

Частное учреждение
образовательная
организация высшего
образования «Медицинский
университет «Реавиз»»
(Самара, Россия)

АНЕМИЯ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

И.А. Королева

ANEMIA AND THROMBOCYTOPENIA INDUCED BY ANTITUMOR THERAPY

И.А. Королева

*Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»»,
443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227.*

I.A. Koroleva

*Doctor of Medicine, professor of Department of clinical medicine of postgraduate education,
Private foundation of Educational establishment
of Higher Education Medical University «Reaviz».
443001, Samara, Chapaevskaya str., 227.*

В обзоре рассмотрены действующие клинические рекомендации по терапии анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН) и тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией.

Ключевые слова: анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН), внутривенные препараты железа, железа карбоксимальтозат, эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП), тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией.

The review contains current clinical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms (ACN) and chemotherapy-induced thrombocytopenia (CIT).

Key words: cancer-and chemotherapy-induced anaemia (CIA), intravenous iron, ferric carboxymaltose, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), chemotherapy induced thrombocytopenia (CIT).

Медикаментозная терапия злокачественных опухолей, несомненно, является одной из наиболее динамично развивающихся областей онкологии. К сожалению, современная химиотерапия в онкологии постоянно балансирует между возможностью достижения максимального противоопухолевого ответа и переносимостью различных нежелательных побочных эффектов. Цитостатическая терапия в большинстве случаев приводит к развитию гематологической токсичности. Именно этот вид токсичности оказывается дозолимитирующим для большинства противоопухолевых химиопрепаратов.

Чаще всего онкологу-химиотерапевту приходится сталкиваться с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией.

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН)

Анемия является одним из наиболее часто встречающихся симптомов распространенных злокачественных опухолей. Анемия при злокачественных новообразованиях по Международной классификации болезней (МКБ-10) относится к болезням крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм (раздел III) под кодом D63.0 – «Анемия при новообразованиях». АЗН определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно

120 г/л) и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и ее лечением [1]. При этом может также наблюдаться снижение числа эритроцитов или гематокрита ниже нормального уровня. Различают степени тяжести анемии: слабая (Hb=100–119 г/л), средняя (Hb=80–99 г/л), тяжелая (Hb<80 г/л).

Анемия различной степени тяжести выявляется у 30–90% больных различными злокачественными новообразованиями [2]. В исследовании European Cancer Anaemia Survey (N=15367) у 49% пациенток с опухолями женских половых органов анемия выявлялась уже в момент постановки диагноза до начала специального лечения [3].

Говоря о патофизиологии АЗН, можно выделить 3 основных механизма: 1) уменьшение продукции полноценных эритроцитов, 2) увеличение деструкции эритроцитов, 3) кровопотерю. Несомненно, АЗН полиэтиологична: прежде всего, причинами анемии являются кровопотеря, поражение костного мозга опухолью, дефицит железа, дефицит эритропоэтина, вызванный заболеванием почек, цитостатическая терапия и др. [4]. Под воздействием опухолевого процесса происходит увеличение концентрации цитокинов (фактора некроза опухоли, интерферона- γ , интерлейкина-1) и, как следствие, подавление выработки эритропоэтина. Медиаторы воспаления снижают время жизни эритроцита со 120 дней до 90–60 дней [5, 6]. Дополнительный непрямой вклад в развитие АЗН могут внести дефицит питания, вызванный снижением аппетита, иммуноопосредованный гемолиз, нарушения коагуляции и др. Важно понимать, что у одного и того же пациента АЗН может быть вызвана одновременно несколькими причинами.

Отдельными авторами предпринималась попытка разделить АЗН на опухолевую анемию и анемию, индуцированную химиотерапией. Грань между ними провести трудно, так как химиотерапия предполагает длительное лечение – обычно еще и с перерывами, которые могут быть обусловлены как достижением ответа, так и неприемлемой токсичностью. Анемия, выявленная у пациента, в период без химиотерапии может быть вызвана и самой опухолью, и быть последствием влияния цитостатика. С другой стороны, причиной АЗН на фоне противоопухолевой терапии тоже может быть как опухоль, так и химиопрепарат [7].

При проведении химиотерапии анемия развивается вследствие миелосупрессии, нарушения факторов гемопоэза, в том числе эритропоэтина, вырабатываемого почками. Механизм развития анемии за счет нефротоксичности характерен прежде всего для препаратов платины [8, 9].

