P. 1301-1307.
 96. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 4. – P. iv96–iv110.
 97. Escobar Álvarez Y., de las Peñas Bataller R., Perez Altozano J. SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients (2020) // *Clin Transl Oncol*. – 2021. – Vol. 23, N 5. – P. 931–939.
 98. Cavill I, Auerbach M, Bailie R, et al. Iron and the Anaemia of Chronic Disease: A Review and Strategic Recommendations. // *Current Med Res Opin*. – 2006. – Vol. 4, N 24. – P. 731-737.
 99. Hedenus M., Birgegard G., Nasman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study // *Leukemia*. – 2007. – Vol. 21, N 4. – P. 627–632.
 100. Pedrazzoli P., Farris A., Del P.S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. // *J. Clin. Oncol*. – 2008. – Vol. 26. – P. 1619–1625.
 101. Schmitt S., Mailaender V., Egerer G. et al. Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation in a Jehovah's Witness with multiple myeloma: review of literature and recommendations for high-dose chemotherapy without support of allogeneic blood products// *Int. J. Hematol*. – 2008. – Vol. 87, N 3. – P. 289-297.
 102. Olivieri A., Scortechini I., Capelli D. et al. Combined administration of alpha-erythropoietin and filgrastim can improve the outcome and cost balance of autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders// *Bone Marrow Transplant*. – 2004. – Vol. 34, №8. – P. 693-702.
 103. Gaya A., Urbano-Ispizua A., Fernández-Avilés F. et al. Anemia associated with impaired erythropoietin secretion after allogeneic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and response to treatment// *Biol. Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol. 14, №8. – P. 880-887.
 104. Cortes J., O'Brien S., Quintas A. et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. – *Cancer* 2004. – Vol. 100. – P. 2396-2402.
 105. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Эффективность коррекции анемии у больных хроническим миелодисплазией, развившейся на фоне терапии иматинибом// *Биомедицинский журнал Medline.ru*. – 2010. – Т. 11. – С. 376-389.
 106. Cervantes F., Alvarez-Larrán A., Hernández-Boluda J.C. et al. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature// *Br. J. Haematol*. – 2004. – Vol. 127, № 4. – P. 399 – 403.
 107. Байтаева Д. А., Бессмельцев С.С. Анализ клинической эффективности применения эритропоэтина в комплексной терапии при β-талассемии// *Эфферентная терапия*. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 61-67.
 108. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля// *Казанский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 100, №6. – С. 950-957.
 109. Алборов А.Э., Ханевич М.Д., Бессмельцев С.С. и др. Комплексный подход к коррекции анемии в предоперационном периоде при резекциях печени у пациентов с колоректальным раком и метастатическим поражением печени// *Казанский медицинский журнал*. – 2020. – Том 101, № 5. – С. 677-684.
 110. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Беркос М.В. и др. Прогностическое значение ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз, у больных лимфолиферативными заболеваниями с анемией// *Тер. Архив*. – 2013. – №8. – С. 81-86.

Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Кострома И.И., Глазанова Т.В., Грицаев С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНАМ ЛЕЙКОЦИТОВ (HLA) У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ПОКАЗАНИЯМИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Резюме. Согласно опубликованным данным, у 20-40% больных, являющихся кандидатами на выполнение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), выявляются антитела к аллогенным HLA-антигенам. От 1,4% до 24% пациентов имеют предсуществующие донор-специфичные анти-HLA антитела, признанные в настоящее время значимым барьером на пути успешного приживления донорских клеток. Целью нашего исследования являлось определение распространенности анти-HLA антител у больных множественной миеломой (ММ) с показаниями к ТГСК. Материалы и методы. В исследование включены 38 пациентов с диагнозом ММ, из них 17 мужчин и 21 женщина. Медиана возраста пациентов составила 55 лет. Метод исследования – мультиплексный флуоресцентный иммуноанализ с использованием платформы Luminex 200. Положительный результат констатировали при MFI более 500 единиц. Результаты. Аллосенсибилизирующие события в анамнезе установлены только у женщин. Трансфузии гемокомпонентов пере-

несли 33,3% женщин (7 человек). Беременности в анамнезе имели 90,5% женщин (19 человек). В 10 случаях имели место 1-2 беременности, в 9 случаях – 3 и более беременностей. Все женщины, перенесшие трансфузии компонентов крови, имели от 2 до 5 беременностей. Из 38 обследованных пациентов антитела к HLA-антигенам обнаружены в 7,9% случаев (3 женщины). Антитела к HLA-антигенам класса I определены у двух пациенток, к HLA-антигенам класса II установлены у одной пациентки. Согласно данным анамнеза, сенсибилизирующим событием во всех случаях являлась беременность. Заключение. Частота выявления антител к HLA-антигенам у больных ММ с показаниями к ТГСК, составила 7,9%, значимые различия распространенности антител к HLA-антигенам класса I и класса II не были установлены (5,3% против 2,6%, $p=0,6$).

Ключевые слова. Аллосенсибилизирующее событие, анти-HLA-антитела, множественная миелома

Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Kostroma I.I., Glazanova T.V., Gritsaev S.V.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

INCIDENCE OF ANTIBODIES TO HUMAN LEUKOCYTE ANTIGENS (HLA) IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA WITH INDICATIONS FOR HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Abstract. According to published data, 20-40% of patients who are candidates for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) have antibodies to allogeneic HLA-antigens. Between 1,4% and 24% of patients have pre-existing donor-specific anti-HLA antibodies, currently recognized as a significant barrier to successful engraftment of donor cells. The aim of our study was to determine the incidence of anti-HLA antibodies in multiple myeloma (MM) patients with indications for HSCT. Materials and Methods. The study included 38 patients with multiple myeloma. The male/female ratio was 17 to 21. The median age of the patients was 55 years. The research method was multiplex fluorescent immunoanalysis using Luminex 200. Positive result was stated at MFI more than 500. Results. Allosensitizing events in the anamnesis have been established only in females. Transfusions of blood components were carried out for 33,3% of females (7

patients). 90,5% of females (19 patients) had a history of pregnancy. 1-2 pregnancies took place in 10 cases, 3 or more pregnancies in 9 cases. All females who underwent transfusion of blood components had from 2 to 5 pregnancies. Antibodies to HLA-antigens were detected in 7.9% of cases (3 females). Antibodies to HLA class I antigens were detected in two patients; antibodies to HLA class II antigens were detected in one patient. According to the anamnesis, the sensitizing event was pregnancy in all cases. Conclusion. The frequency of anti-HLA antibodies in patients with multiple myeloma was 7,9%. Significant differences in the frequency of antibodies to class I and class II HLA antigens have not been established (5,3% vs. 2,6%, $p=0.6$).

Key words. Allosensitizing event, anti-HLA antibodies, multiple myeloma

Введение. В последние десятилетия в результате широкого применения эффективных лекарственных препаратов (иммуномодулирующие средства, ингибиторы протеасом, моноклональные антитела) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) существенно улучшились показатели выживаемости больных множественной миеломой (ММ) [1]. Согласно рекомендациям EHA-ESMO-21, ауто-ТГСК применяется для терапии пациентов с впервые диагностированной ММ в возрасте до 70 лет без сопутствующих заболеваний [2]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в настоящее время не является рекомендуемой терапевтической опцией для пациентов с ММ из-за высокого риска тяжелых посттрансплантационных осложнений, в первую очередь острой реакции «трансплантат-против-хозяина», однако может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии строго селективной категории больных – пациентов с агрессивным течением болезни, молодых больных из группы высокого риска [3].

Источником аллогенного трансплантата может быть идентичный по системе антигенов человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) родственный донор, доступный примерно для 25% пациентов с показаниями к алло-ТГСК, а также неродственный HLA-совместимый или частично совместимый донор, гаплоидентичный родственный донор, пуповинная кровь [4]. Согласно опубликованным данным, у 20-40% больных, являющихся кандидатами на выполнение ТГСК, выявляются антитела к аллогенным HLA-антигенам, образовавшиеся в результате контакта с чужеродными клетками или тканями во время беременности, переливания крови или предыдущей трансплантации [5,6]. От 1,4% до 24% пациентов имеют предрасполагающие донор-специфичные анти-HLA антитела (ДСА), признанные в настоящее время значимым барьером на пути успешного приживления донорских клеток [5,7]. Для минимизации риска развития несостоятельности трансплантата Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) разработала рекомендации, предполагающие определение ДСА с помощью мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа на основе платформы Luminex и/или перекрестной пробы в комплемент-зависимом лимфоцитотоксическом тесте у всех пациентов, являющихся кандидатами на ТГСК от гаплоидентичного или частично совместимого донора [8]. Спектр

и уровень анти-HLA антител, установленные в результате обследования больного, учитываются при выборе оптимального донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). При отсутствии подходящего донора в зависимости от определенного уровня средней интенсивности флуоресценции (mean fluorescence intensity, MFI) принимается решение о необходимости десенсибилизации больного.

Значимость различных видов сенсibiliзирующих событий в развитии анти-HLA антител, а также частота анти-HLA антител у пациентов с различными гематологическими заболеваниями в настоящее время остаются предметом изучения.

Целью нашего исследования являлось определение распространенности анти-HLA антител у больных ММ с показаниями к трансплантации ГСК.

Материалы и методы. В исследование включены 38 пациентов с диагнозом ММ, наблюдавшихся в клиническом отделении химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период 2016 – 2023 гг. Медиана возраста обследованных больных составила 55 лет (диапазон 41 – 64 года). Распределение по гендерному признаку: 17 мужчин и 21 женщина. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Период времени от постановки диагноза до определения анти-HLA антител составил от 3 до 36 месяцев, за исключением одной пациентки, у которой этот период составил 9,5 лет. Большинство больных (35 человек, 92%) до момента обследования на наличие анти-HLA антител получили терапию на основе бортезомиба.

Детекция IgG антител к HLA-антигенам класса I и II в образцах сыворотки крови осуществлялась с помощью наборов LIFECODES LifeScreen Deluxe (Immucor Transplant Diagnostics, Inc. USA), мультипараметрического анализатора Luminex 200, (Luminex Corporation, USA) и программного обеспечения MatchIT Antibody (Immucor Transplant Diagnostics, Inc. USA). Метод исследования – мультиплексный флуоресцентный иммуноанализ. Реактивность сыворотки определялась по флуоресцентному сигналу от каждой микросферы после коррекции неспецифического связывания по микросфере с негативным контролем. Результат оценивался как отрицательный при MFI менее 500 единиц. Средняя степень сенсibiliзации констатировалась при MFI в пределах 500 – 3000 единиц, согласно подходу Боровковой Н.В. и соавт. [9]

Таблица 1

Характеристика пациентов

| Показатель | Значение |
|---|--------------|
| Количество пациентов, из них: | 38 |
| Мужчины | 17 |
| Женщины | 21 |
| Медиана (диапазон) возраста, годы | 55 (41 - 64) |
| Мужчины | 52 (41 - 64) |
| Женщины | 58 (44 - 64) |
| Количество пациентов, перенесших гемотрансфузии, из них: | 7 |
| Мужчины | 0 |
| Женщины | 7 |
| Количество пациенток, перенесших беременности, из них с числом беременностей: | 19 |
| 1 | 3 |
| 2 | 7 |
| 3 и более | 9 |
| Количество пациентов с миеломной нефропатией, из них: | 5 |
| Мужчины | 4 |
| Женщины | 1 |

Результаты и обсуждение.

Среди пациентов обследованной группы аллосенсибилизирующие события в анамнезе были установлены только у женщин. Трансфузии гемоконпонентов перенесли 33,3% женщин (7 человек). Беременности в анамнезе имели 90,5% женщин (19 человек). В 10 случаях имели место 1-2 беременности, в 9 случаях – 3 и более беременностей. Информация о наличии беременностей у двух обследованных пациенток была недоступна. Все женщины, перенесшие трансфузии компонентов крови, имели от 2 до 5 беременностей. Миеломная нефропатия была констатирована у 13,2% больных (5 человек), из них у 4 мужчин и 1 женщины.

Из 38 обследованных пациентов антитела к HLA-антигенам обнаружены в 7,9% случаев (3 человека). Антитела к HLA-антигенам класса I определены у двух человек. Пациент М. – женщина, 64 года, беременности – 1, трансфузии компонентов крови – 0, время от постановки диагноза до обследования на наличие анти-HLA антител – 10 мес., максимальное значение MFI составило 3044. Пациент К. – женщина, 63 года, беременности – 2, трансфузии компонентов крови – 0, время от постановки диагноза до обследования на наличие анти-HLA антител – 9 мес., максимальное значение MFI 526. Антитела к HLA-антигенам класса II установлены у одного больного – женщина, 44 года, беременности – 4, трансфузии компонентов крови – 0, время от постановки диа-

гноза до обследования на наличие анти-HLA антител – 9,5 лет, максимальное значение MFI 791. Все три пациентки в период от постановки диагноза до определения анти-HLA антител получали терапию на основе бортезомиба. Частота выявления антител к HLA-антигенам класса I и II у пациентов обследованной когорты не имела значимых различий (5,3% против 2,6%, $p=0,6$). Установленная степень сенсибилизации характеризуется как средняя согласно подходу Боровковой Н.В. и соавт. [9]. У пациентов с наличием анти-HLA антител на момент обследования почечная недостаточность не была установлена.

На основании данных анамнеза наличие антител к HLA-антигенам у обследованных нами женщин, вероятно, являлось следствием беременности. В ранее выполненных исследованиях было продемонстрировано, что частота выявления анти-HLA-антител коррелирует с количеством беременностей [10,11]. Согласно данным D.J. Triulzi и соавт., среди женщин, перенесших одну беременность, анти-HLA антитела выявляются в 11,2% случаев; две беременности – в 22,5%; три беременности – в 27,5%; четыре и более беременностей – в 32,2% случаев [11]. В нашем исследовании подобная закономерность не наблюдалась, что может объясняться возрастом пациенток (медиана возраста обследованных женщин – 58 лет), и, следовательно, длительным периодом времени между беременностью и обследованием.

Согласно опубликованным данным, частота выявления анти-HLA антител, образовавшихся в результате беременности, с течением времени уменьшается. Если период времени составляет менее 10 лет после беременности, анти-HLA антитела определяются у 31,3% женщин, через 10-20 лет – у 26,0%, через 20-30 лет – у 22,4%, более чем через 30 лет – у 18,3% женщин [11]. В обследованной нами когорте из 19 пациенток, подтвердивших наличие беременностей в анамнезе, анти-HLA антитела были выявлены у трёх – 15,8% случаев. Информация о времени последней беременности у обследованных нами пациенток была недоступна.

У пациенток, имевших в анамнезе и беременности, и гемотрансфузии, антитела к HLA-антигенам выявлены не были. Время от момента проведения трансфузии до обследования было известно для пяти из семи пациенток: 9-14 месяцев – 4 человека, 41 год – 1 человек. В большинстве случаев имели место однократные трансфузии (эритроцитарная взвесь – 5 человек, эритроцитарная масса – 1 человек). Одна пациентка перенесла 2 трансфузии эритроцитарной взвеси (интервал между событиями – 16 лет, время от последней трансфузии до обследования – 9 месяцев). Уровень экспрессии молекул HLA класса I на поверхности эритроцитов значительно ниже по сравнению с лейкоцитами (100-2000 против $1-2 \times 10^5$ на клетку). Тем не менее, развитие сенсibilизация к аллогенным HLA-антигенам в результате трансфузий эритроцитов было продемонстрировано в ряде исследований. В частности, группа G.S. Balasubramaniam показала, что относительный риск развития анти-HLA антител у пациентов после переливания лейкодеплементированных эритроцитов в 4,1 раза выше по сравнению с пациентами, которым трансфузии не проводились [12]. Отсутствие анти-HLA антител у обследованных нами пациентов может быть обусловлено небольшим числом трансфузий (1-2), проводимой терапией основного заболевания (ММ), а также, возможно, индивидуальными особенностями иммунной системы.

Следует отметить, что 92% пациентов (35 человек) обследованной когорты получили терапию на основе бортезомиба в период, предшествовавший определению анти-HLA антител, что может быть причиной невысокой распространенности анти-

HLA-антител (7,9%) в обследованной нами когорте. Результаты работы, опубликованной в 2022 г. группой F. Theves, свидетельствуют о выявлении антител к HLA антигенам у 46% пациентов с диагностированной ММ [13]. В этом исследовании также был выполнен анализ влияния различных терапевтических схем на динамику анти-HLA антител. Снижение уровня анти-HLA антител или их исчезновение наблюдались как у пациентов, получавших терапию, включающую алкилирующий агент, иммуномодулятор и ингибитор протеасом, так и терапию с использованием даратумумаба. При лечении даратумумабом снижение уровня анти-HLA наблюдалось в 85% случаев, включая полное исчезновение в 56% случаев, при использовании терапевтических схем без даратумумаба соответствующие показатели составили 77% и 45% ($p=0,8$).

