



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.003>

Рукавицын О.А.

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко
Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

Анемия, эритропоэтин и эритропоэз-стимулирующие агенты: взаимосвязи и возможности (обзор литературы и данные собственных исследований)

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: в части рукописи, где приводятся результаты собственных исследований, они выполнены в соответствии с принципами GCP, от всех участников было получено информированное согласие.

Подана: 19.01.2026

Принята: 24.02.2026

Контакты: ngc@list.ru

Резюме

В обзоре приведены данные, касающиеся этиологии, патогенеза, диагностики и лечения анемий. Подробно освещены плеiotропные свойства эритропоэтина. Особое внимание уделено вопросам классификации. Приведены данные собственных исследований, обосновывающие классификацию анемий хронических заболеваний. Дана принципиально новая, обобщенная классификация анемий. Показана роль эритропоэз-стимулирующих агентов в лечении пациентов с анемией хронических заболеваний, а также намечены пути применения препаратов этой группы в лечении других заболеваний.

Ключевые слова: классификация анемий, эритропоэтин, эритропоэз-стимулирующие агенты

Rukavitsyn O.

Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Anemia, Erythropoietin and Erythropoiesis-Stimulating Agents: Interrelations and Possibilities (Literature Review and Own Research Data)

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: in the part of the manuscript that presents the results of our own research, the studies were conducted in accordance with GCP principles, and informed consent was obtained from all participants.

Submitted: 19.01.2026

Accepted: 24.02.2026

Contacts: ngc@list.ru

Abstract

This review presents data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of anemias. The pleiotropic properties of erythropoietin are discussed in detail. Particular attention is paid to classification issues. The authors present data from their own research, substantiating the classification of anemia of chronic diseases. A fundamentally new, generalized classification of anemias is presented. The role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of patients with anemia of chronic diseases is demonstrated, and ways of using drugs in this group in the treatment of other diseases are outlined.

Keywords: anemia classification, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating agents

Анемией считается уменьшение количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся снижением его концентрации в единице объема крови. Обычно это сопровождается уменьшением числа эритроцитов и уровня гематокрита. Очень часто анемия является лишь симптомом какого-то заболевания. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния пациента, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно усугубляет течение патологических процессов, с которыми сочетается.

Формально критериями диагностики анемии считается снижение показателей красной крови ниже нормальных:

- у мужчин число эритроцитов <4 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л (13 г/дл), гематокрит <39%;
- у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л (12 г/дл), гематокрит <36%;
- у беременных гемоглобин <110 г/л (11 г/дл), гематокрит <33%.

Однако очевидно, что определение границ нормальных значений гемоглобина не всегда было основано на клинических симптомах или нарушениях функций организма. Оценка степени тяжести анемии у конкретного пациента зависит от клинической ситуации и причины анемии. Поэтому закономерно возникает вопрос: можно ли считать анемией уровень гемоглобина незначительно ниже нормы? Безусловно,



даже незначительное снижение уровня гемоглобина требует оценки всех показателей клинического анализа крови, однако оно вряд ли имеет самостоятельное клиническое значение. Следовательно, на основании анализа всей совокупности имеющихся данных можно заключить, что диагностика анемии оправдана при уровне гемоглобина ниже 110 г/л. Показатель можно считать валидным для всех групп пациентов; число эритроцитов имеет второстепенное значение.

Классификации. Общепризнанной единой классификации анемий в настоящее время нет. Принято деление анемий по объему эритроцита на:

- микроцитарные (MCV <80 фл);
- нормоцитарные (MCV =80–95 фл);
- макроцитарные (MCV >95 фл).

Обычно с этой классификацией совпадает разделение анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от объема эритроцита зависит концентрация гемоглобина (MCH). При этом диагноз гипохромной анемии обычно ставится при MCH <26 пг, а гиперхромной – при MCH >32 пг.

Анемии делятся по патофизиологическому признаку на анемии, связанные:

- с недостаточной продукцией эритроцитов и/или гемоглобина;
- с повышенным разрушением эритроцитов.

На основе имеющихся классификаций анемий по степени тяжести [1, 2, 4] и собственного клинического опыта предлагаем следующее разделение:

- анемия легкой степени – гемоглобин 100 г/л и выше;
- анемия средней степени тяжести – гемоглобин 80–99 г/л;
- анемия выраженная – гемоглобин 65–79 г/л;
- анемия жизнеугрожающая – гемоглобин ниже 65 г/л.

Последние 2 градации соответствуют анемии тяжелой степени. Заметим, что в ряде случаев хроническая анемия тяжелой степени неплохо переносится пациентами.

