

Анемия и дефицит железа у онкологических больных: роль внутривенных препаратов железа (обзор литературы)

Д.Д. Сакаева^{✉1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГК «Мать и дитя», Уфа, Россия

Аннотация

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 железodefицитным эритропоэзом. Разнообразие клинических проявлений анемии обуславливает трудности в установлении универсальных критериев, которые бы позволили выработать оптимальные методы лечения данной патологии. В настоящее время терапия анемии при злокачественных опухолях включают заместительную терапию препаратами железа, препаратами, стимулирующими эритропоэз (эритропоэтины), а также гемотрансфузии. При этом гемотрансфузии следует свести к минимуму из-за больших рисков и расходов. Доказано, что терапия препаратами железа является эффективным подходом в коррекции дефицита железа, может повышать эффективность препаратов, стимулирующих эритропоэз, и снижает потребность в гемотрансфузиях. В опубликованных руководствах предлагается широкое применение внутривенных препаратов железа. В данной статье мы обсуждаем некоторые возможные подходы к лечению дефицита железа у онкологических пациентов в различных клинических условиях. При этом мы основываемся на текущих рекомендациях и подчеркиваем необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: функциональный дефицит железа, анемия, внутривенные препараты железа, злокачественные опухоли

Для цитирования: Сакаева Д.Д. Анемия и дефицит железа у онкологических больных: роль внутривенных препаратов железа (обзор литературы). Современная Онкология. 2022;24(4):468–476. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202018

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Anemia and iron deficiency in cancer patients: the role of intravenous iron supplements (a literature review)

Dina D. Sakaeva^{✉1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²GC “Mother and Child”, Ufa, Russia

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 variety of clinical manifestations of anemia makes it challenging to establish universal criteria to develop optimal treatments. Current therapy for anemia in malignant tumors includes replacement therapy with an iron supplement, erythropoiesis-stimulating agents (erythropoietins), and blood transfusions. However, blood transfusions should be minimized due to the high risks and costs. Therapy with an iron supplement is an effective approach to correcting the iron deficiency. It can increase the efficacy of erythropoiesis-stimulating drugs and reduce the need for blood transfusions. Published guidelines suggest the wide use of intravenous iron supplements. This article discusses possible approaches to treating iron deficiency in cancer patients in various clinical settings. We build on current guidelines and emphasize the need for further research in this area.

Keywords: functional iron deficiency, anemia, intravenous iron supplements, malignant tumors

For citation: Sakaeva DD. Anemia and iron deficiency in cancer patients: the role of intravenous iron supplements (a literature review). Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):468–476. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202018

Информация об авторе / Information about the author

✉ Сакаева Дина Дамировна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ, зам. глав. врача по онкологии Клинического госпиталя ГК «Мать и дитя». E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

✉ Dina D. Sakaeva – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, GC “Mother and Child”. E-mail: d_sakaeva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4341-6017

Анемия является часто возникающим и потенциально опасным осложнением у пациентов онкологического профиля, которое снижает качество и продолжительность жизни. Своевременное выявление и лечение данной патологии позволяет улучшить клинические результаты лечения пациентов, что также способствует улучшению переносимости противоопухолевой терапии и улучшению ответа на нее.

В проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 34 европейских странах (European Cancer Anemia Survey) с участием около 15 тыс. пациентов с диагнозом солидных или гематологических опухолей в период с 2001 по 2002 г., анемия (уровень гемоглобина – $Hb < 12$ г/дл) выявлялась примерно у 39% на момент включения в исследование, а в течение 6 мес последующего наблюдения ее общая распространенность увеличилась до 67% [1]. В большинстве случаев анемия была легкой степени ($Hb > 10$ г/дл в соответствии с рекомендациями Национальной комплексной сети по борьбе с раком, National Comprehensive Cancer Network [2]), но у 10% исходно и у 39,9% пациентов в период наблюдения зафиксированы значения $Hb < 10$ г/дл. В другой обзорной статье, опубликованной в 2004 г., сообщалось о значительном колебании показателей распространенности анемии при злокачественных опухолях (от 30 до примерно 90%), что отчасти объяснялось использованием разных пороговых значений для диагностики анемии ($Hb < 9$ или $Hb < 11$ г/дл) [3].

Анемия чаще возникает на фоне рецидивов опухоли, противоопухолевой терапии, при опухолях на поздней стадии (так, ее частота у пациентов с опухолями толстой кишки на ранней стадии составляет 40%, а на поздних стадиях заболевания – 80%). Кроме того, распространенность анемии варьирует в зависимости от типа злокачественной опухоли и показатель ее распространенности выше среди пациентов с гемобластомами, такими как множественная миелома и лимфома. Самая высокая частота анемии характерна для солидных опухолей легких и молочной железы, затем следуют гинекологические и желудочно-кишечные злокачественные новообразования [4].

Несмотря на все более широкое использование таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек у онкологических пациентов, химиотерапия (ХТ) остается основным методом лечения. У пациентов, получающих ХТ, анемия является самым частым ожидаемым осложнением лечения [5]. Кроме миелосупрессивных эффектов ХТ могут возникать и другие состояния, которые способствуют снижению образования эритроцитов и приводят к анемии: заболевания почек, сопровождающиеся дефицитом эритропоэтина (ЭПО), поражение костного мозга опухолью, дефицит витаминов и, что, возможно, наиболее важно, функциональный дефицит железа (ФДЖ) [5]. Синонимы ФДЖ – «анемия хронического заболевания» и «анемия воспаления». Анемия, вызванная ХТ (АВХТ), является серьезным осложнением и может отсрочить или ограничить проведение терапии, а также способствует развитию сильного утомления пациента и снижению качества его жизни [6].