Выявление и мониторинг анти-HLA антител могут иметь значение для больных ММ с почечной недостаточностью. Как установлено ранее, до 50% пациентов с впервые диагностированной ММ могут страдать почечной недостаточностью, из них у 20% выявляется тяжелая почечная недостаточность и 10% требуется диализ. Больные ММ составляют около 2% среди пациентов, зависимых от диализа, однако имеют в 2,77 раза более высокий риск смерти по сравнению с пациентами с другими нозологиями [14]. Из-за низкой общей выживаемости пациентов с ММ, находящихся на диализе, альтернативным вариантом заместительной почечной терапии для тщательно отобранных больных может стать трансплантация почки [15]. Наличие у пациента предрасполагающих анти-HLA антител в высоком титре ассоциировано со сложностью подбора совместимого донора органного трансплантата и риском гуморального отторжения.

Заключение

Частота выявления антител к HLA-антигенам у больных ММ с показаниями к ТГСК составила 7,9%. Значимые различия распространенности антител к HLA-антигенам класса I и класса II не были установлены. Антитела к HLA-антигенам были обнаружены только у женщин, наиболее вероятным сенсibilизирующим событием, согласно анамнезу, являлась беременность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) // Вестник гематологии. – 2022. – Т. XVIII, № 2. – С. 4-26.
2. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpo E. et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – P. 309-322.
3. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 7. – С. 778-784. doi:10.26442/00403660.2021.07.200929
4. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. – 2016. – Т. 3. – С. 30-36. doi:10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36
5. Bettinotti M.P. Evolution of HLA testing for hematopoietic stem cell transplantation: Importance of the candidate's antibody

- profile for donor selection // *Human Immunology*. – 2022. – Vol. 83. – P. 721–729. doi:10.1016/j.humimm.2022.04.012
6. Хамаганова Е.Г., Дроков М. Ю., Хижинский С. П. и др. Антитела к антигенам лейкоцитов (HLA) у больных с запланированной трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // *Трансфузиология*. – 2022. – № 1. – С. 156-170.
 7. Paina O.V., Pavlova I.E., Ivanova N.E. et al. Donor-specific anti-HLA antibodies detection of de facto crossmatch method in pediatric recipients before haploidentical hematopoietic stem cell transplantation // *Cellular Therapy and Transplantation*. – 2020. – Т. 9., № 4. – С. 53-58. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-4-53-58
 8. Ciurea S.O., Cao K., Fernandez-Vina M. et al. Bone Marrow Transplantation The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation // *Bone Marrow Transplantation* – Published online 15 January 2018. doi:10.1038/s41409-017-0062-8
 9. Боровкова Н.В., Пинчук А.В., Шмарина Н.В. и др. Выбор иммуносупрессивной терапии в зависимости от уровня антител к HLA при трансплантации почки // *Трансплантология*. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 35-41. doi:10.23873/2074-0506-2018-10-1-35-41
 10. Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Диагностика иммунологического конфликта при беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 3. – С. 16-19.
 11. Triulzi D.J., Kleinman S., Kakaiya R.M. et al. The Effect of Previous Pregnancy and Transfusion on HLA Alloimmunization in Blood Donors: Implications for a Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) Risk Reduction Strategy // *Transfusion*. – 2009. – Vol. 49, № 9. – P. 1825–1835. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02206.x
 12. Balasubramaniam G.S., Morris M., Gupta A. et al. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion// *Transplantation*. – 2012. – Vol. 93, № 4. – P. 418–422. doi: 10.1097/TP.0b013e3182419864
 13. Theves F., Kheav D., Talbot A. et al. Impact of Daratumumab on Anti-HLA Antibodies Level in Patients with Multiple Myeloma, a Role in Transplantation? // *Clinics in Oncology*. – 2022. – Vol. 7, article 1939. <https://www.clinicsinoncology.com/open-access/impact-of-daratumumab-on-anti-hla-antibodiesnbsplevel-in-patients-9127.pdf>.
 14. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. *Bone Marrow Transplant*. – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 771-783. doi:10.1038/bmt.2011.8
 15. Heybeli C., Bentall A.J., Alexander M.P. et al. Kidney transplant outcomes of patients with multiple myeloma. *Kidney International Reports*. 2022. – Vol. 7, № 4. – P. 752-762. doi:10.1016/j.ekir.2022.01.003

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (Обзор литературы)

Романенко Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Железодефицитная анемия (ЖДА) является частым приобретенным заболеванием, обусловленное снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, приводящее к нарушению образования гемоглобина и эритроцитов с развитием гипохромной анемии и нарушений трофики тканей. В настоящей лекции даны общие понятия о биологической роли железа, его кинетике и регуляции в организме. Детально представлены причины дефицита железа, основные аспекты патогенеза, а также приведена современная классификация ЖДА. Подробно дано описание клинической картины с акцентом на симптомах латентного дефицита железа и самой анемии, а также на диагностике и дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, сопровождающимися гипохромной анемией и сидеропеническим состоянием. Детально изложены вопросы терапии с использованием препаратов для

энтерального и парентерального применения, показан расчет необходимой дозы железа в зависимости уровня гемоглобина, а также рассмотрен вопрос коррекции анемии с помощью трансфузий эритроцитов. Особое внимание уделено мерам профилактики у определенных категорий людей, имеющих риск развития ЖДА.

Лекция представляет интерес для врачей различных специальностей, включая гематологов, трансфузиологов, терапевтов, педиатров, хирургов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и др., повышающих квалификацию, а также – для клинических ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, гемоглобин, ретикулоциты, гипохромия, эритроцит, препараты железа, сывороточный ферритин, сывороточное железо, дефицит железа

IRON-DEFICIENCY ANEMIA (Review)

Romanenko N.A.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Iron deficiency anemia (IDA) is a common acquired disease caused by a decrease of iron content in the blood serum, bone marrow and depot, leading to a violation of the formation of hemoglobin and erythrocytes with the development of hypochromic anemia and tissue trophic disorders. This lecture gives general concepts of the biological role of iron, its kinetics and regulation in the body. The causes of iron deficiency, the main aspects of pathogenesis are presented in detail, as well as the modern classification of IDA. In the lecture are given a detailed description of the clinical picture with an emphasis on the symptoms of latent iron deficiency and anemia itself, as well as on diagnosis and differential diagnosis with other diseases accompanied by hypochromic anemia and sideropenic state. The issues of therapy with the use of drugs for enteral and parenteral administration are

described in detail, the calculation of the required dose of iron depending on the level of hemoglobin is shown, and the issue of correcting anemia with the red blood transfusions is also considered. Particular attention is paid to preventive measures in certain categories of people at risk of developing IDA.

The lecture is of interest to doctors of various specialties, including hematologists, transfusiologists, internists, pediatricians, surgeons, obstetricians, gynecologists, anesthesiologists-resuscitators, etc., who improve their qualifications, as well as for clinical residents, graduate students and students of medical universities.

Keywords: iron deficiency anemia, hemoglobin, reticulocytes, hypochromia, erythrocyte, iron preparations, serum ferritin, serum iron, iron deficiency

Введение

Железодефицитная анемия (ЖДА) является частым приобретенным заболеванием, обусловленным снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, приводящее к нару-

шению образования гемоглобина и эритроцитов с развитием микроцитарной гипохромной, анемии и нарушений трофики тканей. ЖДА представляет собой как самостоятельную нозологическую форму, так и осложнение или проявление других заболе-

ваний, включая злокачественные новообразования, патологию гемостаза, хронические язвы слизистых, акушерско-гинекологические заболевания и т.п. По сути своей ЖДА это полиэтиологичное заболевание, в основе которого лежит дефицит железа в организме, обусловленный нарушением поступления, усвоения или повышенных потерь этого микроэлемента и характеризуется микроцитозом и гипохромной анемией [1].

ЖДА выявляется в любой возрастной категории людей – от периода новорожденности до глубокой старости. Также ЖДА почти с одинаковой частотой наблюдается у лиц мужского и женского пола, хотя в фертильный период начиная с пубертата и до менопаузы преобладают женщины, что обусловлено естественной циклической кровопотерей в период месячных.

Важно подчеркнуть, что ЖДА относится к дефицитным анемиям, следовательно, это группа анемий гипорегенераторного типа, отличительной чертой которых является значительное снижение числа ретикулоцитов (ретикулоцитопения), а в тяжелых случаях может выявляться нейтропения и/

или умеренная тромбоцитопения. В то же время при назначении препарата железа у пациента будет сопровождаться ретикулоцитарным кризом нередко с увеличением их содержания более 50–150%, что может быть полезным при дифференциальной диагностике с другими анемиями, например, анемий вследствие дефицита белков и аминокислот, а также других веществ (медь, кобальт, витаминов группы В), участвующих в кроветворении, от анемий связанных с нарушением синтеза порфиринов (протопорфирия, порфирия, отравление свинцом) и т.п. Характерной особенностью железодефицита является то, что даже при отсутствии анемии у пациентов часто наблюдаются сидеропенические симптомы, нарушение трофики слизистых, кожи, изменения вкусовых приоритетов, нарушения толерантности к физической нагрузке, что обусловлено дефицитом ферментов, в состав которых входит железо [1, 2].

Железодефицитные состояния по Международной статистической классификации болезней, связанных со здоровьем (МКБ-10), подразделяют на ниже следующие (Таблица 1):

Таблица 1.

Классификация железодефицитных состояний по МКБ-10

| Код МКБ-10 | Нозологическая форма |
|------------|--|
| D 50 | Железодефицитная анемия (сидеропеническая, гипохромная) |
| D 50.0 | Железодефицитная анемия вторичная, вследствие потери крови (хроническая, постгеморрагическая хроническая анемия) |
| D 50.1 | Сидеропеническая дисфагия (синдром Келли-Патерсона и синдром Пламмера-Винсона); |
| D 50.8 | Другие железодефицитные анемии |
| D 50.9 | Железодефицитная анемия неуточненная |
| D 63.0 | Анемия при новообразованиях |
| D 63.8 | Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках |
| E 61.1 | Недостаточность железа |
| O 99.0 | Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период |

Важно подчеркнуть, что в группу железодефицитных состояний в ряде случаев можно отнести, как: D 63.0 – Анемия при новообразованиях, D 63.8 – Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках, E 61.1 – Недостаточность железа (латентный дефицит железа) и O 99.0 – Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период. При этих состояниях патогенез анемии более сложный, комплексный и может сочетаться с функциональным дефицитом железа особенно при анемии хронического или опухолевого заболевания [3].

Кинетика железа и его регуляция

Известно, что в организме здорового человека содержится 4–5 г железа; из них приходится на ге-

моглобин (в составе гема) порядка 50%, т.е. в циркулирующих эритроцитах – 2000–2500 мг железа. Остальная часть его содержится в миоглобине (300 мг или 7–8%), связана с тканевыми ферментативными системами (300 мг или 7–8%) и в виде запасов депо: в печени (500–1000 мг или 10–20%), в костном мозге (300 мг или 7–8%), в ретикулоэндотелиальной системе в макрофагах (до 500 мг или 10–12%). При этом важно подчеркнуть, что в 1 мл «чистых» эритроцитов (без плазмы) содержится около 1,08 г железа, следовательно в 1 мл крови с гематокритом 48–50% в норме содержание железа составляет 0,5 мг. Это необходимо учитывать особенно в категории доноров крови, а также при небольших объемах кровопотери, но длящихся в течение нескольких месяцев или лет, например, из эрозии слизистой тонкой

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

кишки, геморрое, фибромиоме.

Важно подчеркнуть, что суточная потребность в железе составляет порядка 22–24 мг. Эта потребность обеспечивается практически полностью за счет образующегося при распаде старых собственных эритроцитов (из гема гемоглобина). Однако в ходе жизнедеятельности организма происходит в небольших количествах (1–1,5 мг в сутки) потеря этого микроэлемента (десквамация эпителия, *mensis*, мелкие кровотечения) и, чтобы не возникло дефицита железа, оно должно пополняться за счет энтерального поступления с пищей. Так, из продуктов питания у здорового человека в течение суток всасывается максимум 2,0–2,5 мг, хотя с пищей поступает более 15–20 мг микроэлемента. Однако при железодефицитном состоянии всасывание его возрастает приблизительно в 3 раза, составляя 5–6 мг в сутки. Процесс всасывания железа у человека жестко регулируется ферментативными системами, не допускающими перегрузки железа (механизмов выведения железа в организме нет). Поэтому большее количество микроэлемента, чем требуется организму, алиментарным путем не будет усвоено [4].

Все же, как происходит усвоение пищевого желе-

за? Продукты, содержащие железо, в пищеварительном тракте под действием ферментов желудка (пепсин, соляная кислота) и двенадцатиперстной кишки (трепсин) подвергаются частичному расщеплению (протеолизу) с высвобождением атомов трехвалентного железа (Fe^{3+}). На апикальной поверхности энтероцитов двенадцатиперстной кишки (90%) и проксимального отдела тощей кишки (до 10%) происходит восстановление этого микроэлемента с трехвалентного (Fe^{3+}) до двухвалентного (Fe^{2+}) при участии медь-зависимой металлопротеазы – ферроредуктазы [5]. Далее с помощью белка двухвалентного металла-транспортера-1 (ДМТ1) ионы Fe^{2+} переносятся внутрь энтероцита (Рис. 1). Этот транспорт железа очень зависит от содержания лабильного пула железа в сыворотке крови, с одной стороны, и от содержания других двухвалентных металлов в пище, например, кальция при питье молока, с другой стороны. То есть, если в пище будет содержаться много ионов кальция, то они будут конкурировать с ионами двухвалентного железа и тем самым резко сократится всасывание железа, что важно помнить, назначая энтеральные препараты железа при лечении ЖДА.

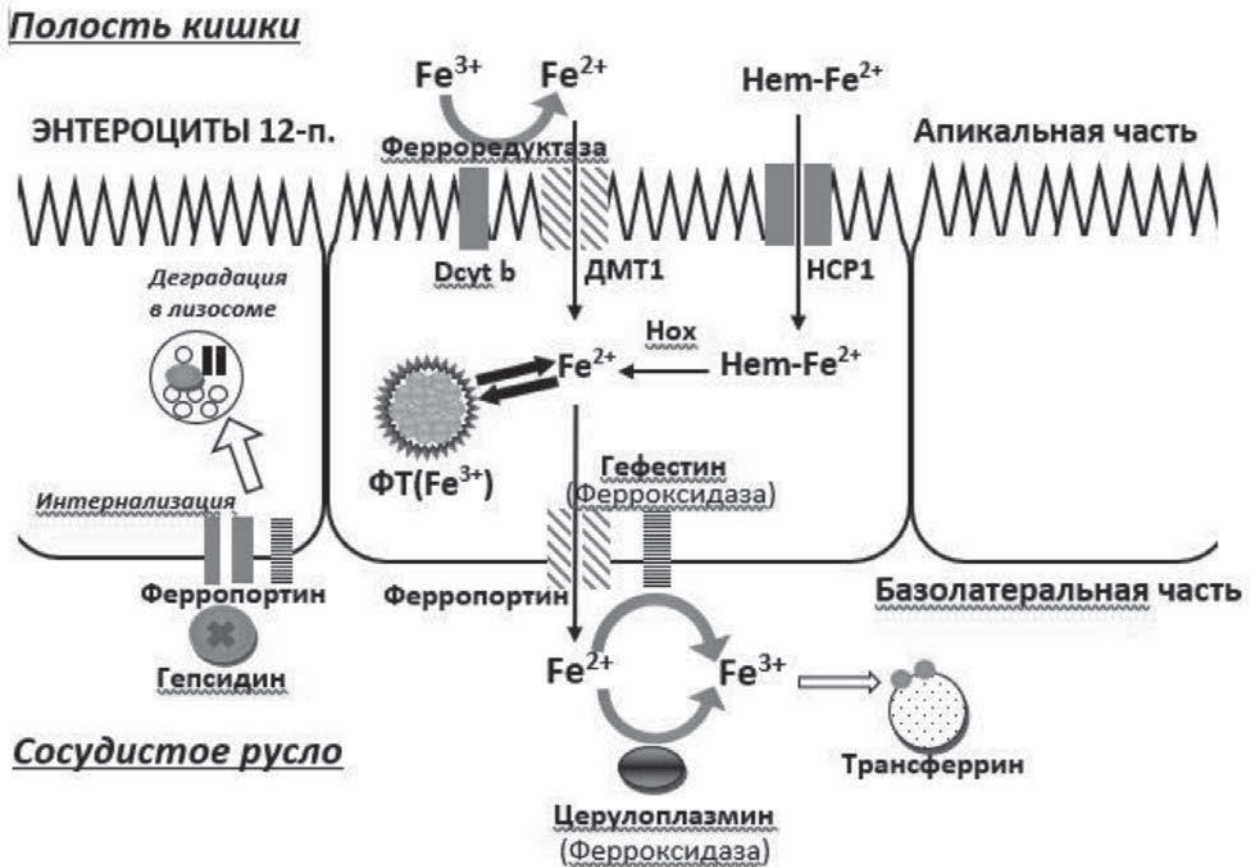


Рисунок 1. Схема всасывания железа в энтероците двенадцатиперстной кишки [5]

Далее, с помощью белка ферропортина железо транспортируется в плазму крови. При этом, часть железа еще внутри клетки из двухвалентного под действием гепсидина окисляется до трехвалентного, а другая его часть окисляется в плазме с помощью церулоплазмينا. Оба белка – церулоплазмин, гепсидин – относятся к феррооксидазам. В любом случае в плазме микроэлемент должен быть трехвалентным. Если ионы железа (Fe^{2+}) находятся в свободном состоянии в плазме, т.е. не связаны с транспортными белками или не входят в состав молекул ферментов или гемоглобина, то они обладают токсическим эффектом, вызывая перекисное окисление мембран. Поэтому при переходе железа из клетки в кровь транспортным белком трансферрином захватываются (по два атома железа на каждый) и транспортируются к клеткам мишеням (эритроблестам костного мозга) или в депо. На эритроблестах экспрессируются трансферриновые рецепторы, с помощью которых железо захватывается и путем пиноцитоза переносится в клетку-мишень. Важно подчеркнуть, что количество трансферриновых рецепторов существенно возрастает на поверхности эритроидных клеток при железодефицитном состоянии. Они могут попадать в растворенном состоянии в сыворотку крови. Их можно определить с помощью иммунотурбидиметрического метода или иммуноферментным анализом – растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR). sTfR нередко используют в трудных случаях диагностики железодефицитного состояния [5].