Однако 3 приведенных выше классификаций может быть недостаточно для установления точного диагноза и, следовательно, выбора оптимального терапевтического подхода. Существует большое количество весьма обширных классификаций анемий, учитывающих наследственный или приобретенный характер анемии, различные этиопатогенетические механизмы, приводящие к нарушению образования эритроцитов или синтеза гемоглобина и т. д. Но применение этих классификаций в повседневной практике затруднительно и способно увести в сторону от решения конкретной клинической задачи. Мы предприняли попытку создать классификацию анемий, с одной стороны, охватывающую широкий спектр патологии, а с другой – простую и понятную, удобную для практического применения. Первоначально мы разделили все анемии на 3 группы:

- 1) дефицитные анемии: связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В₁₂ (иногда – фолиевой кислоты);
- 2) анемии хронических заболеваний (АХЗ) (сопровождают длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания);
- 3) «гематологические» анемии (включая анемии у пациентов с гемобластозами и гемолитические анемии).

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Лица из первой группы обычно являются пациентами врача общей практики, из второй – специалиста, лечащего основное заболевание, и из третьей – врача-гематолога.

Анемии первой группы – железодефицитная: микроцитарная, гипохромная; B_{12} - (фолиево-) дефицитная: макроцитарная, гиперхромная. Анемии второй и третьей групп (АХЗ и «гематологические» анемии) обычно нормоцитарные, нормохромные [3].

Лечение пациентов с дефицитными анемиями обычно исчерпывается назначением препаратов железа, витамина B_{12} или фолиевой кислоты, а также, по возможности, устранением причины анемии. Анемия, связанная с заболеваниями системы крови, возникает вследствие угнетающего действия патологического клона в костном мозге на нормальный эритропоэз (у лиц с лейкозами и лимфомами) либо из-за повышенного разрушения эритроцитов (у пациентов с гемолитическими анемиями). Лечение этих пациентов всецело относится к компетенции врача-гематолога, является комплексным и включает в себя цитостатические, таргетные, иммуносупрессивные, эритропоэз-стимулирующие средства, а также поддерживающую, в том числе гемокомпонентную, терапию. В то же время лица с АХЗ наиболее трудны для курации и часто требуют внимания нескольких специалистов.

Самая частая анемия – железодефицитная, женщины страдают значительно чаще мужчин. Согласно данным Росстата, в тот или иной период жизни железодефицитная анемия (ЖДА) в Российской Федерации может быть выявлена у 10–20 млн пациентов. ЖДА обнаруживается у 7–11% женщин детородного возраста. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи, или же поступление железа не удовлетворяет потребность организма в нем. Снижается содержание железа в сыворотке крови и депо, нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникает гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Для этих пациентов характерны жалобы, связанные с сидеропенией: на сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей. Поскольку образование гемоглобина страдает в большей степени, чем образование эритроцитов, снижается наполнение эритроцитов гемоглобином, что проявляется гипохромией, т. е. понижением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах – MCH [5, 6].

B_{12} - (фолиево-) дефицитная анемия также встречается часто. Дефицит витамина B_{12} и/или фолиевой кислоты приводит к нарушению образования ДНК и РНК и торможению деления клетки. Вместо нормальных эритрокариоцитов в костном мозге появляются мегалобласты – своеобразные большие клетки красного ряда, возможно возникновение гигантских форм клеток всех 3 ростков кроветворения. Для эритроидных клеток при этой форме анемии характерна задержка созревания ядер по сравнению со степенью гемоглобинизации цитоплазмы, укорочение времени жизни клеток. Дефицит фолиевой кислоты встречается значительно реже, чем дефицит витамина B_{12} . При этих формах анемий эритроциты гиперхромные (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах – MCH – повышено), характерна гиперсегментация ядер нейтрофилов [5, 6].

Известно, что анемия закономерно развивается как осложнение многих заболеваний – аутоиммунных, длительно текущих воспалительных процессов, злокачественных новообразований. Такую анемию называют анемией хронических заболеваний. Патогенез этой анемии сложен, его основные составляющие – нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкины), нарушения в метаболизме железа.



В отдельную нозологическую единицу АХЗ была выделена после публикации G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe в 1946 г. Однако профессор Военно-медицинской академии (г. Ленинград) М.И. Аринкин подробно описал этот вид анемии гораздо раньше – в 1928 году [7]. В мире АХЗ занимает второе место по распространенности после ЖДА, более 40% анемий в мире можно считать АХЗ или сочетанием с ней. Частота такой анемии увеличивается с возрастом, затрагивая до 77% пожилых людей. АХЗ – самая частая анемия у госпитализированных пациентов. На основании данных Росстата за 2015 г. можно предположить, что в Российской Федерации число пациентов, страдающих АХЗ или анемией, сочетающейся с ней, составляет около 10 млн человек.

Непростой задачей является дифференциальный диагноз АХЗ и ЖДА, причем надо учитывать, что АХЗ может сочетаться с дефицитными анемиями. Критерии диагностики АХЗ, ЖДА или их сочетания были предложены Van Santen and M. Worwood в 2011 г. [8] (табл. 1).