Наиболее часто анемия регистрировалась в исследованиях, в которые включались больные раком легкого и гинекологическими опухолями. При них, как правило, используются препараты платины [3]. Платиносодержащие режимы терапии, обычно применяемые при терапии рака легкого, яичников,

опухолей головы и шеи хорошо изучены. Для них показано комбинированное воздействие на эритропоэз: прямое действие на костный мозг и опосредованное за счет почечной токсичности [10]. Большую роль в развитии анемии играет и число циклов химиотерапии: так, было продемонстрировано, что если частота развития анемии на первом цикле химиотерапии составила 19,5%, то на пятом цикле анемия наблюдалась уже у 46,7% больных [3].

Лучевая терапия на значительную площадь костей скелета также может вызывать анемию. Так, в ретроспективном анализе терапии 210 пациентов, которым проводилось краниоспинальное облучение, у 33% больных развилась гематологическая токсичность 3 и 4 степени [11].

Таргетные препараты также оказывают важное влияние на эритропоэз. Например, почти у 90% пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями развивается анемия различной степени тяжести во время терапии Иматинибом, в том числе у 10% – анемия 3–4 степени тяжести [12]. Монотерапия Сунитинибом метастатического рака почки приводит к развитию клинически значимой анемии у 26% больных [13].

Иммуноонкологические препараты также могут индуцировать анемию. Был проведен метаанализ 47 клинических исследований фазы I–III, в которых приняли участие 9324 пациента, получавшие разнообразные ингибиторы контрольных точек для лечения различных типов опухолей (в основном, ингибиторы PD-1 и PD-L1). Частота развития анемии в различных исследованиях варьировала от 0,1% до 17% [14].

Анемия является прогностическим фактором меньшей продолжительности жизни больных злокачественными новообразованиями по сравнению с больными, имеющими нормальный уровень гемоглобина [15]. Уровень гемоглобина влияет и на результаты лечения, т.к. эффективность химиотерапии и лучевой терапии выше при хорошем кислородном насыщении тканей [16, 17].

АЗН вовлекает в патологический процесс практически все системы организма. Утомляемость и слабость, которую врачи часто расценивают как симптом диссеминированной опухоли, чаще всего является симптомом АЗН; также наблюдаются тахикардия, тахипноэ, гипотензия. Исследование N. Vogelzang и соавт. у группы из 419 пациенток с различными онкологическими заболеваниями, выбранных случайно из 100 000 домохозяек при телефонном опросе, показало, что 78% больных испытывали утомляемость в процессе болезни и лечения. Более того, 61% пациенток отмечали, что утомляемость была основным симптомом, ухудшающим повседневную жизнь [18]. Влияние анемии на качество жизни пациентов было подтверждено и клиническими исследованиями. В исследовании (n=2289) по терапии АЗН на фоне противоопухолевой химиотерапии Эпоэтином аль-

фа было продемонстрировано, что эффективная коррекция анемии при использовании рекомбинантного Эпоэтина достоверно улучшала качество жизни больных ($p < 0,001$) [19]. Опросник для оценки влияния АНЗ на качество жизни пациента FACT-An является общепринятым инструментом для оценки качества жизни при изучении терапии анемии [20].

Наиболее часто АЗН является железодефицитной [21]. Для диагностики анемии при сборе анамнеза необходимо оценить возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, характер и длительность цитостатической терапии, наличие острого или хронического кровотечения, хронических воспалительных заболеваний почек и наконец, аутоиммунных заболеваний. Кроме общего анализа крови, необходима оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина, насыщение сывороточного трансферрина железом. Показателями нарушения обмена железа являются содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл и насыщения железом сывороточного трансферрина $< 20\%$. Содержание сывороточного ферритина < 100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа. Более высокое содержание сывороточного ферритина (100 – 800 нг/мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина $< 20\%$ свидетельствует о функциональном дефиците железа [1, 21].

Коррекция АЗН

Для коррекции АЗН при проведении химиотерапии рекомендованы: гемотрансфузии, эритропоэстимулирующие препараты и препараты железа.