Железо идет на синтез гема, нуклеиновых кислот, железосодержащих энзимов. Неутилизованное («лишнее») железо соединяется с ферритином, являющимся одновременно транспортным белком и белком-депо и может на себе нести до 5000 атомов железа, в то время как трансферрин – лишь два.

Основным регулятором железа в организме является гормон гепсидин, синтезируемый клетками печени. Его содержание меняется в зависимости от уровня лабильного железа в сыворотке крови: поскольку он является отрицательным регулятором, при повышении железа в крови увеличивается синтез этого гормона, который вступает во взаимодействие с ферропортином, образуя комплекс «ферропортин-гепсидин», в результате чего ферропортин перестает переносить ионы железа из клетки в кровотоки и подвергается деградации (Рис. 1). Иными словами, гепсидин является обратным регулятором железа. Его основная роль в организме – не допустить избытка железа, а при микробном воспалении – удалить железо из крови, так как оно играет важную роль в жизнедеятельности микроорганизмов (патогенов), и при его снижении нарушается деление бактерий. И наоборот, при дефиците железа синтез гепсидина падает и ферропортин беспрепятственно переносит железо в кровотоки. Антагонистом гепсидина и в то же время положительным

регулятором железа является эритроферрон, который синтезируется клетками эритрона костного мозга. При снижении железа в сыворотке крови количество эритроферрона возрастает, что блокирует синтез гепсидина и, в конечном итоге, повышается всасывание железа в кишечнике, а кроме того, облегчается выход его из депо в кровотоки [6]. Его количество также увеличивается при кровотечении и при введении гормона эритропоэтина.

Биологическая роль железа в организме

Известно, что железо входит в состав гемоглобина – в структуру молекулы гема, осуществляя перенос кислорода тканям. В легких кислород, диффундируя из просвета в капилляр (в кровотоки), захватывается атомами железа и переносится в ткани, т.е. восстановленный гемоглобин, в составе которого Fe^{2+} , присоединяет с O_2 , окисляясь до Fe^{3+} , транспортирует кислород в ткани. В тканях происходит отдача кислорода и восстановление железа до Fe^{2+} . Иными словами, ценность железа заключена в транспорте кислорода и снабжении им органов и тканей.

Помимо переноса кислорода железо принимает участие в процессах тканевого дыхания, оно входит в состав более чем половины различных энзимов цикла Кребса и его кофакторов, принимая участие в ферментативном окислении глюкозы до CO_2 и H_2O с получением 38 молекул АТФ. Наличие железа в клетках мозга важно для окончаний нейронов, которые синтезируют γ -аминомасляную кислоту; при снижении Fe происходит нарушение деградации гамма-аминомасляной кислоты и нарушается функционирование нейронов, синтезирующих дофамин. Кроме того, железо необходимо для кроветворения (не только эритрона, но и миелоидной и лимфоидной ткани), синтеза гормонов щитовидной железы, катехоламинов, коллагена, поддержания иммунной системы (фагоцитоз, естественные киллеры, белки системы комплемента, лизоцим, интерфероны, иммуноглобулины класса А), играет роль в росте и старении клеток, а также оно вовлечено в различные процессы активации и ингибирования целого ряда ферментов и т.п. Поэтому, если возникает недостаток железа в организме, то происходит не только хроническая гипоксия тканей, обусловленная снижением кислорода, но и масса нарушений в клетках и тканях, где задействовано железо [5, 7].

Этиология и патогенез железодефицитного состояния и анемии

Среди причин развития железодефицита в организме человека выделяют следующие группы:

- недостаточное поступление в организм с пищей;
- нарушение всасывания железа (патология желудочно-кишечного тракта);
- хронические кровопотери (при опухолях, маточные и язвенные);

- повышенное потребление (во время роста и развития ребенка, в период лактации, при интенсивной нагрузке у спортсменов).

1. Причиной недостаточного поступления железа в организм с пищей может быть голодание, диета, не содержащая в пищевых продуктах достаточного количества железа, например, диета без мяса. Важно подчеркнуть, что железо содержится в большинстве продуктов животного и растительного происхождения. Однако биодоступность железа во фруктах, овощах крайне низкая, поэтому оно плохо всасывается в пищеварительном тракте. В то же время в мясных продуктах, особенно в говядине, баранине, свинине, в печени, в почках содержится довольно много гемового железа, которое хорошо усваивается и быстро восстанавливает дефицит в организме.

2. Частой причиной нарушения усвоения железа является патология желудочно-кишечного тракта или прием пищи с некоторыми лекарствами. Если у пациента ахилия при хронических атрофических гастритах (*Helicobacter P.*), или имеются рубцы, воспаления в двенадцатиперстной кишке или проксимальном отделе тощей кишки (дуоденит, энтерит), синдром мальабсорбции, глютенная энтеропатия, спру, болезнь Крона, злокачественные новообразования верхних отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка), то часто развивается железодефицитное состояние. При наличии вышеперечисленных заболеваний у больных очень плохо происходит его восполнение даже на фоне приема препаратов железа.

3. Хроническая кровопотеря – это одна из наиболее частых причин дефицита железа. Здесь речь идет не об острой кровопотере (хотя она может тоже приводить к дефициту железа), а о хронической, когда ежедневно теряется по несколько мл крови. При этом хроническая кровопотеря может быть явной с потерей крови > 50 мл в день, что может быть: а) замечено даже самим пациентом, например, кровь в стуле, маточные кровотечения; б) скрытой кровопотерей, при которой теряется менее 5-15 мл в течение суток, но за год составит около 1,5–5,5 л крови. Микрогеморрагический синдром, нередко, не представляется возможности выявить с помощью тестов на скрытую кровь, например, реакцией Грегерсена или аналогичной, а требует проведения более тонких методов диагностики, например, видеокапсульной эндоскопии.

Среди кровопотерь можно выделить:

1) маточные (при фибромиоме матки даже без явных кровотечений);

2) язвы или эрозии в желудочно-кишечном тракте (хронические воспалительные заболевания желудка, тонкой кишки, толстой кишки, гигантский гипертрофический гастрит – болезнь Менетрие, полипозный гастрит, варикоз вен пищевода с кровотечениями, трещина заднего прохода, геморрой);

3) носовые кровотечения (из Киссельбахового

сплетения, при наследственной телеангиэктазии, при тромбоцитопатиях или тромбоцитопениях);

4) легочные (кордароновый пульмонит, кровохарканье при опухолях, туберкулезе, буллы);

5) почечные;

6) после экстракции зубов;

7) кровотечения в закрытые полости, когда не обнаруживается видимого кровотечения при эктопическом эндометриозе (эктопическое разрастание эндометрия: излившееся с кровью железо не используется на эритропоэз, а теряется); аналогично к потере железа приводит изолированный легочный гемосидероз, гемолитические опухоли, возникающие в замыкающихся артериях и встречающиеся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например, в легких, плевре;

8) у доноров крови, особенно при повторных кроводачах (эксфузия одной дозы крови составляет 450–480 мл крови, что соответствует 200–250 мг железа, а при четырехкратной сдаче крови на протяжении одного года потеря этого микроэлемента из организма составит около 800–1000 мг);

9) гематурии различного происхождения (хронический гематурический нефрит, IgA-нефропатия, мочекаменная болезнь, перманентный внутрисосудистый гемолиз), а также у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе (в закрытом контуре) потеря железа достигает 15–30 мг за одну процедуру или до 120–250 мг в месяц (равной половине или целой дозы крови при одной кроводаче у донора);

10) ятрогенные кровопотери (частые многократные эксфузии крови для исследований), кровопускания (при истинной полицитемии или вторичных эритроцитозах) [1].

4. Расход преобладает над поступлением. Причина такого железодефицитного состояния характерна больше для: а) лиц, имеющих высокую физическую нагрузку (спортсмены, тяжелые работы); б) в период интенсивного роста (на первом году жизни – происходит увеличение массы тела ребенка в 3 раза, а также в подростково-юношеский период); в) у женщин во время беременности и кормления грудью (теряется железо на рост плода в количестве 350 мг и плацентарную кровь – 200 мг, кровопотеря в родах – 50–100 мг, грудное вскармливание – 450 мг, что в целом составляет 1000–1200 мг железа).

В патогенезе ЖДА играет роль снижение железа в крови и депо, что ведет к:

1) снижению синтеза гема и образования гемоглобина с развитием анемии и гипоксии тканей, синтеза миоглобина;

2) снижению синтеза железосодержащих ферментов тканей с последующим поражением эпителиальных тканей и: а) атрофией слизистых оболочек, прежде всего пищеварительного тракта, нарушая всасывание железа, б) трофическим поражениям кожи и ее дериватов, в) гипоксии тканей;

3) нарушению синтеза железосодержащих соединений, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях (цитохромы, пероксидазы), снижение антиоксидантных факторов, что приводит к усилению липопероксидации (усилению перекисного окисления) и повреждению мембран с последующим их лизисом, т.е. укорочением их жизни, что усугубляет анемию [1, 2, 5].

Особым образом отличается анемия онкологического заболевания. Данный тип анемии, как правило, носит комплексный генез. Он может включать в себя хронический микро- или макрогеморрагический синдром, приводящий к железодефицитной анемии, супрессивное воздействие провоспалительных цитокинов в ответ на опухоль с развитием функционального железодефицита, недостаточную продукцию эндогенного эритропоэтина, гипоплазию красного кроветворного ростка костного мозга за счет вытеснения его опухолевыми элементами, а также токсический эффект цитостатических химиопрепаратов, что может усугубляться развитием постцитостатической двух- или трехфазной цитопенией [3, 8]. Важно подчеркнуть, что в данной ситуации часто присутствует железодефицит и его необходимо корректировать препаратами железа в комплексе с эритропоэстимулирующей терапией или трансфузиями эритроцитов [3].

Эпидемиология

Железодефицитная анемия относится к самому распространенному заболеванию в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста, особенно у беременных [1]. Нередко выделяют предлатентный, латентный и манифестный дефициты железа [7]. Предлатентный дефицит железа – это состояние, обусловленное снижением запасов железа, но без уменьшения его расходов на эритропоэз; латентный дефицит железа – это полное истощение запасов этого микроэлемента в депо, но без признаков анемии; манифестный дефицит железа – это снижение гемоглобина, сопровождающееся признаками анемии.

В целом железодефицитные состояния встречаются приблизительно в 2–5 раз чаще, чем сама ЖДА. При этом частота последней варьирует в широких пределах, составляя от 2–59% в популяции. Во многом на частоту ЖДА влияют социально-экономические условия жизни, сбалансированное полноценное питание, пол, возраст, раса, наличие сопутствующей патологии (особенно сопровождающейся кровотечениями, например, язвенная болезнь, солидная опухоль, фибромиома матки, патологии гемостаза), местность, на которой проживает пациент.

Так, у взрослых мужчин частота ЖДА в развитых странах составляет лишь 2%, в развивающихся – 26%, у женщин в развитых странах – 11%, в развивающихся – 47%. При этом у беременных женщин в развитых странах – 14%, в развивающихся – 56% [1].

В детской популяции частота ЖДА еще больше зависит от социально-экономических условий. Так, если в развитых странах у детей ЖДА в возрасте 5–12 лет составляет около 7%, то в развивающихся доходит до 46%. Более того, среди всех разновидностей анемий у детей железодефицитные составляют 90%.

Учитывая такую высокую распространенность ЖДА в зависимости от ее частоты экспертами ВОЗ принято подразделять на умеренную распространенность < 20%, среднюю – от 20% до 39,9% и высокую – > 40% [1].

Клиника

При рассмотрении клинической картины ЖДА следует выделить такое состояние, как латентный дефицит железа и собственно железодефицитную анемию, характеризующуюся сидеропеническим и анемическим синдромами.

Латентный дефицит железа может протекать бессимптомно или сопровождаться общими симптомами, не имеющих специфической окраски. Он характеризуется умеренной слабостью, снижением работоспособности, недомоганием, а при длительном течении – склонностью к частым инфекциям; у детей – к нарушению психомоторного и физического развития, снижению способности к обучению, познавательной деятельности. Латентный дефицит, главным образом, характеризуется незначительным снижением относительно нижней границы нормы в гемограмме цветного показателя, эритроцитных индексов, без снижения гемоглобина, а при биохимическом исследовании – снижением уровня сывороточного ферритина и сывороточного железа.

Сидеропенический синдром обусловлен снижением активности железосодержащих ферментов. Он характеризуется теми же симптомами, что и латентный дефицит, но в более выраженной форме, сопровождаясь:

- извращением вкуса (желание есть землю, мел, или иные несъедобные продукты, запах бензина им кажется приятным и т.д.);
- симптомом Плюммера-Винсона (нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле);
- «малыми симптомами дефицита железа» – атрофией сосочков языка (язык может быть географическим) с чувством его рапирания, трещиной языка, хейлитом («заеды»), сухостью кожи, выпадением волос, ломкостью ногтей или их слоистостью;
- мышечной слабостью – очень характерный сидеропенический симптом, который может сопровождаться даже энурезом (недержанием мочи);

Может встречаться синдром «беспокойных ног».

Важно подчеркнуть, что цвет кожных покровов у пациентов очень типичен: имеет бледновато-зеленоватый оттенок (хлороз).

Анемический синдром, характеризуется прежде всего снижением гемоглобина и гематокрита в гемограмме, а также:

- снижением толерантности к физической нагрузке, привычной для повседневной жизни;
- тахикардией и тахипноэ (компенсаторно – особенно усиливающейся при физической нагрузке);
- гипотонией, характеризующейся шумом в ушах, головокружением, потемнением в глазах при принятии вертикального положения из горизонтального (ортостатическая проба);
- бледностью с зеленоватым оттенком;
- аускультативно – «шумом волчка» на яремной вене, шумом в проекции легочной артерии (характерно при снижении уровня гемоглобина ниже 90 г/л);
- субфебрильной лихорадкой.

Клиническая картина ЖДА становится более яркой по мере снижения гемоглобина, однако тяжесть состояния больного не всегда ассоциирована с уровнем гемоглобина. Иногда на прием к врачу приходят пациенты с содержанием гемоглобина в крови менее 50-60 г/л, и при этом они отмечают лишь умеренные жалобы, в то же время другие больные с гемоглобином 100-110 г/л имеют яркую клиническую симптоматику.

Важно подчеркнуть, что при длительном течении ЖДА у больных могут возникнуть такие осложнения как:

- кардиодистрофия, обусловленная метаболическими нарушениями миокарда вследствие хронического кислородного голодания сердечной мышцы;
- хронический гастрит, синдром нарушения всасывания в кишечнике, обусловленный снижением секреции и кислотообразования, причиной которо-

го может послужить железодефицит и нарушения регенераторных процессов в слизистой желудка. Более того, дефицит железа может вызвать увеличение абсорбции и накопления в организме токсических концентраций металлов-антагонистов железа, в частности, кадмия;

- дефицит противоинфекционного иммунитета вследствие нарушения клеточных механизмов ответа на внедрение инфекции (снижение бактерицидной активности гранулоцитов, нарушение пролиферации лимфоцитов, снижение подвижности и активности макрофагов) [2, 4, 7].

Классификация железодефицитной анемии по степени тяжести

В практической деятельности врача обычно пользуются классификацией в зависимости от уровня гемоглобина, подразделенную на 3 степени тяжести, которая применима для острой анемии в результате кровопотери, для хронической анемии, имеющей любой генез, в том числе дефицит железа:

- I-я степень (легкая) – уровень гемоглобина 90–119 г/л для женщин и 90–129 г/л для мужчин;
- II-я степень (средняя) – уровень гемоглобина 70–89 г/л;
- III-я степень (тяжелая) – уровень гемоглобина менее 70 г/л.

Однако с 2011 года ВОЗ предложена новая классификация именно для ЖДА, отличающаяся от других [9]. Эта классификация подразделяет анемии на три степени тяжести в зависимости от уровня гемоглобина (Таблица 2).