Понимание сложности патогенеза АХЗ, с одной стороны, и широкий спектр патологических состояний, которые сопровождаются такой анемией, с другой, заставляет предполагать, что при конкретных заболеваниях ключевую роль в развитии АХЗ могут играть различные патогенетические механизмы. Следовательно, лечение АХЗ при определенных видах патологии может потребовать несколько разных терапевтических подходов. Для решения этой задачи нами (совместно с Сахиным В.Т.) было проведено исследование одномоментного среза, включавшее 3 выборки пациентов со следующими патологическими состояниями: солидные злокачественные новообразования (121 пациент), воспалительные заболевания суставов (104 пациента) и ВИЧ-инфекция (101 пациент).

В каждой выборке пациентов были сформированы 3 группы с анемией различного генеза: АХЗ, ЖДА, сочетание АХЗ и ЖДА и контрольная группа пациентов без анемии.

Помимо исследования клинического анализа крови, концентрации железа, ферритина, трансферрина, С-реактивного белка (СРБ), определения общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), у каждого пациента определялась концентрация эритропоэтина

Таблица 1
Критерии диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания

Table 1
Diagnostic criteria for anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, and their combination

Лабораторный показатель	Вид анемии		
	Анемия хронических заболеваний	Железодефицитная анемия	Анемия хронических заболеваний в сочетании с железодефицитной анемией
Коэффициент насыщения трансферрина железом	>16%	<16%	<16%
Ферритин, нг/мл	>100	<30	<100
С-реактивный белок, мг/л	>10	<10	>10

и гепцидина. Также изучался уровень провоспалительных (интерлейкины (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерферон-гамма (ИНФ- γ) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов.

Результаты исследования продемонстрировали, что в развитии АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией ключевое значение имеют гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, угнетение эритропоэза с нарушением секреции эритропоэтина, нарушение обмена железа, в том числе вследствие неадекватной продукции его ключевого регулятора – гепцидина. Несмотря на определенную общность, ведущие патогенетические механизмы, приводящие к АХЗ при злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции, значимо отличаются:

- в развитии АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями наибольшее значение имеет увеличение секреции ИЛ-6 ($r = -0,88$), ФНО- α ($r = -0,77$) и гепцидина в сочетании с угнетением выработки эритропоэтина и угнетением эритропоэза;
- у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ ключевое значение имеет увеличение секреции ФНО- α ($r = -0,7$), ИЛ-10 ($r = -0,64$), ИЛ-6 ($r = -0,63$), гиперпродукция гепцидина ($r = -0,6$) в сочетании с угнетением эритропоэза на фоне несоответствующего тяжести анемии синтеза эритропоэтина;
- у лиц с ВИЧ-инфекцией ведущую в развитии АХЗ роль играет повышение синтеза ФНО- α ($r = -0,88$), ИЛ-10 ($r = -0,75$), ИЛ-6 ($r = -0,62$) в сочетании со сниженной биологической активностью эритропоэтина, проявляющейся в нарушении эритропоэза, несмотря на повышение выработки эритропоэтина.

Вышеуказанные патогенетические механизмы суммированы в табл. 2.

Таким образом, на основании анализа существующих данных, а также результатов собственного клинического исследования можно предложить рабочий вариант классификации АХЗ с выделением основного патогенетического фактора анемии, однако надо иметь в виду, что различные механизмы могут сочетаться у одного пациента:

- 1) АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- 2) АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- 3) АХЗ с недостаточной продукцией или биологической доступностью эритропоэтина [9].

Таблица 2

Ведущие патогенетические механизмы развития АХЗ при разных видах патологии

Table 2

Leading pathogenetic mechanisms for the development of ACD in various types of pathology

Вид патологии	Ведущие механизмы развития АХЗ
Ревматические заболевания	Гиперпродукция гепцидина Увеличение секреции ИЛ-6 Подавление секреции эритропоэтина
Злокачественные новообразования	Увеличение секреции ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α Увеличение секреции гепцидина
ВИЧ-инфекция	Увеличение секреции ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10



Таким образом, получена необходимая база для создания нового научного направления – патогенетически обоснованной терапии анемии хронических заболеваний.

Новая классификация анемий исходит из потребностей практического здравоохранения, опираясь на большой объем накопленной информации (включая представленные выше данные собственных исследований). Не стараясь объять необъятное, мы сгруппировали анемии по этиопатогенетическому принципу.

Классификация анемий:

I. Дефицитные анемии

1. Железодефицитные (включая постгеморрагические)
2. Витамин В₁₂- и фолиеводефицитные
3. Редкие формы анемий (дефицит других витаминов и микроэлементов)

II. Анемии хронических заболеваний (анемии воспаления)

1. С нарушением метаболизма железа
2. С нарушением синтеза и биологической активности эритропоэтина
3. С нарушением других регуляторных механизмов эритропоэза (интерлейкины, интерфероны, ФНО)

III. «Гематологические» анемии

1. Со сниженной выработкой эритроцитов:
 - Связанные с деятельностью патологического клона в костном мозге
 - Связанные с проводимым лечением основного заболевания (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия)
 - Апластическая анемия
 - Миелодиспластические синдромы
2. С повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические анемии, врожденные и приобретенные)

А. Неиммунные:

- Мембранопатии
- Ферментопатии
- Гемоглобинопатии
- Вазопатии и другие¹

Б. Иммунные:

- Аутоиммунные гемолитические анемии (с холодовыми и тепловыми антителами)
- Редкие формы (изоиммунные, аллоиммунные и пр.)