Проведение гемотрансфузий на территории Российской Федерации регламентируется Постановлением Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» и Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “трансфузиология”» [22, 23]. Показанием к переливанию эритроцитарной массы является потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающееся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л, снижением гематокрита ниже 25% и сопровождающееся выраженными циркуляторными нарушениями. Введение донорских переносчиков газов крови направлено на восполнение объема циркулирующих эритроцитов и поддержание нормальной кислородтранспортной функции крови при анемии. Эффективность переливания переносчиков газов крови, о которой можно судить по уменьшению одышки, тахикардии и повышению уровня гемоглобина, зави-

сит от исходного состояния пациента, уровня гемоглобина до трансфузии. Переливание одной единицы эритроцитарной массы (т.е. количества эритроцитов из одной кроводачи объемом 450 мл) повышает, как правило, уровень гемоглобина примерно на 10 г/л и уровень гематокрита на 3% [22]. Тактика введения переносчиков газов крови, безусловно, необходима при острой постгеморрагической анемии (например, после кровотечения из опухоли).

Переливание эритроцитарной массы при АЗН связано, с одной стороны, с рядом организационных проблем, а с другой стороны, с тем, что у целого ряда пациентов уровень гемоглобина составляет 85–100 г/л. Согласно действующей инструкции, это является недостаточным для назначения гемотрансфузии, но может значительно повлиять на состояние больного. Кроме того, у пациентов с хронической анемией данное состояние может проявляться клинически (тахикардией, тахипноэ, обмороками и т.д.), а может протекать почти бессимптомно (когда утомляемость выявляется только при тщательном расспросе больного). Последнее обычно характерно для молодых пациентов без сопутствующей патологии. В наблюдательном исследовании, посвященном коррекции АЗН, было показано, что лишь 49,1% больных терапия АЗН была назначена онкологом, а 50,9% больных ее проводили врачи других специальностей. 51,7% больных получали пероральные препараты железа для коррекции АЗН, 42,6% не получали никакой терапии АЗН [24]. Но несомненно, что коррекция АЗН слабой и средней степени тяжести является необходимой составляющей успешной сопроводительной терапии онкологического больного.

Альтернативным методом коррекции анемии по отношению к гемотрансфузии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа [1, 21]. Применение ЭСП позволяет уменьшить число гемотрансфузий и предотвратить их потенциальные осложнения. В этом заключается единственная польза ЭСП для пациентов; она была убедительно показана в систематических обзорах [25, 25]. Вывод специалистов однозначен: применение ЭСП показано только больным, получающим химиотерапию [1, 21]. В пяти метаанализах было показано увеличение относительного риска тромботических осложнений при терапии ЭПС [25, 27–30].

Прием препаратов железа рекомендован при использовании эритропоэтинов при дефиците железа. Рекомендуется перед началом лечения, а затем в процессе терапии проверять уровень железа, трансферрина, ферритина. Дефицит железа может быть одной из причин отсутствия ответа на терапию ЭСП [31]. К сожалению, пероральные препараты железа плохо всасываются на фоне воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта или при хронических болезнях почек. Тем ни менее высокие дозы пероральных препаратов железа вызывают гастроинтести-

нальную токсичность, что в ряде случаев приводит к отказу больных от терапии. Внутривенное введение препаратов железа рекомендовано как стандартная терапия [1, 21]. В рандомизированных контролируемых исследованиях было показано увеличение ответа на терапию эпоэтинами при одновременном внутривенном введении препаратов железа (использовался глюконат или сахарат железа) по сравнению с группой пациентов, получавших железо внутрь или без приема железа [32–34]. При этом целевой уровень гемоглобина был достигнут при применении внутривенного введения препарата железа у 73% больных против 45% пациентов при пероральном приеме препаратов железа, и 41% больных, получающих Эритропоэтин альфа без препаратов железа [34]. При использовании Дарбепоэтина одновременное внутривенное введение препаратов железа позволило достичь целевого уровня гемоглобина у 86% больных [32]. Метаанализ 11 клинических исследований (n=1681) показал, что добавление внутривенного препарата железа к ЭСП значительно увеличивает ответ на терапию без увеличения нежелательных явлений и без влияния на уровень смертности [35].