Таблица 2

Классификация железодефицитной анемии в зависимости от степени тяжести

| Степень тяжести анемии | Уровень гемоглобина (г/л) | |
|------------------------|------------------------------|------------|
| | Основная популяция пациентов | Беременные |
| I-я (легкая) | 110–119 | 100–109 |
| II-я (средняя) | 80–109 | 70–99 |
| III-я (тяжелая) | < 80 | < 70 |

Важно подчеркнуть, что у беременных пациентов уровень гемоглобина считается на 10 г/л ниже, чем в общей популяции больных. Кроме того, тяжелую степень ЖДА в соответствии с этой классификацией следует рассматривать уже при уровне гемоглобина менее 80 г/л, так как при данном виде анемии по мимо гипоксии, обусловленной низким уровнем гемоглобина, имеет место и дефицит многих ферментов, в том числе участвующих в окислительно-восстановительных процессах, переносе кислорода, в состав которых входит данный микроэлемент – железо [2, 7].

Диагностика железодефицитной анемии

Основная роль в диагностике ЖДА принадлежит клиническому анализу крови (гемограмме) с подсчетом ретикулоцитов и некоторым биохимическим параметрам. Однако на этом диагностический поиск не должен завершаться, так как ряд дополнительных инструментальных и лабораторных методов позволяют доказать дефицит железа, с одной стороны, и определить его причину – с другой. Ниже приводятся наиболее ценные исследования.

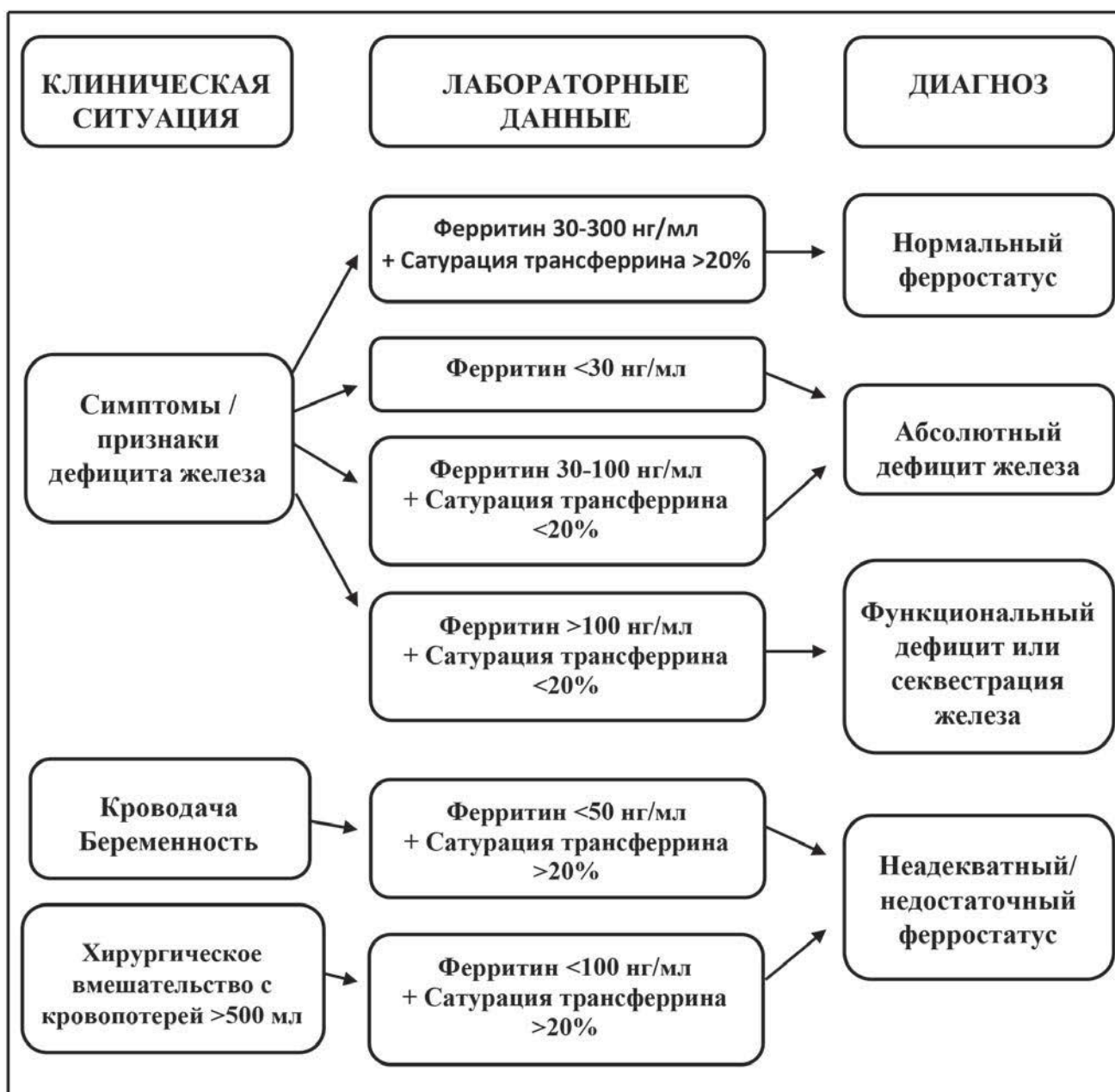
1. В гемограмме выявляется гипохромная микроцитарная анемия (снижение гемоглобина при нормальном или сниженном числе эритроцитов),

снижение цветового показателя (ниже 0,7). Характерен микроцитоз со снижением среднего объема эритроцитов – MCV (mean corpuscular volume; норма – 80–100 фл / 1 фл = 1×10⁻¹⁵л/), гипохромия со снижением среднего содержания гемоглобина в эритроците – MCH (mean corpuscular hemoglobin; норма – 27–31 пг / 1 пг = 1×10⁻¹²г/), анизохромия (разные размеры эритроцитов, т.е. увеличение RDW – red cell distribution width – ширина распределения эритроцитов по объему), пойкилоцитоз (разные формы эритроцитов). При этом количество ретикулоцитов при глубоком дефиците железа снижено или находится в пределах нормы (норма – 2–10%). Однако при лечении препаратами железа число их

резко возрастает, нередко более 50%. У больных с хроническими кровопотерями часто увеличивается и число тромбоцитов выше нормы (норма – 150–400×10⁹/л), так называемый, – реактивный тромбоцитоз. Важное значение в дифференциальной диагностике имеет описание мазка крови, где морфолог может обратить внимание на анизоцитоз, гипохромную эритроцитов, изменение их формы (пойкилоцитоз).

2. К наиболее диагностически важным биохимическим изменениям относятся:

- снижение сывороточного железа менее 9 мкмоль/л (норма – 9–30 мкмоль/л),
- снижение коэффициента насыщения трансфер-



СРБ* – С-реактивный белок

Рисунок 2. Диагностика железодефицитного состояния [10]

рина железом – TSAT менее 20% (норма – 20–50%),
- снижение сывороточного ферритина менее 30 нг/мл (норма у женщин 20–150 нг/мл, у мужчин 30–340 нг/мл),
- увеличение общей железосвязывающей способности – ОЖСС (норма – 20–65 мкмоль/л),
- увеличение латентной железосвязывающей способности – ЛЖСС,
- повышение трансферрина (норма – 2–4 г/л),
- увеличение содержания растворимых трансферриновых рецепторов – sTfR (2–5 нг/мл). Важно отметить, что sTfR исследуют редко – в основном для дифференциальной диагностики. Для удобства приводится алгоритм диагностики железодефицитного состояния.

3. Исследование костного мозга при ЖДА проводится крайне редко, лишь при подозрении на гемобластоз или метастазирование раковыми клетками. В миелограмме при дефиците железа отмечается гиперплазия костного мозга с эритробластозом до 40–60%, имеющие «голые ядра». Однако в тяжелых случаях костный мозг может быть и угнетен.

4. Инструментальные методы позволяют не диагностировать ЖДА, а выявить у большей части пациентов ее причину (источник кровотечения или нарушения всасывания). При первичном выявлении ЖДА рекомендуется по показаниям провести рентгенографию или КТ, или МРТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, щитовидной железы, ЭКГ, проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии, КТ-колоноскопии, интестиноскопии для обнаружения источника кровотечения, прежде всего, пациентам мужского пола и женщинам в постменопаузе, а также, если женщина в репродуктивном возрасте, но возникновение у нее ЖДА не связано с месячными или родами и кормлением грудью. При недоступности колоноскопии или невозможности ее проведения выполняют КТ-колоноскопию или видеокапсульную колоноскопию. Если не определен источник кровотечения в верхнем и нижнем этажах ЖКТ, то проводят интестиноскопию (эндоскопическое исследование тонкой кишки с помощью видеокапсульной интестиноскопии).

Трудные для диагностики кровопотери в замкнутые полости при эндометриозе, изолированном легочном сидерозе, гемолитических опухолях, возникающих в замыкающихся артериях и встречающихся в некоторых артерио-венозных анастомозах, например, в легких, плевре. Эти опухоли, особенно при изъязвлении, могут приводить к кровопотерям и развитию ЖДА, а для их выявления нередко требуются специальные методы обследования у конкретных специалистов. Также необходимо помнить, что причиной кровопотери могут быть носовые кровотечения при геморрагических диатезах (наследственная телеангиэктазия, иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопатия, коагулопатия и др.),

что требует исследование коагулограммы, функциональной активности тромбоцитов и т.п. В то же время при целиакии, приводящей к нарушению всасывания железа, необходимо исследовать содержание антител к тканевой трансглутаминазе или к эндомиозию в крови [1, 2, 7].

Дифференциальная диагностика

Железодефицитную анемию необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, характеризующихся анемией, микроцитозом и гипохромией эритроцитов. Среди таких заболеваний являются следующие:

- врожденная гемолитическая анемия – талассемия. Для данного заболевания также характерен микроцитоз с резким уменьшением MCV (нередко менее 55–60 фл), иногда – гипохромия, но с мишеневидными эритроцитами и высоким уровнем ретикулоцитов. Характерно снижение индекса Менцера < 13 (соотношение MCV к количеству эритроцитов), в то время как для ЖДА он обычно более 13. Для талассемии, как правило, выявляется повышенный или нормальный уровень сывороточного железа и ферритина, при электрофорезе определяется увеличение содержания фетального гемоглобина – HbF и HbA2, а при опросе пациенты отмечают, что назначаемая терапия препаратами железа была неэффективной, а также наличие семейного анамнеза по анемии [11];

- сидеробластная (сидероахрестическая) анемия врожденная (X-сцепленная с нарушением гена, переносящего железо к гемоглобину и митохондриальная цитопатия) или приобретенная (при МДС, при онкологических и аутоиммунных заболеваниях). При сидеробластной анемии характерно отложение железа в тканях, а для синтеза гема эритроцитов этого микроэлемента не хватает; для ее диагностики требуется исследование пунктата костного мозга, позволяющее определить высокое содержание сидеробластов, также исследуется уровень ферритина в крови, и сывороточного железа;

- анемия при хроническом отравлении свинцом относится к гипохромным сидеробластным анемиям. В костном мозге характерно увеличение содержания сидеробластов, в крови – наличие сидероцитов, анемия при этом гипохромная, но содержание железа повышено. В основе патогенеза анемии лежит блокада свинцом ферментов, участвующих в синтезе гема;

- анемия хронического заболевания и анемия при новообразовании: в обоих случаях патогенез носит комплексный характер, но основная роль принадлежит супрессивному эффекту провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинам -6, -1 β , интерферону- γ), которые ведут к угнетению эритропоэза, относительному снижению синтеза эритропоэтина, увеличению синтеза гепсидина, который нарушает всасывание железа в кишечнике

и выходу его из депо, приводя к функциональному дефициту железа. Анемия характеризуется гипохромией с нормоцитозом и часто высоким уровнем ферритина, в то время как сывороточное железо и трансферрин снижены или в норме. Для дифференциальной диагностики помогает исследование растворимых трансферриновых рецепторов [1, 11].

Лечение

После постановки диагноза и определения степени тяжести необходимо решить вопрос о терапии. Лечение подразделяют на медикаментозное и диетотерапию. Последняя способствует коррекции дефицита железа при употреблении продуктов богатой гемовым железом, которое максимально содержится в говядине, баранине, свинине, говяжьей и свиной печени, несколько меньше его содержится в курином мясе, еще меньше – в рыбе. В овощах и фруктах железо содержится, но оно плохо усваивается. Обычно с помощью диеты покрыть дефицит железа можно при алиментарном его дефиците, а также если причиной было кровотечение, которое удалось радикально устранить.

Однако чаще для лечения ЖДА приходится назначать препараты железа. Лекарственные формы подразделяются на парентеральные и энтеральные. При легкой и средней тяжести анемии, а также при железодефицитном состоянии без анемии необходимо терапию начинать с препаратов для энтерального приема. При тяжелой степени анемии показано назначение препаратов железа для парентерального введения, а при угрожающем жизни состоянии могут быть назначены трансфузии эритроцитной взвеси.

1. Энтеральные препараты железа. Наиболее распространенной формой являются препараты двухвалентного железа, имеющие большую биодоступность (до 30-40%) по сравнению с трехвалентными (до 10%). Препараты двухвалентного железа представлены неорганическими (сульфаты, хлориды) и органическими (фумарат, глюконат) солями. Их можно подразделить на три группы [12].

I-я группа представлена сульфатами и прочими неорганическими соединениями металлов (соли и оксиды железа, меди, марганца и др.). В эту группу входят: Актиферрин (состоит из железа сульфата /34,5 мг Fe²⁺/ и D-, L-серин), Гемофер (железа хлорид /44 мг Fe²⁺), Гемофер пролонгатум (железа сульфат /105 мг Fe²⁺), Сорбифер Дурулес (железа сульфат /100 мг Fe²⁺ с аскорбиновой кислотой 60 мг), Тардиферон (железа сульфат /80 мг Fe²⁺ с аскорбиновой кислотой), Фенюльс (железа сульфат /50 мг Fe²⁺ с аскорбиновой кислотой 50 мг, тиаминном моногидратом 2 мг, рибофлавином 2 мг, никотинамидом 2 мг, пиридоксином гидрохлорид 1 мг и пантотеновой кислотой 2,5 мг), Ферро-Фольгамма (железа сульфат /37 мг Fe²⁺, с фолиевой кислотой 5 мг и цианокобаламином 10 м), Ферроплекс (железа сульфат гепта-

гидрат /50 мг Fe²⁺ с аскорбиновой кислотой 30 мг) и другие.

II-я группа – органическими солями, к которым относятся железа глюконат и железа фумарат, например, Ферронат (железа фумарат /20 мг Fe²⁺ в 1 мл суспензии/), Хеферол (железа фумарат /115 мг Fe²⁺/).

III-я группа – органическими формами железа в сочетании с синергидными компонентами, например, Тотема (железа глюконат дигидрата /50 мг Fe²⁺/ с марганцем 1,33 мг и медью 0,7 мг – в 1 мл или ампуле для приема внутрь), Ферретаб (железа фумарат /50 мг Fe²⁺/ в комбинации с фолиевой кислотой 0,5 мг).

Препараты трехвалентного железа представлены:

1) неорганическими солями – гидроксид в комплексе с полимальтозой, например, Феррум Лек (железа (III) гидроксид полимальтозат /100 мг Fe³⁺/), Мальтофер (железа (III) гидроксид полимальтозат /100 мг Fe³⁺/);

2) органическими солями – например, Ферлатум (железа протеин сукциниллат /40 мг Fe³⁺).

Особенностью всасывания трехвалентного железа является то, что оно должно из трехвалентного восстановиться до двухвалентного с помощью фермента ферроредуктазы и лишь потом с помощью двухвалентного металлотранспортера ДМТ1 транспортируется в клетку, как показано на рисунке 1. Хотя биодоступность препаратов трехвалентного железа при пероральном приеме ниже, тем не менее рандомизированные исследования показали, что эффективность пероральных препаратов двухвалентного и трехвалентного железа практически одинакова [1].

Однако существует и иной путь всасывания железа не непосредственно в кровоток, а через лимфатическую систему по всей поверхности тонкой кишки при участии иммунных М-клеток. Такой путь осуществляется благодаря сукросомальному железу, которое входит в такой препарат как Сидерал Форте, содержащий пирофосфат железа (III) в количестве 30 мг. Биодоступность такого железа в 2,7 раз выше, чем сульфата железа, но плохо регулируется (нет пути «выключения» всасывания), поэтому обычно терапия им не превышает более 30-45 дней. Учитывая иной механизм всасывания сукросомального железа оно эффективно не только для терапии ЖДА, но и при анемии хронического заболевания и при злокачественных новообразованиях, где присутствует гепсидиновый блок [10].

Препараты железа могут вызывать и побочные эффекты, среди которых чаще наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, запоры, диарея, боли в желудке, а при приеме в жидком виде – окрашивание в коричневый цвет зубов), также могут быть аллергические реакции. Избежать нежелательные явления нередко помогает сниже-

ние дозы препарата, например, вместо приема 2 раза в день по таблетке принимать один раз в день или через день. Иногда помогает замена одного препарата железа на другой. В среднем полная терапия ЖДА и создание запасов (депо) препаратами железа составляет 4-6 месяцев.