IV. Анемия критических состояний и острая постгеморрагическая анемия

Классификация дает возможность правильной «маршрутизации» пациента. Если дефицитные анемии может лечить врач общей практики, то АХЗ – доктор, курирующий основную патологию, осложнением которой является анемия. Что же касается «гематологических» анемий, то классификация может способствовать выделению основного патогенетического механизма, что должно помочь в оптимизации лечения [3].

¹ Болезнь Мошковиц, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, атипичный гемолитико-уремический синдром.

Несмотря на многообразие анемий, сегодня врач располагает не слишком большим арсеналом средств для коррекции этого состояния. Лечение пациентов с дефицитными анемиями сводится к назначению соответствующего препарата (содержащего железо, витамин В₁₂ или фолиевую кислоту), а лечение «гематологических» анемий находится в русле лечения основного заболевания (заболевания системы крови), включающего эритроцитсодержащие компоненты донорской крови. Особое место в лечении анемии занимают рекомбинантные человеческие эритропоэтины (рч-ЭПО) – эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА). Широкий спектр биологической активности эритропоэтина позволяет предположить, что терапевтический потенциал рч-ЭПО пока используется не в полной мере, и, возможно, будут найдены новые сферы применения этих препаратов.

Прежде чем анализировать рч-ЭПО, следует поговорить об эритропоэтинах вообще. Термин «эритропоэтин», предложенный в 1948 году [10], происходит от греческого *erythro*, означающего «красный», и *poiein*, означающего «создавать» (в данном случае красные клетки крови или эритроциты). Эритропоэтин (ЭПО) – это гормон, вырабатываемый почками (у плода – печенью), представляет собой гликопротеин, который состоит из сахаристых компонентов, защищающих белок от деградации, а зрелый циркулирующий белок содержит 165 аминокислот [11]. Он является регулятором продукции циркулирующих эритроцитов для поддержания адекватного уровня тканевого кислородоснабжения.

Дефицит кислорода (гипоксия) запускает процессы, включающие ЭПО и его рецепторы, способствующие увеличению выработки эритроцитов, через факторы, индуцируемые гипоксией (HIF). Также было показано, что продукция ЭПО подавляется белками, связанными с воспалением (ФНО-α и ИЛ-1β); стало известно и о роли этих факторов в подавлении синтеза ЭПО при воспалительных заболеваниях [12]. Воздействие ЭПО на эритропоэз очевидно: оно уводит эритроидные клетки от апоптоза, имея конечной целью защиту адекватной оксигенации органов и тканей.

Дальнейшие исследования показали наличие у эндогенного ЭПО, помимо воздействия на эритропоэз, других свойств или функций, связанных с регулированием отдельных иммунологических процессов, а также ростовых и трофических [13].

Также появились данные о том, что ЭПО защищает мозг от неблагоприятных воздействий [14]. В экспериментальном исследовании культура клеток гиппокампа и кортикальных нейронов, подвергшихся воздействию ЭПО, была более устойчива к повреждающим факторам. Вслед за этим появились сведения, что ЭПО обладает способностью защищать миокард от ишемически-перфузионного повреждения [15]. Кроме того, ЭПО способен стимулировать ангиогенез и нейрогенез [16], может способствовать восстановлению скелетных мышц и выздоровлению от экспериментально вызванных повреждений.

Исследования на животных моделях доказали, что ЭПО и его рецепторная система участвуют в нейропротекции и ремоделировании тканей путем влияния на созревание клеток, деление и предотвращение апоптоза, защищает клетки головного мозга от гипоксического повреждения [17]. Это значит, что ЭПО способствует нормальной работе мозга и восстановительным функциям нервной системы. Исследования на доклинических моделях показывают, что активация рецептора ЭПО может способствовать нейронной пластичности и улучшать когнитивные функции [18]. ЭПО способен ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток или стимулировать



их пролиферацию, выступая эндогенным стимулятором роста сосудов [19]. Согласно клиническим данным, повышенные уровни эндогенного ЭПО обнаруживаются в ЦНС и сыворотке крови новорожденных с энцефалопатией вследствие предполагаемой гипоксии – ишемии, а уровни в сыворотке крови связаны с тяжестью поражения головного мозга и степенью метаболического ацидоза. Связь между тяжестью предполагаемой гипоксии и величиной изменения уровней ЭПО также была продемонстрирована у взрослых [20].