В настоящее время в клинической практике Российской Федерации доступны 3 препарата железа для внутривенного введения: Декстран – железа (III) гидроксид, железа (III) гидроксидсахарозный комплекс, карбоксимальтозат железа. Все внутривенные препараты железа являются коллоидными растворами и состоят из гидроксида железа (III) и стабилизирующей карбогидратной оболочки. Внутривенное введение препаратов железа в целом хорошо переносится. Для одновременного применения Декстрана и гидроксидсахарозного комплекса необходимо введение тестовой дозы, т.к. возможно развитие аллергической реакции. Тяжелые анафилактические реакции описаны для комплекса гидроксида железа с низкомолекулярным Декстраном. Не рекомендуется введение препаратов железа на фоне продолжающихся инфекционных заболеваний и в дни введения химиопрепаратов [1]. Следует отметить, что все препараты железа могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений. Железа карбоксимальтозат показал высокую эффективность у пациентов, которые не отвечали на пероральные препараты железа [36].

С практической точки зрения представляет интерес наблюдательное исследование T. Steinmetz с соавт. В исследование были включены 619 больных различными злокачественными опухолями, которым с целью коррекции анемии вводили только железа карбоксимальтозат в суммарной дозе от 600 мг до 1500 мг, и 46 больных, которые получали железа карбоксимальтозат и ЭСП. Авторами было показано, что увеличение уровня гемоглобина при назначении одного железа карбоксимальтозата составило 1,4 г/дл [0,2–2,3], а при назначении железа карбоксимальтозата в сочетании с ЭСП – 1,5 г/дл [0,7–2,4 г/дл].

У 233 больных, которые в дальнейшем находились под наблюдением, сохранялся уровень $Hb > 11$ г/дл в течение 5 недель [37]. Во втором наблюдательном исследовании были проанализированы результаты терапии железа карбоксимальтозатом 367 пациентов с АЗН. Большинство пациентов получили одно введение железа карбоксимальтозата (69,2%) без введения ЭСП (ЭСП – 64,3%). Медиана суммарной дозы железа составляла 1000 мг на пациента. У пациентов, получавших только железа карбоксимальтозат и железа карбоксимальтозат в сочетании с ЭСП, был выявлен близкий уровень прироста уровня гемоглобина (1,3 [0,4–2,1] г/дл и 1,4 [0,4–2,5] г/дл соответственно). Серьезных нежелательных реакций и реакций гиперчувствительности зарегистрировано не было [38].

Подчеркнем, что действующие клинические рекомендации по коррекции АЗН указывают на необходимость коррекции дефицита железа до начала терапии ЭСП, причем оптимальным является внутривенный путь введения [1, 21].

Тромбоцитопения при проведении противоопухолевой терапии

Тромбоциты представляют собой безъядерные клеточные фрагменты, циркулирующие в кровотоке и играющие важную роль в гемостазе. Тромбоциты трансформируются из мегакариоцитов костного мозга в процессе цитогенеза. В норме содержание тромбоцитов в крови $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоциты циркулируют в крови в виде похожих на диск частиц (фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов) без ядра в течение 7–10 дней, после чего они утилизируются ретикулоэндотелиальными клетками печени и селезенки. Из общего количества тромбоцитов, находящихся в единицу времени в организме, 70% циркулируют в общем объеме крови, а 30% находятся в депонированном состоянии. Стабильность количества циркулирующих тромбоцитов жизненно важна, это достигается за счет динамического баланса между производством тромбоцитов и потреблением/клиренсом. Главная функция тромбоцитов – адгезивно-агрегационная, т.е. способность образовывать в поврежденных сосудах первичную тромбоцитарную пробку благодаря поддержке адгезии к субэндотелию и к агрегации – соединению активированных тромбоцитов друг с другом. Кроме того, у тромбоцитов имеется ангиоспастическая функция – способность поддерживать спазм поврежденных сосудов, секреторию в альфа-гранулах серотонин, тромбомодулины, катехоламины; коагуляционная функция – за счет тромбоцитарных факторов, принимающих участие в процессе свертывания крови и в регуляции фибринолиза; ангиотрофическая функция – обеспечение жизнеспособности и репарации эндотелиальных клеток и поддержание нормальной структуры и функции стенок сосудов микроциркуляторного русла.

Тромбоцитопения при проведении противоопухолевой терапии – это состояние, при котором количество тромбоцитов становится менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events, [39] выделяют 4 степени тромбоцитопении (табл. 1).