На всасывание двухвалентного железа могут оказывать продукты, с которыми принимается препарат, в частности, молочные (молоко, кефир, творог, сыр), так как они содержат кальций (двухвалентные ионы металла), который конкурирует за соединение с переносчиком двухвалентного металлотранспортера. Также ухудшают всасывание железа кофе, чай, прием антацидов, препараты, снижающие секрецию желудочного сока, в то время как на сукросомальном железе (Сидерал Форте) негативный эффект продуктов не сказывается.

Проводя лечение препаратами железа важно оценить эффект. Положительный ответ на терапию считается, если у больного через 6-8 дней улучшается самочувствие, на 8-12-й день повышается число ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз), а ежемесячная прибавка гемоглобина составляет 10 г/л и более.

2. Парентеральные препараты железа. При отсутствии эффекта на терапию препаратами железа для энтерального применения необходимо перейти на парентеральное введение. Эта группа препаратов представлена трехвалентным железом в различных комплексных соединениях. Применяется внутримышечно или внутривенно, в зависимости от препарата. Для внутримышечного введения применяются препараты Феррум Лек (железа (III) гидроксид полимальтозат / 50 мг Fe^{3+} в 1 мл/), Фербитол (железосорбитоловый комплекс, форма выпуска по 2 мл в ампуле, что составляет 100 мг Fe^{3+}). Их применение для лечения ЖДА в настоящее время оспаривается в связи с многочисленными осложнениями, включая образование стерильных абсцессов в области инъекций, гематом, длительного окрашивания кожи, кровотечения, некроз тканей или атрофия, боль. Из-за частых локальных осложнений терапия внутримышечным железом применяется в основном пациентам, у которых лечение препаратами железа внутрь оказалось не эффективным, а для внутривенного введения нет возможности. В любом случае, для парентерального препарата вводимую дозу железа необходимо рассчитывать по формуле Ганзони, чтобы обеспечить полноценный эффект и не вызвать перегрузки организма железом:

$$Fe \text{ (мг)} = M \times (Hb_{\text{целевой}} - Hb_{\text{больного}}) \times 0,24 + 500$$

где:

- Fe (мг) – количество препарата, необходимое для лечения ЖДА;

- M – масса тела;

- $Hb_{\text{целевой}}$ – уровень целевого гемоглобина (150 г/л – для мужчин, 140 г/л – для женщин, 130 – для ребенка);

- $Hb_{\text{больного}}$ – имеющийся уровень гемоглобина у пациента;

- 0,24 – коэффициент, получают: $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (где: 0,0034 – содержание железа в гемоглобине /0,34%/; 0,07 – объем крови 70 мл/кг массы тела /7% от массы тела/; 1000 – коэффициент пересчета /1 г = 1000 мг/);

- 500 – количество железа, необходимое для насыщения депо.

В педиатрической практике при массе тела ребенка менее 35 кг используется следующая расчетная формула:

$$Fe \text{ (мг)} = M \times (Hb_{\text{целевой}} - Hb_{\text{больного}}) \times 0,24 + 15 \times M$$

где:

- $15 \times M$ – количество железа, необходимое для насыщения депо у ребенка с определенной массой тела;

- $Hb_{\text{целевой}}$ – уровень целевого гемоглобина для ребенка равен 130 г/л.

Препараты для внутривенного лечения представлены трехвалентным железом и наиболее широкое распространение получили:

- железа (III) гидроксид сахарозный комплекс – Ликферр, Венофер и др. Для лечения оптимально вводить по 200 мг 3 раза в неделю. Максимально допустимая доза составляет 7 мг/кг (до 500 мг). Однако такую дозу препарата необходимо вводить медленно (в течение 3,5 часов) 1 раз в неделю. Эффект от лечения наступает быстро, часто назначают при почечной патологии, так как у данной категории пациентов нередко бывает гиперфосфатемия, которую и компенсирует данный препарат. Обычно первое введение требует проведения тест-дозы, чтобы избежать сосудистой реакции на железо, сопровождающаяся ознобом, изменением цвета кожных покровов до цианоза. При возникновении такой реакции введение препарата останавливают. После ее купирования можно продолжить дальнейшее введение препарата, так как чаще всего сосудистая реакция не повторяется, она чаще всего возникает вследствие быстрого введения раствора. Вот с какой целью проводят такую тест-дозу, позволяющую выявить подобную реакцию. При возникновении аллергической реакции любого типа введение данного препарата прекращают;

- железа (III) карбоксимальтозат – Феринжент обычно используют дозы от 200 мг до 1000 мг внутривенно, при этом 200 мг вводят внутривенно струйно медленно, предварительно разведя физиологическим раствором, а дозу 500 мг и более внутривенно капельно в течение 15 мин не чаще 1 раза в неделю, в виду риска развития гипофосфатемии;

- железа (III) гидроксид олигоизомальтозат – Монофер (дозы от 200 мг до 2500 мг на одно введение). Рассчитываемая максимальная инфузия составляет 20 мг/кг которую можно вводить в виде внутривенной инфузии в 500 мл физиологического раствора в течение 30 мин. Данный препарат можно использо-

вать в таких высоких дозах благодаря тому, что матричная структура его включает стабильное и прочносвязанное железо, что позволяет осуществлять медленное контролируемое высвобождение биоактивного железа, которое связывается с белками-переносчиками железа и не вызывает токсического эффекта. Введение препарата не требует тест-дозы, имеет низкий риск анафилактических реакций и позволяет за одну инфузию обеспечить восполнение дефицита микроэлемента. Кроме того, гидроксид олигоизомальтозат трехвалентного железа имеет минимальный риск развития гипофосфатемии [15], которая сопровождается 6Н-синдромом (H – hyperet hupo-), обусловленным биохимическим каскадом событий, вызванных препаратами железа:

1) гипер FGF23 – высокий уровень фактор роста фибробластов 23;

2) гиперфосфатурия;

3) гипофосфатемия;

4) гиповитаминоз D;

5) гипокальциемия;

6) гиперпаратиреоз вторичный [16].

Патогенез гипофосфатемии обусловлен тем, что после внутривенного введения железа через почки теряются фосфаты. Выведение фосфатов с мочой регулируется фосфатурическим гормоном, он же является фактором роста фибробластов-23 (FGF23). Высокая концентрация активного железа в крови вызывает резкое повышение FGF23, а тяжесть гипофосфатурии зависит: 1) от уровня FGF23; 2) от скорости клубочковой фильтрации (при хронической почечной недостаточности – меньше). FGF23 также блокирует активацию витамина D, приводя к гипокальциемии и повышению паратиреоидного гормона (ПТГ). Фосфатуретическое действие ПТГ продлевает гипофосфатемию даже после нормализации уровня FGF23. Этот каскад эффектов назван 6Н-синдромом. Специфические свойства железоуглеводного комплекса (сахарат оксида железа, сахарозный комплекс железа и полимальтозный комплекс железа) обусловлены появлением высокой концентрации железа, поэтому они могут вызывать гипофосфатемию с проявлением в виде 6 Н-синдрома, характеризующегося астенией, усталостью, миопатией, дыхательной недостаточностью, остеомалацией с болями в костях, вплоть до переломов, что требует дополнительного лечения. Однако гидроксид олигоизомальтозат железа таким побочным эффектом не обладает, благодаря медленному высвобождению активного железа из его молекулы [15].

3. Трансфузии донорских эритроцитов. Трансфузии эритроцитов при ЖДА, как правило, не назначаются. Все же, если у больного тяжелое состояние с уровнем гемоглобина менее 40-50 г/л, отмечается выраженная тахикардия, одышка, циркуляторные расстройства, нарушение сознания, обусловленное анемическим синдромом, и имеет место риск для

жизни, то могут быть назначены переливания донорских эритроцитов в количестве 1-2 дозы с последующим переходом на терапию препаратами железа. Также могут быть назначены переливания одноклеточных эритроцитов при непереносимости препаратов парентерального железа, если имеется угроза прогрессирования и декомпенсации состояния на фоне тяжелой анемии.

Профилактика железодефицитной анемии

Основным методом профилактики железодефицита – адекватное, сбалансированное питание. Ежедневно с пищей поступает в организм 5–20 мг железа, но всасывается лишь 0,5–2 мг (около 5–10%). Но большинству лиц поступившее с пищей железо достаточно, для покрытия его потерь. Однако детям, находящимся на грудном и смешанном вскармливании, с четырех месяцев часто требуется дополнительное назначение препаратов железа по 1 мг в виде капель сиропа из расчета на 1 кг массы тела в сутки. Также недоношенным детям с первого месяца жизни рекомендуется прием препарата по 2 мг железа на 1 кг массы тела. Такую профилактику проводят до введения прикорма. Кроме того лицам, у которых имеет место хроническая кровопотеря при меноррагии или метроррагиях, при патологии пищеварительного тракта с нарушением всасывания (гастродуоденит, мальабсорбция, целиакия), при рецидивирующих микро- и/или макрокровотечениями (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы), при ХПН у больных, получающих гемодиализ (теряется 40–50 мл крови за каждую процедуру), при злокачественных новообразованиях, сопровождающихся повторными кровотечениями, при частых донациях крови (у доноров), а также лицам, находящимся на вегетарианской диете, требуется назначение препаратов железа.

Профилактические меры подразумевают также проведение скрининговых исследований при обращении пациента за медицинской помощью к врачу, во время проведения медосмотра, диспансеризации. Необходимо обращать внимание на такие лабораторные маркеры дефицита железа как гемоглобин, гематокрит, MCV, MCH в гемограмме, а также сывороточное железо, ОЖСС, сывороточный ферритин, насыщение трансферрина железом, позволяющих выявить дефицит железа. Так, у детей в возрасте 2-5 лет, без факторов риска, обследование на предмет диагностики железодефицитной анемии проводится ежегодно; у детей школьного возраста и подросткам мужского пола скрининг на предмет выявления ЖДА осуществляют, если в анамнезе у них была ЖДА. Также скрининг на ЖДА проводится каждые 5–10 лет с подросткового возраста и весь детородный период у небеременных женщин; но у женщин с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации, фибромиоме, эндометрио-

зе, недостаточном потреблении железа с пищей, при ЖДА в анамнезе) обследования проводят один раз в год. Диспансерное наблюдение за детьми и подростками, имеющих железодефицитную анемию, необходимо проводить в течение одного года с момента установления диагноза, оценивая самочувствие, общее состояние, а перед снятием пациента с диспансерного наблюдения выполняется клинический анализ крови, все показатели которого должны быть в пределах нормы [1].

Заключение

Таким образом, железодефицитная анемия является полиэтиологичным, наиболее часто встречающимся заболеванием, в основе которого лежит недостаток поступления, повышенная потеря или нарушенный баланс поступления и расход железа. Большую роль в диагностике и лечении ЖДА игра-

ют врачи различных специальностей, так как зачастую лишь они могут установить причину дефицита железа и его устранить.

Тем не менее, даже устранив причину железодефицита, в большинстве случаев требуется дополнительная коррекция возникшей анемии. Поэтому в лекции изложена подробная информация по патогенезу, диагностике, клинической картине ЖДА, дана ее современная классификация, а также в полной мере представлены методы коррекции анемии, с акцентом на расчет дозы внутривенного препарата, а также приведено описание возможных нежелательных явлений на введение парентерального железа. Настоящая лекция будет полезна практическим врачам различных специальностей, клиническим ординаторам и студентам медицинских вузов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации – Железодефицитная анемия – 2021 – 2022-2023 (09.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ // [Электронный ресурс], последнее обращение 22.12.2023, <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwy2y2skydhvvcn4gk.pdf>.
2. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей под ред. О.А. Рукавицына 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с.
3. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С. Анемия при онкогематологических и онкологических заболеваниях: патогенез, классификация, клиника, терапия: учебное пособие// Москва : ООО «Полиса медиа групп», 2021 – 112 с. (ISBN 978-5-6047276-0-7).
4. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. профессора О.А. Рукавицына. – Москва: Литера, 2021. – 784 с.
5. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа// Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, №3. – С. 278–283.
6. Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I., Caha B. Iron, inflammation and invasion of cancer cells // Clujul Med.- 2015. – Vol. 88. – P. 272-277. DOI: 10.15386/cjmed-492.
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения ЖДА в практической деятельности на современном этапе // Трудный пациент, 2011. – №11, Т.9. – С. 26-38.
8. Романенко Н.А., Шилова Е.Р. Цитопенический синдром при депрессиях кроветворения. – Учебное пособие. – СПб.: Типография «Амиго-Принт», 2023. – 72 с. – (Непрерывное образование) ISBN 978-5-604981443.
9. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity// WHO/NMH/NHD/MNM/2011. [Электронный ресурс], последнее обращение 12.12.2023, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
10. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. Pharmaceuticals (Basel). – 2018. – Vol. 11, N4. – p. 97. doi: 10.3390/ph11040097.
11. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Солдатенков В.Е., Кайтанджан Е.И. Гемолитические анемии: учебное пособие / Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, Е.Р. Шилова, В.Е. Солдатенков, Е.И. Кайтанджан. – СПб.: ООО «РПК «Амиго-Принт», 2023. – 164 с. – (Непрерывное образование). ISBN 978-5-6049814-0-5.
12. Громова О.А., Торшин И. Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье Руководство // М: «ГЭОТАР-Медиа», 2019. – 672 с.
13. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Баркалова Ю.С. Новые технологии в лечении железодефицитной анемии. Мед. совет. – 2016. – Т. 14. – С. 116–121.
14. Учебник по гематологии / Н.И. Стуклов, Г.И. Козинец, Н.Г. Тюрина. — М.: Практическая медицина, 2018. — 336 с.
15. Wolf M., Rubin J., Achebe M. et al. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials // JAMA. – 2020. – Vol. 323(5). – P. 432–443 DOI: 10.1001/jama.2019.22450
16. Schaefer B., Meindl E., Wagner S. et al. Intravenous iron supplementation therapy // 2020 Oct;75:100862. DOI: DOI: 10.1016/j.mam.2020.100862 [Электронный ресурс], последнее обращение 26.12.2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444112/>

Шилова Е.Р.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ (ЛЕКЦИЯ)

Резюме. Апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, для которого характерна панцитопения, обусловленная аплазией костного мозга при нарушенных иммунных механизмах регуляции кроветворения. В последние десятилетия появляются новые данные, позволяющие более глубоко понять патогенез заболевания, постоянно совершенствуются программы лечения больных АА. Установлено, что успешность терапии зависят

от правильности установленного диагноза, раннего начала адекватной терапии, достижения полной ремиссии, отсутствия клональной трансформации и тяжелых осложнений. В лекции приводятся современные данные по патогенезу АА, подходам к терапии, контролю эффективности терапии и возможных осложнений.

Ключевые слова. Апластическая анемия, патогенез, диагностика, терапия

Shilova E.R.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia, Saint Petersburg

APLASTIC ANEMIA

Abstract. Aplastic anemia (AA) is a disease of the blood system, which is characterized by pancytopenia, due to bone marrow aplasia with impaired immune mechanisms of hematopoiesis regulation. In recent decades, new data have been obtained that allow a deeper understanding of the pathogenesis of the disease, treatment programs for patients AA are being improved. It was established that the success of therapy depends on

early and accurate diagnosis, the early onset of adequate therapy and achievement of complete remission, the lack of clonal transformation and severe complications. The lecture provides modern data on the pathogenesis of AA, approaches to therapy, monitoring the effectiveness of therapy and possible complications.

Key words. Aplastic anemia, pathogenesis, diagnosis, therapy

Апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, для которого характерна панцитопения, обусловленная аплазией костного мозга с уменьшением количества и функциональными дефектами гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (ГСК) при нарушенных иммунных механизмах регуляции кроветворения.

Заболевание относится к группе редких (орфанных) заболеваний. Распространенность АА различается в зависимости от региона, составляя в Европейских странах около 2 на 1 млн населения в год, в то время как в странах Азии данный показатель в 2–3 раз выше. Болезнь может быть выявлена в любом возрасте, но отмечается два пика заболеваемости: в возрастной группе от 15 до 25 лет и у лиц старше 60-ти лет.

История вопроса

Первое описание первичной депрессии гемопоэза, сделанное в 1888 г., принадлежит известному немецкому врачу П. Эрлиху (P. Ehrlich), который, анализируя историю болезни беременной женщины, погибшей при прогрессирующей анемии, высокой лихорадке с язвенным стоматитом и геморрагиями, сопоставил данные с наличием панцитопении и об-

наруженной при патологоанатомическом исследовании аплазией кроветворного костного мозга. Термин же «апластическая анемия» введен в 1904 году французским врачом А. Шоффаром (A. Chauffard). Позднее применительно к данной патологии часто использовались такие термины, как «геморрагическая алейкия», «панмиелофтиз», «гипопластическая анемия». Однако окончательно в международной медицинской практике утвердился именно термин «апластическая анемия» (АА).

В дальнейшем, особенно с середины XX века, АА была предметом внимания и активного изучения как зарубежных, так и отечественных врачей и ученых, что нашло своё отражение в многочисленных публикациях, клинических рекомендациях и руководствах. В частности, в 1995 г. вышла монография «Апластическая анемия» К.М. Абдулкадырова и С.С. Бессмельцева, а в 2008 г. «Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение» А.Д. Кулагина, И.А. Лисукова и В.А. Козлова.