Показано, что концентрация эндогенного человеческого ЭПО изменяется в зависимости от концентрации других белков, связанных с воспалением, возможно, действуя как острофазный реагент (например, С-реактивный белок). Пациенты с заболеваниями, провоцирующими воспаление, такими как сепсис или септический шок, а также пациенты с различными острыми воспалительными состояниями имеют значительно повышенные концентрации ЭПО [21].

Изучение моделей аутоиммунного энцефаломиелита и инсульта на животных убедительно свидетельствует о наличии у ЭПО противовоспалительных свойств. Применение экзогенного ЭПО снизило продукцию ишемически индуцированных провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-6, следовательно, ЭПО ослабляет ишемически индуцированное воспаление, уменьшая гибель нейронов.

Таким образом, очевидны плейотропные эффекты эндогенного ЭПО. Он регулирует апоптоз эритроидных клеток, что обеспечивает поддержание оптимальных уровней тканевого насыщения кислородом. Кроме того, очевидно наличие у ЭПО иммунорегулирующих и трофических свойств. Уровень ЭПО может повышаться как противовоспалительная реакция на другие провоспалительные цитокины. Наконец, с другой стороны, ЭПО может действовать как защитный фактор для тканей, особенно нервной. Это лишь немногие из известных свойств ЭПО. Активные исследования продолжаются.

Человеческие рекомбинантные эритропоэтины – эритропоэз-стимулирующие агенты. История клинического применения ЭПО насчитывает около 40 лет. В 1985 году было доказано, что ЭПО может быть синтезирован рекомбинантным путем [22], а в 1987 году уже были опубликованы результаты клинического исследования, показавшего эффективность ЭПО как лекарственного препарата при лечении анемии у пациентов с почечной недостаточностью [23].

Человеческий рекомбинантный ЭПО представляет собой гликопротеин, состоящий из белковой и углеводной частей, общим весом 30 кДа. Белковая часть – это полипептид, состоящий из 165 аминокислот, он идентичен нативному эритропоэтину. Углеводная часть молекулы может быть различной, что влияет на биологическую активность молекулы, в частности, ЭСА-альфа по сравнению с другими ЭСА обладает меньшей степенью гликозилирования, что обеспечивает более высокую активность. Продуцент рекомбинантных ЭСА – культура яичников китайского хомячка [24].

ЭСА успешно применяются для коррекции анемии как у пациентов с немиелоидными онкогематологическими заболеваниями (лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой), так и с солидными опухолями, получающих противоопухолевую химиотерапию (ХТ). Хорошо известно, что ЭСА способствуют повышению уровня гемоглобина, улучшению качества жизни пациента, снижают потребность в гемотрансфузиях, тем самым минимизируя риски, связанные с гемотрансфузионной терапией. Однако не удалось доказать положительное влияние

ЭСА на выживаемость онкологических пациентов. Напротив, появились опасения, что применение ЭСА может повысить вероятность неблагоприятного исхода вследствие прогрессии заболевания и увеличения частоты тромбоэмболических осложнений. Около 15 лет назад внимание исследователей, занимающихся проблемой применения ЭСА, привлекли результаты метаанализа большого числа клинических исследований, в которых, в частности, была предпринята попытка выявить связь между вероятностью летального исхода и фактом применения ЭСА [25–27]. Эти результаты суммированы в 3 больших исследованиях, которые на первый взгляд привели к настораживающим выводам. Так, в первом из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняли участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически достоверны. Второе исследование показало похожие результаты. Примечательно, что часть включенных в метаанализ исследований продемонстрировала ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а часть – улучшение; этих исследований примерно равное количество. Отдельные исследования, опубликованные после того, как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние применения ЭСА на исход заболевания [28, 35, 36]. С учетом противоречивости сведений и различий в дизайне исследований недавно был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, направленный на оценку эффективности и безопасности применения ЭСА для лечения анемии у онкологических пациентов. Результаты исследования показали, что применение ЭСА у пациентов с метастатическими злокачественными новообразованиями и анемией, получающих ХТ и/или лучевую терапию (ЛТ), не оказывает отрицательного влияния на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа опухоли. Также не выявлено статистически значимого увеличения частоты развития венозных тромбоэмболических осложнений при соблюдении показаний к назначению ЭСА [37]. На сегодня убедительных данных, указывающих на то, что ЭСА могут ухудшать выживаемость, не существует. Действительно реальным является риск тромботических осложнений, связанных с применением ЭСА. Быстрый рост показателей красной крови, наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, длительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов могут способствовать этому. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью, дополнительно проводится лечение антикоагулянтами и дезагрегантами. Вместе с тем в ретроспективной оценке данных Европейского регистра МДС (EUMDS) было показано, что медиана общей выживаемости в группе пациентов с МДС низкого риска, получавшей ЭСА, составила 44,9 месяца (95% ДИ 40,2–50,5) по сравнению с 34,8 месяца (28,6–39,2) в группе, не получавшей ЭСА. Пациенты без переливания эритроцитов при наличии или отсутствии воздействия ЭСА сохраняли значительно лучшее качество жизни, чем пациенты с переливанием эритроцитов, независимо от воздействия эритропоэтина (95% ДИ 0,06–0,03, $p < 0,0001$). Лечение ЭСА у пациентов с МДС низкого риска значительно улучшает общую выживаемость, если оно начинается до или вскоре после начала регулярной трансфузионной терапии [38].