При проведении противоопухолевой терапии тромбоцитопения развивается вследствие угнетения мегакариоцитарного ростка. Тромбоцитопения может протекать бессимптомно, но может и привести фатальному исходу. Угнетение активности мегакариоцитов, обусловленное влиянием химиопрепаратов, и, как следствие, максимальное падение уровня тромбоцитов обычно наступает через 7–10 дней после введения цитостатиков. Препараты нитрозомочевины могут вызывать позднюю тромбоцитопению – через 3–6 недель после окончания приема химиопрепарата [40]. Исследование, посвященное изучению гематологических осложнений при терапии злокачественных опухолей, было проведено Wu Y. с соавторами. Для этого была использована база данных амбулаторных пациентов США, получавших терапию с 2000 по 2007 гг. В исследование было включено 47 159 больных, у которых были выявлены различные виды солидных опухолей. Было продемонстрировано, что при терапии препаратами платины тромбоцитопения 3-й степени развилась у 6,5% больных, 4-й степени – у 4,1% больных; при терапии Гемцитабином тромбоцитопения 3-й степени развилась у 7,8% больных, 4-й степени – у 3,4% больных. Реже развивалась тромбоцитопения при терапии антрациклинами (3-й степени – 3%, 4-й – степени 2,2%) и таксанами (3-й степени – 1,4%, 4-й степени – 0,5%) [41]. В данном исследовании было показано, что тромбоцитопения чаще развивается при полихимиотерапии, нежели при монохимиотерапии. Была выявлена зависимость частоты развития тромбоцитопении 2–4 степени от вида цитостатического агента: наибольшая частота развития тромбоцитопении была выявлена при терапии Гемцитабином – 23,2% и препаратами платины – 19,9% [41]. Высокая частота развития тромбоцитопении также характерна для Темозоламида – 11% и для режима MAID (Месна, Доксорубин, Ифосфамид, Дакарбазин) – 34% [42].

При анализе зависимости частоты тромбоцитопении от локализации опухоли было выявлено, что наиболее часто тромбоцитопения развивалась при колоректальном раке и немелкоклеточном раке легкого [41].

Развитие тромбоцитопении является одной из ведущих причин откладывания цикла терапии и снижения интенсивности дозы химиотерапии, что, несомненно, снижает эффективность лечения [43].

Как уже указывалось, тромбоцитопения может быть бессимптомной или проявляться геморрагическим синдромом. Геморрагический синдром – это повышенная кровоточивость вследствие того или иного геморрагического диатеза, петехии (точечных геморрагий) и экхимозы, т.е. пятнистых геморрагий (по типу синяков) – мелких, поверхностных, безболезненных. Экхимозы могут быть спонтанными или провоцироваться травмированием микрососудов – трением одежды, инъекциями, сжатием манжетки тонометра, легкими ушибами. Выделяют следующие степени выраженности геморрагического синдрома (согласно классификации ВОЗ): 0 – отсутствие геморрагического синдрома; I – петехии и экхимозы (единичные); II – незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье); III – выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаменителей); IV – тяжелая кровопотеря (кровозлияние в головной мозг и/или сетчатку глаза; кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом) [44].

Уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ обычно является достаточным для гемостаза при условии их нормальной функциональной способности. В этих случаях время кровотечения находится в пределах нормы (2–8 мин. по Jvy), необходимости в переливании тромбоцитного концентрата нет даже при выполнении полостных операций. При снижении уровня тромбоцитов до $20 \times 10^9/\text{л}$ в большинстве случаев наблюдаются клинические проявления спонтанного тромбоцитопенического геморрагического синдрома – петехиальные высыпания и синяковость на коже нижних конечностей, спонтанная кровоточивость на слизистых полости рта и носа. Переливание тромбоцитного концентрата при таких состояниях необходимо, а уж при появлении мелкоочечных геморрагий на верхней половине туловища, кровозлияний в конъюнктиву и на глазном дне, или локальных кровотечений (желудочно-кишечный тракт, матка, почки, мочевого пузыря), – переливание тромбоцитного концентрата становится экстренной процедурой по жизненным показаниям. Расчет терапевтической дозы тромбоцитов проводится по следующим правилам: $50\text{--}70 \times 10^9$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела реципиента или $200\text{--}250 \times 10^9$ тромбоцитов

Таблица 1.

Степени тромбоцитопении согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [39]

Степень тромбоцитопении	1	2	3	4	5
Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	<НГН*–75	<75–50	<50–25	<25	–

* НГН – нижняя граница нормы.