В 1970-е годы, по мере развития лабораторных исследований, разработки эффективных методик трансплантации костного мозга (ТКМ) с применением новых иммуносупрессивных препаратов, сложи-

лась актуальная до настоящего времени концепция патогенеза АА, классификация заболевания и были определены основные принципы терапии. Именно в эти годы было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни больных АА, особенно тяжелыми формами.

В последние десятилетия постоянно появляются новые научные работы, позволяющие более глубоко понять патогенез заболевания, постоянно совершенствуются программы лечения больных АА. Тем не менее, остаётся ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения для поиска возможных новых подходов к терапии, профилактике поздних клональных осложнений в условиях увеличивающейся продолжительности жизни пациентов данной группы.

Этиология/Патогенез

Возникновение АА связывают с различными химическими, физическими факторами, инфекциями (формы, ассоциированные с парвовирусной инфекцией, вирус Эпштейна-Барр, гепатиты А, В, С, D, E и G), воздействием токсинов (органосфаты, хлорированный углеводород, бензол и др.). Особое внимание уделяется парвовирусу В19 (PV В19), который обладает повреждающим действием в отношении всех гемопоэтических клеток кроветворной системы. В когорте больных с приобретенной АА выделяют пациентов с АА, связанной с гепатитом (постгепатитная или гепатит-ассоциированная АА), при которой панцитопения развивается через 2-4 месяца (до 10-12 мес.) после острого гепатита, преимущественно серонегативного. Описаны также случаи развития АА в период беременности. Однако в большинстве случаев первопричину возникновения заболевания выявить не удаётся и АА расценивается, как идиопатическая. Имеются также вариант АА, ассоциированный с пароксизмальной ночной гемоглинурией: АА/ПНГ.

Наиболее частыми являются приобретенные формы АА, но в части случаев заболевания могут составлять конституциональные/врожденные варианты (анемия Фанкони, врожденный дискератоз, синдром Швахмана-Даймонда и др.), сопровождающиеся различными цитогенетическими аномалиями.

Группа больных с АА неоднородна как по тяжести течения, так и по особенностям патогенеза заболевания. В основе патогенеза лежит повреждение стволовой клетки с замещением кроветворной ткани жировой тканью. Механизмы, ведущие к остановке пролиферации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и угнетению костномозгового кроветворения до настоящего времени полностью не определены. На возможное наличие предрасполагающего генетического дефекта, приводящего к развитию апластической анемии, указывает повышенная встречаемость у больных АА определенных антигенов системы HLA, в частности наличие аллеля

HLA-DRB1*15:01.

Актуальной до сегодняшнего дня остается разработанная в 70-е годы XX века концепция **патогенеза АА**, предполагающая связь между развитием аплазии кроветворения и:

- функциональными дефектами ГСК с нарушением их пролиферативной активности;
- нарушением гемопоэза иммунокомпетентными лимфоидными клетками;
- нарушениями со стороны стромы костного мозга, т.е. гемопоэтического микроокружения.

Содержание субпопуляции CD34+ клеток костного мозга значительно снижено при АА, что может быть связано с их функциональными дефектами, нарушением способности к репопуляции. При этом следует отметить, что у больных АА уровень гемопоэтических факторов роста в плазме крови, включая эритропоэтин и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), как правило, повышен. Этот факт свидетельствует о том, что в развитии недостаточности ГСК играет роль скорее не нарушение продукции и высвобождения гемопоэтических факторов роста, а изменение чувствительности клеток к данным факторам.

Свидетельствами поражения полипотентных стволовых клеток при АА является снижение колониобразующей способности клеток-предшественников, тесная связь с такими клональными заболеваниями, как пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС). Патогенетическая связь АА с другими заболеваниями, характеризующимися костномозговой недостаточностью, известна давно. Хотя характер такой связи до настоящего времени не вполне ясен, существуют рабочие гипотезы и определенные данные, свидетельствующие о том, что общие патогенетические механизмы связаны с наличием предрасполагающих патологических клонов и особенностями иммунной регуляции кроветворения в данной группе больных.

В многочисленных работах с культурами ГСК (CD34+) продемонстрировано снижение колониобразующей способности клеток у больных с АА, касающееся всех клеток-предшественников при отсутствии как ранних, так и поздних колоний. В то же время имеются значительные различия в показателях отдельных пациентов и не выявлено корреляции количества колоний и степени тяжести заболевания. Имеются данные о повышенной склонности к апоптозу при повышенной экспрессии Fas-антигена в популяции CD34+ клеток при АА.

Более чем у половины больных с АА выявляется ПНГ-клон, представляющий собой клетки с ПНГ-фенотипом, для которого характерно своеобразное нарушение структуры мембраны со сниженной экспрессией или отсутствием на поверхности клеток белковых структур, обеспечивающих защиту собственных клеток от деструктивного воздействия

активированного комплемента.

В мононуклеарах у пациентов с АА нередко определяются и другие соматические мутации. По данным различных авторов, при использовании современных методов исследований патологические клоны могут быть выявлены не менее, чем у 20–25 % больных АА, что может считаться неблагоприятным фактором в отношении развития клональных осложнений.

Могут встречаться такие соматические мутации, как ASXL1, DNMT3A, которые ассоциированы с повышенной частотой трансформации в миелодиспластический синдром (МДС) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

Часто при АА выявляется прогрессивная эрозия теломерных участков хромосом в кроветворных клетках. Укорочение теломер и дефекты теломеразы являются частыми общими признаками как для врожденной, так и приобретенной АА. Теломеры представляют собой гетерохроматиновые структуры с тандемными ДНК повторами на концах хромосом, укорачивающиеся при каждом клеточном делении. Соответственно, длина теломер рассматривается как маркер митотической истории соматических клеток и остаточной пролиферативной способности. Укорочение теломер является важным супрессивным механизмом, ограничивающим способность к клеточной пролиферации, поскольку в клетках с короткими теломерами включается механизм апоптоза. Имеются данные об ассоциации длины теломер с клональной экспансией, риском рецидива и общей выживаемостью при тяжелой форме АА. В то же время существует мнение о том, что феномен укорочения теломер не является обязательным признаком наследственных теломеропатий и, выявляясь у больных с приобретенной АА, отражает пролиферативный стресс резидуального пула СКК.

Несмотря на гетерогенность группы с определенными патогенетическими различиями, считается, что деструктивные иммунные механизмы с иммунной агрессией, направленной на клетки-предшественники гемопоза, играют важную роль при всех вариантах АА. Данными многочисленных исследований определена патогенетическая роль активации отдельных звеньев Т-клеточного иммунитета и дисбаланса лимфоидных субпопуляций Т-клеточного звена, нарушения цитокиновой регуляции гемопоза при АА. Иммунологические нарушения при АА характеризуются изменением соотношения хелперных и супрессорных субпопуляций лимфоцитов в крови и костном мозге. У ряда больных выявляется олигоклональная экспансия Т-клеток. Типично существенное повышение количества CD3+ Т-лимфоцитов в крови и особенно в костном мозге, нарушение соотношения основных иммунорегуляторных субпопуляций с инверсией иммунорегуляторного индекса (CD3+CD4+/CD3+CD8+), снижение количества CD3-/CD16/56+ НК-клеток и повышение

активированных CD3+/CD16/56+ НКТ-лимфоцитов, увеличение содержания гамма-интерферона (ИФ-γ) и повышенный уровень продукции фактора некроза опухоли (ФНОα), интерлейкинов – 1β (ИЛ-1β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). При этом имеются данные о том, что за счёт действия цитотоксических Т-лимфоцитов и таких цитокинов, как ФНОα, ИФ-γ, осуществляется индукция апоптоза CD34+ мультипотентных предшественников с увеличением экспрессии Fas-антигена. Причины патологической активации Т-лимфоциты при АА остаются неясными, но имеется вероятность того, что это может быть связано с полиморфизмом в генах цитокинов, ассоциированных с усиленным иммунным ответом.

Доказательством вовлечения иммунной системы в патогенез АА является и улучшение гемопозитической функции после проведения иммуносупрессивной терапии. Более того, концепция иммунообусловленной депрессии кроветворения сформировалась в 70-х годах XX века при разработке протокола проведения трансплантации костного мозга (ТКМ) у больных лейкозами и апластической анемией. Факт восстановления кроветворения у части больных АА после безуспешной аллогенной ТКМ послужил американскому врачу-трансплантологу Томасу (Thomas E.D) и его коллегам основанием для предположения о ключевой роли применявшейся программы иммунодепрессии с использованием антилимфоцитарного глобулина (АЛГ).

В патогенезе АА вероятна и роль патологии кроветворного микроокружения, поскольку в регуляции гемопоза роль стромальных клеток является основополагающей и в 1978 году была предложена концепция ниши ГСК (Schofield R., 1978), а в дальнейшем показано участие микроокружения в патогенезе ряда гематологических заболеваний. Регуляторные механизмы включают в себя продукцию цитокинов и протеинов экстрамедуллярного матрикса, синтез гликозаминогликанов и других биологически активных веществ, а также прямые межклеточные контакты, способные влиять на процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных предшественников. Эндотелиальные и жировые клетки являются мощным источником колониестимулирующего фактора. Литературные данные о вовлечении структур микроокружения в патогенез АА во многом противоречивы и исследования в этой области продолжаются. Углубленные исследования отдельных структур кроветворного микроокружения с помощью иммуногистохимических методов исследования при АА показал снижение количества эндостальных, эндотелиальных и периваскулярных клеток. Отмечено, что количество сосудов микроциркуляторного русла при развитии АА сокращается по сравнению с нормой, наблюдается уменьшение плотности сосудов, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Показано уменьшение количества остеонектин+ клеток в КМ

больных АА, что вероятно сказывается на способности ткани восстанавливаться и ремоделироваться.

Одним из важных компонентов микроокружения являются мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК), необходимые для регуляции и поддержания гемопоза. В большинстве исследований ММСК выделенные из КМ больных АА имеют нормальный иммунофенотип и морфологию, однако при анализе профиля экспрессии генов ММСК были получены данные о том, что данные клетки у пациентов с АА в большей степени экспрессируют гены, связанные с апоптозом, адипогенезом и иммунными реакциями, в то время как в ММСК здоровых людей экспрессируется большое количество генов, вовлечённых в клеточный цикл, пролиферацию и хемотаксис.

Конституциональная анемия Фанкони (наследственная АА с поражением трех кроветворных ростков) – характеризуется наличием врождённых аномалий развития (со стороны костно-мышечной, нервной, мочеполовой системы) различной степени выраженности. В патогенезе заболевания – нарушение процессов репарации ДНК. Тип наследования аутосомно-рецессивный, проявляется у гомозигот в возрасте 4-10 лет и чаще встречается у мальчиков.

Синдром Швахмана-Даймонда – аутосомно-рецессивное расстройство, обусловленное мутациями в гене SBDS с нарушением созревания рибосом и характеризующееся недостаточностью костного мозга, сниженной экзокринной функцией поджелудочной железы, часто с наличием костных аномалий и задержками нервно-психического развития.

Анемия Даймонда-Блекфена (врожденная парциальная красноклеточная аплазия) – развивается обычно в детском возрасте и характеризуется избирательным поражением эритропоэза при сохранном лейкопоэзе и тромбопоэзе. Возможен как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования, характеризуется нарушением биосинтеза рибосом. Не исключена связь с аутоиммунными нарушениями в период внутриутробного развития, с врожденными метаболическими дефектами. Заболевание может сопровождаться поражением костей скелета и глаз.

Врожденный дискератоз – входит в группу теломеропатий с синдромом укороченных теломер. Обычно сопровождается такими клиническими проявлениями, как ониходистрофия, гиперпигментация кожи, синдактилия и др. Рецессивный X-сцепленный тип наследования является наиболее распространенным. Выявляются мутации в гене TERT – каталитической субъединицы теломеразы.

Имеются данные о том, что около 5% пациентов с АА имеют наследственные варианты мутаций в генах, характерных для теломеропатий. Клинические проявления данной патологии разнообразны и во многом зависят мутировавшего гена, его пенетрантности, пола и возраста носителя гена. Характерными

клиническими проявлениями теломеропатий являются костномозговая недостаточность, поражение внутренних органов, кожно-слизистая триада, иммунодефицит, а также развитие гематологических и солидных злокачественных заболеваний.

Клиника

Клинические проявления АА зависят от тяжести панцитопении. Заболевание может дебютировать по различным сценариям и характеризуется тремя синдромами:

- анемическим с общей слабостью, бледностью кожи и видимых слизистых оболочек, потемнением и мушками перед глазами, головокружением, тахикардией и аритмиями, одышкой шумом в ушах;
- геморрагическим с появлением петехий на коже и слизистых, кровоизлияний в склеры и глазное дно, кровотечений из носа, десен, желудочно-кишечного тракта, маточных и почечных кровотечений, кровоизлияний в головной мозг и внутренние органы;
- токсико-инфекционным с лихорадкой, тяжелым течением вирусных заболеваний, стоматитами.

При агранулоцитозе могут развиваться язвенный стоматит, пневмонии, гингивит, синусит.

Основными факторами, ведущими к летальному исходу, особенно у пациентов с тяжелой АА, являются геморрагические и инфекционные осложнения.

Для **острой АА** характерно бурное начало, выраженный геморрагический синдром, высокая лихорадка и быстрое развитие глубокой панцитопении. Подострая форма АА отличается более медленным развитием цитопенического синдрома, менее выраженной кровоточивостью. Возможно и постепенное развитие заболевания с длительным скрытым периодом. Нередко начальные проявления костномозговой недостаточности у взрослых пациентов манифестирует с изолированной тромбоцитопенией, которая ошибочно трактуется как иммунная (ИТП), и такие изменения могут длительное время оставаться стабильными, со временем быстро прогрессируя до аплазии кроветворения с панцитопенией.

Диагностика

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования. Задача обследования – исключить потенциальные альтернативные этиологии недостаточности КМ.

Основанием для документации диагноза АА является наличие гипоклеточного (менее 25% от возрастной нормы) костного мозга без признаков миелофиброза и лейкозной трансформации с преобладанием жировой ткани, отсутствие опухолевых клеток в КМ, отрицательные тесты на конституциональные аплазии кроветворения и трехростковая цитопения.

Диагноз АА считается достоверным при характерной картине костного мозга и наличии обязательных 2 из трёх следующих критериев по данным периферической крови: уровень гемоглобина ≤ 100

г/л; число лейкоцитов $\leq 3,5 \times 10^9$ /л (или гранулоцитов $\leq 1,5 \times 10^9$ /л); число тромбоцитов $\leq 50 \times 10^9$ /л.

В общем анализе крови определяется панцитопения различной степени выраженности. Анемия обычно нормоцитарная, умеренный анизоцитоз и пойкилоцитоз, количество ретикулоцитов снижено. Снижен и индекс продукции ретикулоцитов (ИПР), отражающий пролиферативный потенциал кроветворных клеток. При подсчете лейкоцитарной формулы выявляют относительный лимфоцитоз, нейтропению, но при значительно выраженной лейкопении наблюдается абсолютная лимфопения. Скорость оседания эритроцитов обычно увеличена.

Характерной особенностью **аспирата костного мозга** у больных с АА является сниженное количество миелокариоцитов при отсутствии признаков лейкозной трансформации. В мазке КМ встречаются макрофаги, липофаги, тучные клетки, участки синцития с клетками стромы. На фоне редукции всех ростков кроветворения обычно отмечается увеличение количества ретикулярных клеток, плазмоцитов, относительный лимфоцитоз. Эритропоэз характеризуется абсолютным уменьшением количества эритрокариоцитов и нарушением их дифференцировки. Резко снижено количество мегакариоцитов, а в тяжелых случаях до полного отсутствия. Нередко при АА, особенно вариантах заболевания с наличием ПНГ-клона, выявляются признаки дизэритропоэза, что само по себе не является признаком миелодиспластического синдрома (МДС).

Хотя для АА типична гипоклеточность КМ, но у некоторых больных, КМ по данным миелограммы может быть нормо- и даже гипер-целлюлярным, что связано с так называемым феноменом наличия "горячих карманов" с сохранением активных очагов гемопоэза, поскольку КМ, особенно на ранних этапах, поражается неравномерно. Поэтому для постановки диагноза необходимо гистологическое исследование КМ пациентов, а оценка степени сохранности остаточного гемопоэза наиболее достоверна при одновременной оценке аспирата и трепанобиоптата при сопоставлении полученных результатов с данными периферической крови.

Основным **дифференциально-диагностическим признаком апластической анемии является гистологическая картина костного мозга**: жировой костный мозг с редкими очагами эритроцитарного и гранулоцитарного кроветворения, мегакариоциты единичные или не встречаются совсем. При гистологическом исследовании трепанобиоптата гребня подвздошной кости у больных АА определяется выраженное снижение количества костномозговых кроветворных элементов и замещение кроветворного мозга жировой тканью (70–80 % жировой ткани). В ходе исследования оценивается объём, занимаемый кроветворной и жировой тканью, оценивается состав и расположение кроветворных клеток и структур кроветворного микроокружения,

наличие кровоизлияний. Дополнительное исследование препарата трепанобиоптата на возможное наличие отложений гемосидерина проводится у больных с длительным трансфузионным анамнезом.