Лечение анемии с помощью ЭСА рекомендуется пациентам, получающим ХТ, после коррекции дефицита железа и других основных причин анемии, помимо



злокачественного новообразования или его лечения. ЭСА назначают пациентам с симптоматической анемией, получающим ХТ или комбинированную ЛТ с ХТ и имеющим уровень гемоглобина <100 г/л (10 г/дл), а также пациентам с бессимптомной анемией, получающим ХТ и имеющим уровень гемоглобина <80 г/л (8 г/дл). Лечение ЭСА не рекомендуется пациентам, не получающим ХТ [29].

Особое значение имеет целевой уровень гемоглобина. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций (ASCO, ESMO, ASH, EORTC), рекомендуемые целевой уровень гемоглобина (это может быть 110 или 120 г/л – 11–12 г/дл). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ESMO) считают целевым уровень гемоглобина 120 г/л (12 г/дл). Превышение указанного уровня сопровождается увеличением риска тромбозомболических осложнений.

Особое место занимают ЭСА в терапии миелодиспластического синдрома (МДС), что отражено в российских клинических рекомендациях по лечению МДС и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований (МДС/МПН) [30, 31], рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть (США)) и других организаций. Миелодиспластические синдромы представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в ОМЛ. Анемия может быть единственным проявлением заболевания. Согласно приведенной выше обобщенной классификации анемий, у пациентов с МДС анемия имеет комплексный генез. Она связана с неэффективным эритропоэзом из-за деятельности патологического клона, а также зачастую имеет общие патогенетические черты с АХЗ. Удачное применение ЭСА может на каком-то этапе решить все проблемы пациента, связанные с заболеванием.

Выбор метода лечения пациента с МДС определяется группой риска, которая, в свою очередь, устанавливается по международной шкале, учитывающей глубину цитопении, процент бластов в костном мозге и кариотип. ЭСА рекомендованы пациентам из групп низкого и промежуточного риска при уровне гемоглобина менее 100 г/л. Для групп пациентов с МДС низкого риска, таким как рефрактерная анемия и рефрактерная анемия с избытком кольцевидных сидеробластов, применение ЭСА может быть эффективно в половине клинических ситуаций [32]. Заметим, что для пациентов с МДС особенно важно уменьшение количества гемотрансфузий, поскольку именно эти пациенты чаще страдают от перегрузки организма железом и требуют дополнительной хелаторной терапии.

Перед началом терапии ЭСА необходимо измерять концентрацию эндогенного ЭПО. Так, при его концентрации менее 500 МЕ/мл и частоте гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови менее 2 доз в месяц эффективность ЭСА составляет около 60%. Напротив, при содержании ЭПО в сыворотке крови более 500 МЕ/мл терапия ЭСА малоэффективна. Также необходимо учитывать возможное наличие у пациентов дефицита железа и витаминов (B_{12} , фолиевой кислоты). ЭСА могут быть полезны и пациентам из групп высокого риска в качестве сопроводительной терапии при проведении ХТ или гипометилирующей терапии. NCCN рекомендует ЭСА лицам с МДС при рефрактерности к другим методам лечения в качестве паллиативной терапии.

Начальная доза ЭСА (препараты эпоэтина альфа или эпоэтина бета) составляет $30\text{--}40 \times 10^3$ МЕ в неделю, эквивалентная доза дарбэпоэтина альфа – $150\text{--}300$ мкг/неделю. Подкожное введение ЭСА предпочтительно, так как препарат медленнее выводится из организма человека. Эффект терапии ЭСА оценивается не ранее чем через 4 недели. Ниже приведены критерии реакции на терапию ЭСА; характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как позитивный ответ на применение препарата.

Полная реакция:

- Нормализация уровня гематокрита.
- Значительная (неполная) реакция: все критерии:

- Отсутствие необходимости в трансфузиях
 - Повышение гематокрита $\geq 6\%$
 - Достигнутый гематокрит $\geq 30\%$.
- Незначительная реакция: любой из критериев:
- Уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50%
 - Повышение гематокрита $\geq 6\%$, но гематокрит $< 30\%$
 - Достигнутый гематокрит $\geq 30\%$, но повышение гематокрита $< 6\%$.