на 1 м² поверхности тела реципиента. Конкретные показания к трансфузии тромбоцитов определяет лечащий врач на основании анализа клинической картины и причин тромбоцитопении, степени ее выраженности и локализации кровотечения, объема и тяжести предстоящей операции. Клиническими критериями эффективности трансфузии тромбоцитов являются прекращение спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых. Лабораторными признаками эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов через 1 час после окончания трансфузии и превышение их исходного числа через 18–24 часа [22, 23].

Теоретически, рекомендуемая доза 70×10⁹ тромбоцитов/кг массы тела больного должна повысить количество тромбоцитов после трансфузии на 100 000 тромбоцитов/мкл. На практике это повышение значительно меньше, так как одна треть перелитых тромбоцитов сразу же секвестрируется селезенкой, и 60% из них более неспособны циркулировать в крови из-за повреждений, возникших в период депонирования [45].

При тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией, при уровне тромбоцитов более 20×10⁹/л без геморрагического синдрома используют короткие курсы кортикостероидов, цикл химиотерапии

откладывают до повышения уровня тромбоцитов до 100×10⁹/л, а для некоторых препаратов, согласно инструкции, – до 75×10⁹/л. При последующей химиотерапии рекомендована редукция доз цитостатических препаратов или смена режима химиотерапии [21].

При развитии рак-ассоциированного венозного тромбоэмболического осложнения на фоне тромбоцитопении <50×10⁹/л дозу низкомолекулярного гепарина уменьшают на 50%, а при числе тромбоцитов менее 25–30×10⁹/л низкомолекулярные гепарины не назначают [46].

В настоящее время для терапии идеопатической пурпуры используется Ромиплостим – препарат, увеличивающий продукцию тромбоцитов путем связывания и активации тромбопоэтинового рецептора. Механизм этого процесса аналогичен эндогенному тромбопоэтину [47]. Имеются данные клинических исследований об эффективности Ромиплостима при тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией [48]. В настоящее время данный препарат не рекомендован в Российской Федерации для купирования тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией. Тем не менее уже имеется рекомендация NCCN, в которой оговаривается, что целью использования Ромиплостима является поддержание режима дозирования и интенсивности химиотерапии, когда такая польза перевешивает потенциальные риски [21].

Список литературы

1. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Котт М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2022. – Том 12. – С. 19–25.
2. Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature // *Am J Med.* – 2004 Apr 5. – Vol. 116, Suppl. 7A. – P. 11–26.
3. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur J Cancer.* – 2004 Oct. – Vol. 40, № 15. – P. 2293–306.
4. Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia // *Am J Hematol.* – 2014 Feb. – Vol. 89, № 2. – P. 203–212.
5. Means R.T. Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia // *Stem Cells.* – 1995. – Vol. 13. – P. 32–37.
6. Salvarini C., Casali B., Salvo D., et al. The role of interleukine-1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2000. – Vol. 9. – P. 2414–2416.
7. Steensma D.P. Is Anemia of Cancer Different From Chemotherapy Induced Anemia? // *J Clin Oncol.* – 2008 Mar 1. – Vol. 26, № 7. – P. 1022–1024.
8. Canaparo R., Casale F., Muntoni E., et al. Plasma erythropoietin concentration in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 50. – P. 146–153.
9. Pivot X., Guardiola E., Etienne M., et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia // *Eur J Cancer.* – 2000. – Vol. 36. – P. 852–857.
10. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // *J Natl Cancer Inst.* – 1999 Oct 6. – Vol. 91, № 19. – P. 1616–1634.
11. Jefferies S., Rajan B., Ashley S. Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation // *Radiother Oncol.* – 1998 Jul. – Vol. 48, № 1. – P. 23–27.
12. Duffaud F., Lecesne A., Ray-Coquard I., et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib // *J Clin Oncol.* – 2004 (suppl, abstr).
13. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // *JAMA* 295. – 2006. – P. 2516–2524.