В соответствии с международной классификацией принято выделять **тяжёлую и нетяжёлую формы АА**. Основной целью такой классификации было выделение группы больных, которым в первую очередь показана трансплантация костного мозга (ТКМ) из-за риска ранней смерти. Критерии различных форм АА, известные как модифицированные «критерии Samitta», приведены ниже.

Тяжелая АА (ТАА) определяется при клеточности костного мозга $<25\%$ или $25-50\%$ от нормы количестве остаточных гемопоэтических клеток $<30\%$ в сочетании с наличием 2 из 3 критериев по гемограмме: число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$ /л; число тромбоцитов $< 20 \times 10^9$ /л; число ретикулоцитов $< 20 \times 10^9$ /л (или с коррекцией по гематокриту менее 1%). Выделяют также сверх-ТАА (сТАА) при числе нейтрофилов менее $0,2 \times 10^9$ /л.

Нетяжелая АА (НАА) – имеются диагностические критерии АА, но показатели не соответствуют критериям ТАА.

В связи с тем, что у значительной части больных АА в дебюте заболевания выявляется ПНГ-клон, предусматриваются также сочетанные формы АА/ПНГ, причём ПНГ-клон может быть в диапазоне от минимального (субклиническая форма) до значительного с гемолитической ПНГ. Тестирование на ПНГ-клон проводится методом высокочувствительной проточной цитометрии по протоколу для выявления популяции клеток с дефицитом GPI-связанных протеинов.

При ТАА необходимо провести **HLA-типирование** больных и ближайших родственников, как возможных доноров.

Исследование **продукции цитокинов** (в первую очередь ФНО- α) мононуклеарами может показать характерные для АА изменения, как и исследование содержания в крови и КМ наиболее значимых в патогенезе АА **субпопуляций лимфоцитов** (зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов, (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), НК-клеток (CD3+ CD16+/56+), Т-лимфоцитов с маркерами натуральных киллеров (НКТ-клеток). Значительное повышение указанных иммунологических показателей может быть свидетельством ведущей роли иммунообусловленных деструктивных процессов в патогенезе АА.

Для дифференциальной диагностики с гипоклеточным вариантом МДС и выявления вариантов АА с цитогенетическими клональными аномалиями показан **цитогенетический анализ** клеток КМ, анализ хромосом (в первую очередь 5 и 7) методом FISH. При обнаружении цитогенетических аномалий у больных АА в связи с повышенным риском трансформации в клональные опухолевые заболевания

требуется проведение повторных исследований в динамике и наблюдение за пациентами, а наличие аномалий кариотипа будет являться дополнительным показанием к проведению ТКМ.

Пациентам молодого возраста и пациентам с семейным анамнезом патологии с признаками костномозговой недостаточности, при дебюте АА с медленно прогрессирующей цитопенией рекомендуется выполнение тестов на врожденные варианты АА.

Дифференциальная диагностика

Апластическую анемию необходимо отличать от болезней, которые обычно сопровождаются цитопенией: миелодиспластическим синдромом (МДС), острым лейкозом, ПНГ (при развитии АА/ПНГ с гемолизом), иногда – с агранулоцитозом и иммунной тромбоцитопенией.

Для МДС с гипоплазией также присущи панцитопения и опустошение костного мозга, но в мазках крови встречаются и незрелые нейтрофилы или ядродержащие эритроциты. В кроветворных клетках костного мозга можно обнаружить диспластические изменения, а цитогенетическое исследование обнаруживает характерные клональные хромосомные аномалии.

Некоторые варианты острого лейкоза могут иметь сходную с АА клиническую картину и признаки костномозговой недостаточности, а в мононуклеарах костного мозга не всегда распознаются бласты. Волосатоклеточный лейкоз обычно проявляется панцитопенией, сопровождающейся характерной для него спленомегалией. Диагноз устанавливают только лишь после выявления «волосатых» клеток, которых можно узнать по типичным морфологическим (отростки цитоплазмы), цитохимическим (устойчивая к тартрату кислая фосфатаза) и фенотипическим (клоны В-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, признакам).

При **врожденных синдромах костномозговой недостаточности** обращает на себя внимание возраст появления первых патологических симптомов, нередко имеется семейный анамнез, характерно наличие аномалий развития, а также болезней печени и легких. Среди встречающихся при данных состояниях аномалий развития могут быть:

- со стороны кожи – витилиго, участки кожи с увеличенной или уменьшенной пигментацией, кожа оттенка кофе с молоком (при анемии Даймонда-Блекфена);

- со стороны костно-мышечной системы – добавочные, отсутствующие или сращенные пальцы, недоразвитие или отсутствие лопаток, незаращение твердого неба, деформация ушных раковин и хрящей носа, добавочные позвонки, сколиоз и др.;

- со стороны нервной системы – микроэнцефалия или макроцефалия, спинномозговые грыжи, слепота, глухота, миастения, парепарезы и тетрапарезы, умственная отсталость;

- со стороны мочеполовой системы – недоразви-

тие или отсутствие почек, добавочные почки, почечный поликистоз, подковообразная почка (сращение одного из полюсов), эктопия мочеточников, агенезия (отсутствие развития) матки, двурогая матка, анорхия (отсутствие яичек), агенезия уретры и др.;

- со стороны сердечно-сосудистой системы – незаращение овального отверстия и межпредсердной перегородки, открытый боталлов проток, стенозы аорты на разных уровнях, инверсия магистральных сосудов сердца и др.;

- со стороны пищеварительной системы – стенозы и аневризмы кишечника, дивертикулез, атрезия кишечника (слепое заканчивающийся кишечник), бронхопищеводные свищи на разных уровнях.

С целью диагностики врожденных форм костномозговой недостаточности у пациентов молодого возраста показаны исследования для определения хромосомной нестабильности – повышенного уровня индуцированных аномалий хроматидного характера (разрывы хромосом, кольца, множественные радиальные фигуры, ацентрические фрагменты, дицентрики), тесты на гиперчувствительность к кластогенным агентам (проба с диэпоксидбутаном). Молекулярно-генетические исследования показаны для выявления анемии Фанкони, врожденного дискератоза, мутации гена RUNX1.

Считается, что феномен экспансии клона ПНГ характерен для иммуноопосредованных синдромов костномозговой недостаточности, поэтому не выявляется при конституциональных вариантах и, по всей вероятности, может быть критерием их исключения.

Специфичными диагностическими исследованиями для выявления теломеропатий являются определение длины теломер и секвенирование генома: анализ терминальных рестрикционных фрагментов (TERF), количественная ПЦР (qPCR), определение длины теломер в метафазных хромосомах при помощи флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) и другие. Одним из самых перспективных молекулярно-генетических исследований для дифференциальной диагностики АА с другими врожденными заболеваниями является секвенирование нового поколения (NGS) – процесс определения последовательности нуклеотидов в геномной ДНК или в совокупности информационных РНК (транскриптом) путем амплификации множества коротких участков генов.

Трудности диагностики данных заболеваний могут быть связаны с отсутствием возможности проведения высокоспецифичных методов в рутинной практике. Однако тщательный сбор анамнеза и проведение комплекса физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования может помочь выявить пациентов из группы риска по конституциональным вариантам АА с последующим их направлением в федеральные центры в целях своевременной верификации диагноза и выбора про-

граммы терапии.

Терапия

Выживаемость при тяжелой апластической анемии заметно улучшилась за последние десятилетия благодаря достижениям в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, иммунодепрессантов и биологических препаратов, а также рациональной поддерживающей терапии с использованием компонентов крови.

При выборе терапии учитывается вариант АА. В связи с высоким риском развития жизненно угрожающих осложнений ТАА требует не только активного лечения, но и решения вопроса о возможности и проведения аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) – первой линии терапии и метода выбора для больных в возрасте до 40–45 лет при наличии HLA-идентичного донора. В то же время для пациентов, у которых нет показаний к ТГСК, применяется комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

Первые клинические попытки **трансплантации костного мозга (ТКМ)** при заболеваниях крови, включая АА, относят к 1970-м годам.

Оптимальными донорами для пациентов с ТАА являются сиблинги, однако не более трети пациентов имеют совместимого брата или сестру. Трансплантации костного мозга от HLA-совместимого неродственного донора являются менее успешными из-за повышенного риска отторжения трансплантата или повышенного риска развития реакции «трансплантат против хозяина». Однако в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в технологии пересадки пациентам с АА костного мозга от неродственных доноров. Улучшения в результатах ТГСК от неродственного донора и гаплоидентичной ТГСК получены, в первую очередь, благодаря оптимальным режимам кондиционирования и поддерживающей терапии. Несколько менее эффективна при АА трансплантация стволовых клеток периферической крови по сравнению с трансплантацией костного мозга.

По результатам нескольких крупномасштабных исследований по проблеме пересадки костного мозга от неродственных доноров при ТАА, проведенных в Европе, странах Азии и Америки, сделан ряд выводов. Так, было показано преимущество режима кондиционирования, включающего флударабин-циклофосфамид-АТГ без облучения. Частота отторжений трансплантата у больных с апластической анемией выше, чем при других гематологических заболеваниях, но может быть значительно снижена, если перед трансплантацией использовать не только циклофосфамид, но и антилимфоцитарный иммуноглобулин. Такой подготовительный режим позволяет достичь 3-летнюю выживаемость более, чем у 90% больных. Неблагоприятными факторами для выживания оказались возраст старше 20 лет, режим кондиционирования без антилимфоцитарного глобулина (АТГ), и длительный интервал от по-

становки диагноза до проведения трансплантации. Долгосрочная выживаемость у пациентов моложе 20 лет в настоящее время составляет около 90%. С более старшим возрастом связано ухудшение приживления трансплантата и больший риск развития тяжелой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Возможность применения ТГСК, являющейся терапией выбора при ТАА, ограничена необходимостью соблюдения ряда условий: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст и удовлетворительный соматический статус больного, короткий гемотрансфузионный анамнез, поскольку после многократных трансфузий результаты трансплантации существенно хуже.

Поскольку одним из ведущих механизмов повреждения кроветворения при АА признается иммунная агрессия с экспансией цитотоксических Т-клеточных клонов и гиперпродукцией цитокинов, оказывающих супрессорное действие на клетки-предшественницы гемопоэза, то пациентам, не подлежащим трансплантации ГСК, проводится **иммуносупрессивная терапия (ИСТ)**. Такая терапия применяется в лечении большинства больных АА, так как проведение трансплантации при тяжелой форме ограничивается возрастом, соматическим статусом больных и возможностями подбора гистосовместимого донора, а нетяжелая форма не является показанием к трансплантации и наиболее доступным эффективным методом лечения АА является ИСТ с использованием антилимфоцитарного глобулина (АТГ) и циклоспорина А (ЦсА). Наиболее эффективной является комбинированная ИСТ с использованием АТГ и ЦсА, которая позволяет получить ремиссии у 80-90% больных с долговременной выживаемостью более 80%.

Антилимфоцитарный глобулин (АТГ) – препарат, получаемый путем иммунизации животных лимфоцитами человека (тимоцитами плода). Использование препаратов данного ряда в терапии больных АА базируется на их избирательном лимфоцитотоксическом эффекте в отношении активированных Т-супрессоров, ингибиции продукции Т-клетками супрессивных цитокинов. В клинической практике в настоящее время используются следующие препараты АТГ: лошадиный АТГ- АТГАМ и кроличий – Тимоглобулин.

Циклоспорин А (ЦсА) – метаболит грибка *Tolipocladium inflatum*, циклический полипептид. Препарат подавляет продукцию лимфокинов и их фиксацию на специфических рецепторах; ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных клеток, снижает активность генов, отвечающих за синтез ИЛ-2 и ряда других цитокинов. Достоинством ЦсА является его специфическое обратимое действие на иммунокомпетентные клетки при отсутствии подавляющего влияния на гемопоэз. В лечении АА применяются такие пероральные

препараты ЦсА, как Сандиммун-Неорал, Экорал, Биорал и аналоги.

Лечение следует начинать сразу же после установления диагноза при всех формах АА, поскольку длительная выжидательная тактика лечения снижает эффективность последующей терапии и имеется вероятность перехода НАА в ТАА, риск развития жизнеугрожающих осложнений.

Комбинация АТГ + ЦсА повышает эффективность лечения и является оптимальной терапевтической опцией не только для больных ТАА, но и НАА, поскольку, как показали сравнительные исследования, результативность монотерапии значимо ниже и в данной категории пациентов.

Терапия АТГ проводится курсами в виде пролонгированных внутривенных введений по 4-5 дней. Стандартными дозами для АТГАМа являются дозы 20-40 мг/кг массы тела пациента на введение, для кроличьего АТГ – Тимоглобулина – 2,5 мг/кг. В первой линии терапии предпочтителен АТГАМ. Режимы введения при дозе 20 мг/кг предусматривают 5-дневный курс, при дозе 40 мг/кг – 4-дневный. Имеются данные об оптимальных результатах использования АТГАМа при курсовой дозе не менее 160 мг/кг, в связи с чем последний режим предпочтительнее.

Перед началом инфузии АТГ рекомендуется профилактическое введение антигистаминных препаратов. При терапии АТГ одновременно назначается метилпреднизолон (МП) внутривенно в дозе около 1 мг/кг. Суточная доза МП обычно разделяется на первую половину для введения перед инфузией АТГ и вторую – для введения в конце инфузии. По окончании курса АТГ больного переводят на пероральный прием МП с постепенной отменой препарата при отсутствии признаков сывороточной болезни на 10-14 день терапии.

В процессе инфузии необходим постоянный контроль врача. В ходе терапии проводится лабораторный мониторинг с ежедневным контролем количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов с подсчетом лейкограммы. Возможно развитие выраженной лимфопении. Повышение же абсолютного числа нейтрофилов в ходе курса является благоприятным прогностическим признаком. В ходе курса терапии АТГ предпочтительно избегать одновременного введения компонентов крови.

Из побочных эффектов в процессе терапии возможна лихорадка в первые дни, умеренное снижение уровня эритроцитов, снижение числа лимфоцитов, могут развиваться геморрагические и бактериальные осложнения.

Следует помнить о возможности развития аллергических реакций, в том числе отсроченных (через 10-12 дней после курса), от преходящего кожного зуда до проявлений сывороточной болезни. При появлении аллергических реакций легкой степени тяжести показано назначение антигистаминных

препаратов, кортикостероидов. В случаях с более тяжелым течением аллергических реакций, нарастанием геморрагических проявлений лечение должно быть усилено внутривенным введением глюкокортикоидных препаратов пролонгированного действия.

Проводится контроль за состоянием свертывающей системы крови, поскольку возможно развитие ДВС-синдрома с необходимостью трансфузий свежемороженой плазмы и тромбоконцентрата.

Циклоспорин при сочетанной ИСТ назначается обычно в начальной дозе около 7 мг/кг массы тела больного сразу по окончании введения АТГ. Возможно присоединение ЦсА через 2-3 недели после начала курса. Терапевтические дозы ЦсА для больных АА колеблются в диапазоне от 3-4 мг/кг в день до 7-8 мг/кг в зависимости от переносимости и концентрации препарата в сыворотке крови. Длительность приема препарата определяется полученным результатом, но базовая терапия составляет не менее 6 месяцев, а постепенная отмена препарата рекомендована не ранее, чем через 6-12 месяцев после достижения ремиссии. Лечение может продолжаться до года – 2 лет и более в зависимости от эффекта у данного конкретного больного, но не менее 12 месяцев, поскольку риск рецидивов снижается при более длительном приеме ЦсА. Обычно при отмене ЦсА рекомендуется снижение дозы на 10% каждый месяц. Если в процессе снижения дозы отмечено ухудшение клинико-гематологических показателей, то дальнейшее снижение приостанавливается. При отсутствии побочных эффектов возможен возврат к более высоким дозировкам. Длительные наблюдения показали, что у 15-25% больных определяется циклоспориновая зависимость, при которой для сохранения ремиссии требуется длительное продолжение приема ЦсА.

Побочные эффекты обычно дозозависимы и исчезают при уменьшении дозы или отмене ЦсА. Наиболее частыми осложнениями являются гипертрофия десен, артериальная гипертензия, диспепсические явления, нарушение функции печени и почек. Возможны также головные боли, появление парестезий, гиперкалиемия, кожные аллергические реакции и редко – мышечные спазмы и судороги. При длительном приеме возможны также осложнения, связанные с иммуносупрессией в виде повышенной склонности воспалительным заболеваниям, активации хронических очагов инфекции, хотя влияние ЦсА на противоинфекционный иммунитет минимально. В ходе терапии показано определение уровня ЦсА в сыворотке крови больных, целевым уровнем препарата в сыворотке крови считается 150–250 нг/мл. Основным же показателем токсичности препарата служит уровень креатинина в сыворотке крови. При повышении его уровня в процессе лечения ЦсА на 50% доза препарата должна быть снижена наполовину, а предельный уровень креати-

нина не должен превышать 150% от верхней границы нормы (ВГН).

Наличие инфекционных осложнений у пациентов с АА не является абсолютным противопоказанием для проведения ИСТ, но требует одновременного назначения антибиотиков, противовирусных и противогрибковых препаратов.