Необходимость коррекции анемии у пациентов с АХЗ очевидна. Повышение уровня гемоглобина тесно связано с качеством жизни пациентов и улучшает течение основного заболевания. Доказано, что риск смерти у пациентов с АХЗ возрастает параллельно с углублением анемии. Уровень эндогенного ЭПО у лиц с АХЗ обычно понижен относительно уровня, соответствующего глубине анемии. Известно, что у пациентов с ЖДА уровень эндогенного ЭПО может во много раз превышать норму, а у пациентов с АХЗ содержание ЭПО повышено незначительно. Пациенты с АХЗ с высоким уровнем ЭПО (больше 200 ед/л) имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Это верно для лиц с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высоким уровнем ферритина и абсолютным дефицитом железа [33]. Однако определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно, поскольку предсказать наступление клинко-гематологического эффекта на основании уровня эндогенного ЭПО далеко не всегда возможно. Действительно, низкий его уровень говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в том числе полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким уровнем эндогенного ЭПО. Вероятно, это связано со способностью ЭСА преодолевать негативное влияние провоспалительных цитокинов на эритропоэз.

Помимо позитивного влияния ЭСА на уровень гемоглобина, эти препараты оказывают иммуномодулирующее действие, влияя на целый ряд цитокинов. Например, известно, что долговременное лечение ЭСА снижает уровень ФНО- α . При этом у пациентов, хорошо ответивших на ЭСА, снижен уровень ИЛ-10, ИЛ-12, ИНФ- γ и ФНО- α в сравнении с пациентами, ответившими плохо. Указанные цитокины играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, и воздействие на них положительно сказывается на течении основного заболевания.

Показанием для ЭПО-терапии пациента с АХЗ следует считать уровень гемоглобина меньше 100 г/л, и почти всегда требуется лечение ЭСА, если уровень гемоглобина меньше 80 г/л. ЭСА применяются в дозе $100\text{--}200$ МЕ/кг на 1 введение, что соответствует $10\text{--}12 \times 10^3$ МЕ 3 раза в неделю или $30\text{--}40 \times 10^3$ МЕ 1 или 2 раза в неделю. Дарбэпоэтин-альфа вводится в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз



в 3 недели. Скорость реакции на терапию ЭСА у пациентов с АХЗ варьирует, однако наблюдается дозозависимый эффект. Клинический эффект возникает не раньше чем через 4 недели от начала лечения, обычно же через 6 недель, возможно, позже.

Перед назначением ЭСА необходимо обследование. Важны данные полного клинического анализа крови, параметры обмена железа (диагностика функционального и абсолютного дефицита железа). Требуется выявить возможную кровопотерю и нарушение функции почек.

Назначение препаратов железа совместно с ЭСА обычно необходимо, однако пероральные препараты железа не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время парентеральные препараты железа увеличивают частоту и скорость наступления ответа, улучшают качество жизни и позволяют уменьшить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина.

Нами (исследование Рыбиной О.В.) предпринята попытка терапии анемии хронических заболеваний ЭСА у пациентов с патологией ЖКТ. Эпозтин-альфа был использован в 11 случаях при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и повышении ферритина более 100 нг/мл. Доза препаратов была рассчитана для каждого пациента в зависимости от веса тела и показателей крови [34].

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, осложненными АХЗ после введения ЭСА, наблюдалось повышение уровня эритроцитов ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,039$) и гематокрита ($p=0,043$). В этой группе также выявлено снижение уровня RDW-SD ($p=0,043$), что также может быть расценено как положительный маркер, указывающий на уменьшение разницы между наименьшим и наибольшим размером эритроцитов.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни пациентов с АХЗ. При этом целевой уровень гемоглобина не должен быть выше 120 г/л (12 г/дл). Определение уровня эндогенного эритропоэтина до начала терапии ЭСА обычно не обязательно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует учитывать, что функция ЭПО не исчерпывается регуляцией эритропоэза. Результаты громадного количества исследований, указывающих на возможности нейропротекции при применении ЭСА у неврологических пациентов, необходимо внедрять в практическую деятельность. Они касаются широкого спектра заболеваний, включая ишемические и геморрагические повреждения головного мозга, его гипоксию, нейродегенеративные расстройства и многие другие. Добавление ЭСА к стандартной терапии с большой долей вероятности улучшит ее результаты.

Сложное, но отчетливое действие ЭПО против цитокинов, вызывающих и поддерживающих воспаление, открывает широкие возможности для лечения (пусть и вспомогательного) длительно текущих инфекционных и аутоиммунных процессов, которые плохо поддаются терапии. Необходимы конкретные клинические исследования в этом направлении.