14. *Petrelli F., Ardito R., Borgonovo K., et al.* Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Cancer*. – 2018. – Vol. 103. – P. 7–16.
15. *Wagner W., Hermann R., Hartlapp J.* Prognostic value of hemoglobin concentrations in patients with advanced head and neck cancer treated with combined radio-chemotherapy and surgery // *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2000. – Vol. 176. – P. 73–80.
16. *Brizel D.M., Sibley G.S., Prosnitz L.R., et al.* Tumor hypoxia adversely affects the prognosis of carcinoma of the head and neck // *Int Radiat Oncol Biol Phys*. – 1997. – Vol. 38, № 2. – P. 285–289.
17. *Hockel M., Schlenger K., Hockel S., et al.* In: Vaupel P, Kelleher DK (eds): *Tumor Hypoxia*. – Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh. – 1999. – P. 65–74.
18. *Vogelzang N.J., Breitbart W., Cella D., Curt G.A., Groopman J.E., Horning S.J., et al.* Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition // *Semin Hematol*. – 1997. – Vol. 34. – P. 4–12.
19. *Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D.* Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumour type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group // *J Clin Oncol*. – 1998. – Vol. 16. – P. 3412–3425.
20. *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 (3 Suppl 2). – P. 13–19.
21. NCCN Guidelines Version 2.2023 Hematopoietic Growth Factors: [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors. – Дата последнего обращения: 14.09.2023.
22. Постановление Правительства Российской Федерации от 22.06.2019 № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации»: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907020007>. – Дата последнего обращения: 14.09.2023.
23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “трансфузиология”»: [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011270036>. – Дата последнего обращения: 14.09.2023.
24. *Королева И.А., Комт М.В., Королева А.М.* Коррекция анемии: выполняем ли мы клинические рекомендации? // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т. 1, № 10. – С. 35–40.
25. *Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T., et al.* Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: A meta-analysis // *CMAJ*. – 2009. – Vol. 180. – P. E62–71.
26. *Shebata N., Walker I., Meyer R., et al.* The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with non-myeloid hematological malignancies: A systematic review // *Ann Hematol*. – 2008. – Vol. 87. – P. 961–973.
27. *Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., et al.* Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299. – P. 914–924.
28. *Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., et al.* Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // *Br J Cancer*. – 2010. – Vol. 102. – P. 301–315.
29. *Ludwig H., Crawford J., Osterbord A., et al.* Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia // *J Clin Oncol*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2838–2847.
30. *Tonia T., Mettler A., Robert N., et al.* Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. – Vol. 12. – P. CD003407.
31. *Cavill I., et al.* Iron and the anaemia of chronic disease: a review of strategic recommendations // *Curr Med Res Opin*. – 2006. – Vol. 22. – P. 731–737.
32. *Bastit L., Vandebroek A., Altintas S., et al.* Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of the darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J Clin Oncol*. – 2008. – Vol. 26. – P. 1611–1618.
33. *Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete 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.
34. *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.
35. *Gafter-Gvili A., Rozen-Zvi B., Vidal L., et al.* Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia – systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Acta Oncol*. – 2013 Jan. – Vol. 52, № 1. – P. 18–29.
36. *Qunibi W.Y.* The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review // *Arzneimittelforschung*. – 2010. – Vol. 60, № 6a. – P. 399–412.
37. *Steinmetz T.I., Tschebne B., Harlin O., et al.* Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia // *Ann Oncol*. – 2013 Feb. – Vol. 24, № 2. – P. 475–482.

38. *Toledano A., Luporsi E., Morere J.F., et al.* Clinical use of ferric carboxymaltose in patients with solid tumours or haematological malignancies in France // *Support Care Cancer*. – 2016 Jan. – Vol. 24, № 1. – P. 67–75.
39. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017; [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/> – Дата последнего обращения: 14.09.2023.
40. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.: ил. ISBN 5-225-04580-4.
41. *Wu Y., Aravind S., Ranganathan G., et al.* Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007 // *Clin Ther.* – 2009. – Vol. 31(Pt 2). – P. 2416–32.
42. *Kuter D.J.* Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy // *Oncology (Williston Park)*. – 2015 Apr. – Vol. 29, № 4. – P. 282–94.
43. *Hatsy S., Brambs C. & Kiechle M.* Incidence and predictors for chemotherapy modifications and their impact on the outcome of ovarian cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 307, 1891–1899 (2023).
44. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении у взрослых // *Гематология и трансфузиология*. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 44–56.
45. *Harker L.A.* The role of the spleen in thrombokinetics // *J Lab Clin Med.* – 1971 Feb. – Vol. 77, № 2. – P. 247–53.
46. *Самонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и соавт.* Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12)*. 159–170.
47. *Soff G.A., Miao Y., Bendheim G., et al.* Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 2892–2898.
48. *Al-Samkari H., Kolb-Sielecki J., Safina S.Z., et al.* Avatrombopag for chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-haematological malignancies: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Haematol.* – 2022. – Vol. 9. – P. e179–e189.