Пациентам из группы риска (с агранулоцитозом, наличием очагов хронической инфекции, персистенции вирусов) рекомендуется назначение ципрофлоксацина, бисептола, ацикловира с профилактической целью. Частоту и тяжесть токсико-аллергических осложнений уменьшает применение плазмафереза.

В последние годы в программы лечения пациентов с ТАА в дополнение к стандартной ИСТ включен препарат агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПО) **эльтромбопаг**, что позволяет значительно улучшить гематологический ответ. Поскольку эльтромбопаг является агонистом рецепторов, которые локализируются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови, то, связываясь с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, препарат способствует более быстрому и полному восстановлению кроветворения, достоверно повышая частоту достижения полного ответа и общую выживаемость больных АА. Механизмы действия аТПО не ограничиваются стимуляцией ТПО-рецепторов и, по данным проведенных исследований, указывают также на иммуномодулирующие свойства этих препаратов с активацией Т-регуляторных клеток. Терапия эльтромбопагом назначается одновременно со стандартной ИСТ в начальной дозе для взрослых 150 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы препарата следует проводить на основании количества тромбоцитов в соответствии с инструкцией. Для пожилых коморбидных пациентов с АА в настоящее время в первой линии терапии рекомендуется ЦсА и эльтромбопаг. На протяжении всего курса терапии эльтромбопагом проводится контроль гематологических показателей и исследования функции печени.

Хотя ИСТ является эффективным и более доступным, чем ТГСК методом лечения АА, она не является излечивающим подходом в сравнении с трансплантацией, которая приводит в случае успеха к быстрой и длительной гематологической ремиссии. Ответ на ИСТ лимитирован резидуальным кроветворением и недостатком ИСТ является неполное восстановление кроветворения с сохранением очагов гипоплазии у значительного числа больных, рецидивы заболевания и вероятность клональной эволюции. Так, исследованием М. Podesta с соавторами (Podesta M et al., 1998) было показано, что если после ТГСК колониеобразующая способность клеток-предшественников грануло-моноцитопоза (КОЕ-ГМ) у больных с АА восстанавливалась в течение 2 лет, то после проведения ИСТ восстановление КОЕ-ГМ на-

блюдалось в течение 5-6 лет. По завершении ИСТ пациенты должны длительно находиться под диспансерным наблюдением с регулярным контролем анализов крови.

Рецидивы после первоначального ответа на ИСТ нередки и наблюдаются более чем у 30% больных, у которых через несколько месяцев или лет после успешного лечения отмечается ухудшение показателей, а у 10% и более пациентов с АА при длительном наблюдении развиваются вторичные острые лейкозы и МДС.

При недостаточной эффективности первого курса комбинированной иммуносупрессивной терапии АТГ/ЦсА, а также при рецидивах заболевания **терапией второй линии** у пациентов с АА может быть повторный курс АТГ или ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора, а в отдельных случаях – использование дополнительных методов лечения с включением новых средств ИСТ. Вероятность достижения частичного и полного гематологического ответа при проведении повторного курса ИСТ сопоставима с результатами при проведении первого курса. Соответственно, пациентам, получающим вторую линию терапии по поводу рецидива повторный курс ИСТ целесообразно вновь проводить препаратами АТГ и ЦсА. Если при проведении начальных курсов терапии обычно используется лошадиный АТГ (АТ-ГАМ), то при повторных курсах терапии в целях снижения риска аллергических осложнений может применяться кроличий АТГ (Тимоглобулин).

Для пациентов с рефрактерностью к первой линии терапии или невозможностью проведения комбинированного лечения, рекомендуется либо ТКМ от гистосовместимого неродственного донора, либо применение нестандартных методов лечения, альтернативных методов иммуносупрессии. В редких случаях проводится спленэктомия. В настоящее время более целесообразным является длительное (около 6 мес.) назначение препаратов аТПО не только в первой, но и в последующих линиях терапии.

Лечение больных с АА, ассоциированной с ПНГ-клоном, зависит от наличия или отсутствия признаков гемолиза и его интенсивности. Терапия по поводу АА проводится в рамках стандартных для данного заболевания показаний. У данной группы пациентов АА необходимо проводить регулярный мониторинг размера ПНГ-клона в связи с возможностью его увеличения, особенно в период восстановления гемопоэза. Лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза выявляются обычно только при размере клона более 10%. Больным со значительным размером патологического клона, у которых имеются признаки высокой активности гемолиза (определяется по уровню ЛДГ в крови, превышающему 1,5 ВГН), может быть показана терапия экулизумабом. Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с С5 компонентом комплемента, что приводит к зна-

чительному уменьшению гемолиза, частоты тромбозов, трансфузионной зависимости, способствует улучшению функции почек и повышению качества жизни пациентов. То есть, в отношении пациентов с клинически выраженным гемолизом применимы подходы, касающиеся больных с классической формой ПНГ. Имеются публикации, показывающие возможность проведения сочетанной терапии АТГ и антикомплементарной терапии, а также успешной ТГСК у пациентов с АА/ПНГ при учете всех показаний и обеспечении удовлетворительного контроля гемолиза.

Для врожденных вариантов АА специфического лечения не существует, радикальными методами для данной патологии остается алло-ТГСК. Проведение ИСТ, использование ростовых факторов и миметиков тромбопоэтинового рецептора обычно не улучшает ответ и не влияет на общую выживаемость. Эффективной может быть терапия андрогенами, за счет повышения теломеразной активности в стволовых кроветворных клетках и экспрессии теломеразной обратной транскриптазы (TERT) в лимфоцитах, что сопровождается удлинением теломерных участков ДНК. Рекомендуется препарат даназол в дозе 800 мг/сут. В случаях невозможности проведения алло-ТГСК и терапии андрогенами проводится симптоматическая гемотрансфузионная заместительная терапия.

Сопроводительная терапия необходима для поддержания основных показателей крови на безопасном уровне, профилактики и лечения осложнений. К методам сопроводительной терапии больных АА относится гемокомпонентная терапия, средства купирования геморрагического синдрома, средства профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений, а также хелаторная терапия у пациентов с признаками посттрансфузионной перегрузки железом.

Необходимо учитывать, что пациентам, являющимся кандидатами на проведение ТГСК, должны быть максимально ограничены гемотрансфузии для снижения сенсбилизации и риска осложнений при трансплантации. Если имеется потребность в трансфузиях компонентов крови, то в качестве доноров не должны использоваться ближайшие родственники. Оправдано использование облученных гемокомпонентов и компонентов крови по индивидуальному подбору.

При развитии у больного АА инфекционных осложнений лечение средствами антибактериальной, антимикотической терапии проводится по общепринятым для больных с гранулоцитопенией протоколам. Больным со сТАА, как и другим категориям больных с агранулоцитозом, требуется более раннее начало терапии и назначение антибактериальных средств широкого спектра действия. При фебрильных эпизодах или инфекционных осложнениях у пациентов с абсолютным числом гранулоцитов менее

$0,5 \times 10^9$ /л возможно дополнительное назначение препаратов Г-КСФ в стандартных дозах. Ростовые факторы не улучшают ответ на ИСТ и служат средством соапрводительной симптоматической терапии.

Наличие отложений гемосидерина – следствие посттрансфузионной перегрузки железом и неэффективного эритропоэза – является неблагоприятным фактором для приживления трансплантата и должно учитываться при определении показаний к ТКМ, а при проведении ИСТ служит показанием к назначению хелаторной терапии. Показанием к назначению хелаторов железа служит повышение уровня сывороточного ферритина свыше 1000–2000 мкг/л.

С гемостатической целью по показаниям применяется концентрат тромбоцитов и гемостатические средства общего и местного действия. Женщинам с менорееями для снижения менструальных кровопотерь показано назначение средств гормональной контрацепции.

Основными факторами, влияющими на эффективность лечения АА, наряду с тяжестью заболевания, возрастом пациента и сопутствующей патологией, считается проведение комбинированной ИСТ или ТГСК в ранние сроки на первых этапах лечения

Клональная эволюция заболевания в МДС является показанием к проведению алло-ТГСК.

Прогнозирование и оценка результатов

Первые стойкие положительные результаты отмечаются обычно через 2–3 месяца от начала терапии. **Критериями рефрактерности АА к ИСТ**, указывающими на необходимость коррекции терапевтической тактики, являются: отсутствие минимального гематологического ответа в виде улучшения не менее 2-х клеточных линий через 3 месяца от начала терапии или отсутствие ЧР через 6 месяцев терапии. Рефрактерность к ИСТ диктует необходимость рассмотреть вопрос о вероятности нераспознанной конституциональной АА или гипоклеточно-го МДС.

Благоприятными прогностическими показателями для ИСТ являются молодой возраст и небольшой интервал от постановки диагноза. Фактором благоприятного прогноза в отношении восстановления кроветворения под воздействием ИСТ является также наличие малого ПНГ-клона. Наличие в HLA-генотипе пациентов с АА аллеля HLA-DRB1*15:01, по данным ряда исследователей, является фактором, прогнозирующим положительный ответ на стандартную ИСТ.

Ранними предикторами эффективности ИСТ служат ретикулоцитарный и нейтрофильный ответ, которые могут быть выявлены в первые недели терапии. Становление ремиссии в результате успешной ИСТ сопровождается закономерным снижением спонтанной продукции ФНО α и ИЛ-1 β , уменьшением числа активированных Т-клеток в крови и костном мозге больных АА, в том числе минорных субпо-

пуляций – Т-лимфоцитов с маркерами натуральных киллеров, что также может рассматриваться, как ранний благоприятный прогностический фактор.

Эффективность ИСТ окончательно оценивается через 3-6 месяцев от начала терапии.

Наличие ремиссии у больных АА предполагает полную или частичную нормализацию показателей гемограммы и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови. Для оценки результатов лечения больных АА в зависимости от тяжести течения заболевания предложены следующие критерии полной и частичной ремиссии:

• Для ТАА

Полная ремиссия – число нейтрофилов $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$; тромбоцитов $> 150 \times 10^9/\text{л}$

Частичная ремиссия – независимость от гемотрансфузий и отсутствие критериев ТАА при уровне гемоглобина, соответствующем возрастной норме

• Для НАА

Полная ремиссия – критерии те же, что для ТАА

Частичная ремиссия – независимость от гемотрансфузий (если имелась исходно)

или нормализация по крайней мере одной клеточной линии

или повышение уровня гемоглобина $> 30 \text{ г/л}$ от исходного (если исходно $< 60 \text{ г/л}$)

или повышение уровня лейкоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ от исходного (если исходно $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)

или повышение уровня тромбоцитов на $20 \times 10^9/\text{л}$ от исходного (при исходном уровне $< 20 \times 10^9/\text{л}$).

Среди поздних клональных осложнений могут быть трансформация в гемолитическую ПНГ для пациентов, у которых исходно имелся ПНГ клон, а также клональная эволюция в миелоидное новообразование или аномалию хромосомы 7, реже – солидные опухоли.

Размер **ПНГ-клона** в процессе течения АА может меняться как в сторону уменьшения до полного исчезновения, что нередко является предиктором лейкозной трансформации, так и в сторону нарастания до эволюции в классическую ПНГ, что, по данным различных авторов, составляет от 11-17% до 29%. Исход в гемолитическую ПНГ может объясняться тем, что восстановление гемопоэза может происходить преимущественно за счёт клеток ПНГ-клона, имеющего приоритеты в выживаемости среди кост-

номозговых клеток. К независимым факторам риска такой трансформации по данным отечественных авторов (А.Д. Кулагин с соавт., 2014) могут быть отнесены размер ПНГ-клона более 1% и уровень ЛДГ, превышающий ВГН более чем на 0,94 от значения верхнего предела в дебюте АА.

Риск клональных трансформаций и опухолевых заболеваний повышается по мере увеличения продолжительности жизни больных АА, получавших курсы ИСТ. Согласно опубликованным в 2020 г. результатам рандомизированного контролируемого исследования NCT01163942 (Tichelli A. Et al. 2020) **кумулятивная заболеваемость МДС и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ)** или появление изолированной цитогенетической аномалии за 15 лет для пациентов с ТАА, получавших ИСТ, составила от 8,2% до 8,5%. Факторами, предрасполагающими к прогрессии во вторичный МДС/ОМЛ в группе больных с АА, считаются длительность болезни, старший возраст, рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания, длительный срок достижения ремиссии, укорочение длины теломер, а также множественные мутации, особенно при их выявлении на ранних этапах заболевания и высокой аллельной нагрузке. Клональная эволюция почти всегда сопровождается появлением новых цитогенетических аномалий, самыми частыми являются моносомия 7 хромосомы и трисомия 8.

Одним из описываемых в ряде работ осложнений у больных АА является **асептический (аваскулярный) остеонекроз**, который связывают с жировой метаплазией в костной ткани, появлением очагов кровоизлияний и некрозов, локальным нарушением микроциркуляции. Не исключается влияние лекарственной терапии, в первую очередь кортикостероидов. Для своевременного выявления данного осложнения рекомендуется проведение таких исследований, как КТ и МРТ при появлении жалоб пациентов на дискомфорт и боли в суставах.

В конечном итоге, успешность и долгосрочная эффективность терапии больных АА зависят от правильности установленного диагноза, раннего начала адекватной терапии, достижения стойкой наиболее полной ремиссии, отсутствия клональной трансформации и тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С.С. Апластическая анемия. М.: Наука; СПб.: Изд-во KN, 1995. 231 с.
2. Вартанян Н. Л., Бессмельцев С. С., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И. Мезенхимальные стромальные клетки при апластической анемии, гемобластозах и негематологических опухолях // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2014. – Т. 34, №6. - С.17–26.
3. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Козлов В.А. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Новосибирск: Наука, 2008, 236 с.
4. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Онкогематология. - 2014.– Т. 9, № 2. – С.20–28.
5. Кузнецов Ю.Н., Голубовская И.К., Кулагин А.Д. Теломеропатии как мультидисциплинарная проблема. Обзор литературы // Вестник гематологии. – 2021. –Т. XVII, № 4. – С. 15-23.

6. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.) // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, № 2.– С.208-226.
7. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимоцитарного глобулина // Гематология и трансфузиология. – 2014.– С. 11–8.
8. Петрова Т. В. Этиология и возможные механизмы патогенеза апластической анемии // Онкогематология. – 2007 – Т 4. – С. 91–95.
9. Погодина Н. А., Семенова Н. Ю., Ругаль В. И. и др. Биологические особенности паренхимы и стромы костного мозга при апластической анемии // Вестник гематологии. – 2019. – Т. XV, № 2. – С. 29-36.
10. Розанова О.Е., Бубнова Л.Н. Цитокинопосредованные аспекты иммунопатогенеза апластической анемии// Цитокины и воспаление. – 2005. –Т. 4, № 4. – С. 34-38.
11. Розанова О.Е., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Шилова Е.Р. Динамика NK-, NKT-клеток и основных оп-позитных цитокинов у больных апластической анемией в различные фазы заболевания: в рецидиве и ремиссии // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № S3. – С. 132-133.
12. Шилова Е. Р., Глазанова Т. В., Чубукина Ж. В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12, № 4. – С.319–28.
13. Шилова Е.Р., Балашова В.А., Кострома И. И. И др. Колониеобразующая способность клеток-предшественников гемопоэза у больных апластической анемией в динамике заболевания// Вестник гематологии. – 2016 – Т XII – №3. – С. 14–18.
14. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment / edited by Hubert Schrezenmeier and Andrea Bacigalupo. © Cambridge University Press, 2000, 380 p.
15. Boddu PC, Kadia TM. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia // Eur J Haematol. – 2019. – Vol. 102, N2.– P. 103-110.
16. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // Cytometry B Clin Cytom. – 2010. – Vol. 78, N 4. – P. 211–30.
17. Drexler B., Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia // Ther Adv Hematol. – 2021. – Vol. 12:2040620721998126.
18. Kulagin A., Golubovskaya I., Ivanova M. et al. Incidence and risk factors for hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in aplastic anemia (AA) patients // Bone Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 49, Suppl 1. – S42–43.
19. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study // Br J Haematol. – 2014. – Vol. 164. – P. 546–554.
20. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia // Blood. – 2016. – Vol. 128, No 3. – P.337-347.
21. Podesta M., Piaggio G., Frassoni F., et al. The assessment of the hematopoietic reservoir after immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia // Blood. – 1998. –Vol. 91, N 6.– P. 1959-1965.
22. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Blood. – 2020. – Vol. 136, N 1. – P. 36-49.
23. Tichelli A., de Latour R.P., Passweg J. et al.; SAA Working Party of the EBMT. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation // Haematologica. – 2020. – Vol. 105, N 5. –1223-1231.



ЭРАЛЬФОН®

эпоэтин альфа

**ЭРА НОВОЙ
ЖИЗНИ!**

препарат рекомбинантного
эритропоэтина человека



**патогенетическое
лечение анемии
в онкологии
и гематологии**

РУ: ЛСР-008793/10 от 26.08.2010, РУ ЛП-008414 от 03.08.2022
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 115201, Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 495 231-15-12. Факс: +7 495 231-1509; www.sotex.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