Отдельным и важным аспектом расширения терапевтических возможностей ЭСА является их применение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Улучшение трофики кардиомиоцитов на фоне ЭПО можно считать доказанным, ведутся широкомасштабные исследования, цель которых включить ЭСА в протоколы лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Итак, можно констатировать, что ЭПО является важнейшим элементом в сложных взаимосвязях, отвечающих за здоровье пациента, и играет заметную роль в патогенезе самого широкого круга заболеваний. Закономерным образом это открывает возможности для его широкого клинического применения. Имеющиеся сведения позволяют сделать обоснованное предположение, что показания к применению ЭСА будут неуклонно расширяться, что принесет несомненную пользу широкому контингенту пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Geneva: World Health Organization, 2011. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/85839>. Date of access 03.03.2025.
2. *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Rukavitsyn O.A., Sakhin V.T., Davydov D.V., et al. Anemia as a general medical problem: a review of the literature, data from our own research, and justification or the new classification. *Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*. 2025;2:6–17. DOI: 10.53652/2782-1730-2025-6-2-6-17
4. Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E., et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. *Kazan medical journal*. 2019;100(6):950–957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950
5. Rukavitsyn O.A. (ed.) (2024) *Hematology: national guidelines*. 2nd edition, expanded and revised. Moscow: GEOTAR-media.
6. Stuklov N.I., Kislyi N.D. (2022) *Textbook on hematology*. 2nd edition, expanded and revised. M.: Practical Medicine.
7. Arinkin M.I. (1928) *Clinic of diseases of blood and hematopoietic organs*. Leningrad: Practical Medicine.
8. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F., et al. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
9. Sakhin V.T., et al. Pathogenetic features of the development of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Oncohematology*. 2020;15(4):82–90.
10. Bonsdorff E., Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1948;16(2–3):150–170. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1948.tb00535.x>
11. Fisher J.W. Landmark advances in the development of erythropoietin. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, NJ)*. 2010;235(12):1398–1411. Available at: <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2010.010137>
12. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 1998;18(8):555–559. Available at: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.1998.18.555>
13. Brines M., Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: Reducing collateral damage from the primary injury response. *Journal of Internal Medicine*. 2008;264(5):405–432. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x>
14. Morishita E., Masuda S., Nagao M., et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*. 1997;76(1):105–116.
15. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(8):4802–4806. Available at: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0630444100>
16. Iwai M., Cao G., Yin W., et al. Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*. 2007;38(10):2795–2803. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.483008>
17. Kato S., Aoyama M., Kakita H., et al. Endogenous erythropoietin from astrocyte protects the oligodendrocyte precursor cell against hypoxic and reoxygenation injury. *Journal of Neuroscience Research*. 2011;89(10):1566–1574. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22702>
18. Kastner A., Grube S., El-Kordi A., et al. Common variants of the genes encoding erythropoietin and its receptor modulate cognitive performance in schizophrenia. *Molecular Medicine*. 2012;18:1029–1040. Available at: <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2012.00190>
19. Ashley R.A., Dubuque S.H., Dvorak B., et al. Erythropoietin stimulates vasculogenesis in neonatal rat mesenteric microvascular endothelial cells. *Pediatric Research*. 2002;51(4):472–478. Available at: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200204000-00012>
20. Eckardt K.U., Boutellier U., Kurtz A., et al. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1989;66(4):1785–1788.
21. Abel J., Spannbrucker N., Fandrey J., et al. Serum erythropoietin levels in patients with sepsis and septic shock. *European Journal of Haematology*. 1996;57(5):359–363.
22. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985;313(6005):806–10. DOI: 10.1038/313806a0
23. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., et al. Correction of the anemia of end-stage renal-disease with recombinant-human-erythropoietin – Results of a combined phase-I and phase-II clinical-trial. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(2):73–78. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198701083160203>
24. Bhoopalan S.V., Huang L., Weiss M. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Research*. 2020;9(Faculty Rev):1153.
25. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1532–1542.
26. 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;102:301–315.



27. Hedenus M., Österborg A., Tomita D., et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on survival and other outcomes in patients with lymphoproliferative malignancies: a study-level meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(11):2151–2158. DOI: 10.3109/10428194.2012.684347
28. Tsuboi M., Ezaki K., Tobinai K., et al. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: Results of multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:163–168.
29. 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;29 (Suppl. 4):iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
30. Clinical recommendations: Myelodysplastic syndrome. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Year of approval (frequency of revision): 2024.
31. Practice Guideline. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 Mar;23(3):66–75. doi: 10.6004/jnccn.2025.0013. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2025.
32. Romanenko N.A., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. (2021) *Anemia in oncohematological and oncological diseases: pathogenesis, classification, clinic, therapy*. Moscow: Polissa Media Group LLC.
33. Sahin C.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. (2020) *Anemia of chronic morbevanus*. Moscow: GEOTAR-media.
34. Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., et al. Features of pathogenesis and ways of anemia correction in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Clinical medicine*. 2022;100(2–3):126–132. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-126-132>
35. Bohlius J., Tonia T., Nüesch E., et al. Effects of erythropoiesisstimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer*. 2014;111(1):33–45. DOI: 10.1038/bjc.2014.210
36. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V., et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):705–15. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01488-2
37. Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Lopatkin N.A. The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis). Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of National Medical Research Radiology Centre. 2025;15(3):12–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>
38. Garelius G., Kristin H., et al. Survival and quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes exposed to erythropoiesis – stimulating agents: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. 2025;12(2):e128–e137. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00350-8