К сожалению, не все врачи назначают регулярные обследования, измерения или даже документальную фиксацию симптомов, связанных с анемией. Кроме того, в настоящее время не разработано единых общепризнанных пороговых значений как для ее диагностики, так и для определения тяжести. Отсутствие стандартизированных систем объективной оценки тяжести анемии и ее различных проявлений затрудняет количественную оценку данного состояния.

Для классификации тяжести анемии предложена шкала оценки анемии Национального онкологического института рака [7]:

- Степень 0 = в пределах нормы: Hb составляет 12–16 г/дл для женщин и 14–18 г/дл для мужчин.
- Степень 1 = легкая: Hb – 10–12 г/дл для женщин и 10–14 г/дл для мужчин.

- Степень 2 = умеренная: Hb – 8–10 г/дл.
- Степень 3 = тяжелая: Hb – 6,5–8 г/дл.
- Степень 4 = жизнеугрожающая: $Hb < 6,5$ г/дл.
- Степень 5 = смерть.

Прогнозировать развитие АВХТ и соответствующую потребность в гемотрансфузии можно по целому ряду показателей, которые в том числе включают ответ на лечение препаратами железа [5], пожилой возраст [8], наличие метастазов [9], степень снижения уровня Hb в течение 1-го месяца лечения, а также тип опухоли и продолжительность лечения [10]. Кроме того, у пациентов с поздними стадиями злокачественных заболеваний обычно наблюдаются более тяжелые формы анемии на момент постановки диагноза и регистрируются худшие показатели выживаемости [11]. Степень тяжести АВХТ прямо пропорциональна количеству повторных курсов ХТ, несмотря на проводимую гемотрансфузию, что предполагает наличие определенных ограничений в отношении продолжительности лечебного эффекта гемотрансфузий [9].

АВХТ часто возникает в результате терапии препаратами на основе платины [12]. Факторы, которые ассоциированы с развитием анемии, вызванной препаратами платины, следующие: раннее снижение уровня Hb после начала лечения, кумулятивная доза препарата платины, пожилой возраст, отсутствие ответа на ХТ и высокая концентрация остаточной платины в системном кровотоке после введения препарата [10, 13]. Механизмы развития АВХТ на фоне терапии препаратами платины включают прямое подавление эритроидных клеток-предшественников в костном мозге, а также нефротоксическое действие на клетки почек, продуцирующих ЭПО [14, 15]. Состояния дефицита ЭПО, возникшие в результате цисплатин-индуцированного повреждения почечных канальцев, можно предотвратить или излечить путем заместительной рекомбинантной гормональной терапии [16]. Сильный миелосупрессивный эффект могут также оказывать бесплатиновые режимы ХТ, включая антимикротубулярные и биологические препараты и кампотечины [17, 18].

Анемия при злокачественных опухолях может сопровождаться широким спектром симптомов в зависимости от степени тяжести и скорости развития. Повышенная утомляемость является самым тягостным из них [19, 20], затем следуют такие симптомы, как снижение умственных способностей, спутанность сознания и депрессия, особенно у пожилых людей. Могут также возникать тошнота, потеря аппетита, одышка, обмороки и падения, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, легких и почек. Следует отметить, что снижение качества жизни становится особенно заметным при снижении уровня Hb до 11,5–10 г/дл, что обычно рассматривается как легкая анемия и большинством врачей не воспринимается как значимая проблема [21, 22]. Нередко симптомы, связанные с анемией, являются самым первым тревожным признаком скрытого новообразования, как это часто бывает у пациентов, страдающих раком толстой кишки.

Степень выраженности симптомов определяется степенью выраженности анемии, типом злокачественного заболевания, а также исходным состоянием функции сердца и легких [23]. Тяжесть анемии оказывает влияние на соответствующую симптоматику, при этом анемия с острым началом чаще является причиной более выраженных симптомов. При постепенно развивающейся анемии активизируются адаптивные механизмы, позволяющие приспособиться к снижению кислородтранспортной функции крови, и поэтому появление острой симптоматики нехарактерно. Некоторые из этих адаптивных механизмов включают увеличение коронарного кровотока и сердечного выброса, а также изменение вязкости крови и утилизации кислорода в тканях [2].

АВХТ чаще наблюдается при гематологических злокачественных заболеваниях, чем при солидных опухолях, в частности проявляется при заболеваниях миелоидного ряда [10]. Из всех злокачественных опухолей анемия чаще

всего регистрируется при лимфомах, раке легкого, гинекологических опухолях и опухолях мочевого пузыря, при этом необходимость в трансфузии возникает в 50–60% случаев [8]. Из всех солидных опухолей именно при раке легкого наблюдается наиболее высокая частота гемотрансфузий, и, как правило, в этих случаях гемотрансфузию проводят при более высоком уровне Hb, что связано как с пожилым возрастом, так и с подозрением на другое сопутствующее заболевание легких [24, 25].

Анемия на исходном этапе, до начала ХТ, коррелирует с повышенной вероятностью развития АВХТ. При этом, если до начала ХТ уровень Hb < 11 г/дл, с большей вероятностью выполняются трансфузии эритроцитов, чем при нормальном исходном уровне Hb [9, 25].

Патогенез анемии при злокачественных опухолях является сложным и многофакторным, и даже у одного и того же пациента в разное время могут преобладать разные механизмы (например, после операции или ХТ) [5]. Анемия может развиваться как следствие недостаточного питания и мальабсорбции (что приводит к дефициту железа и других питательных элементов, например фолатов или витамина B₁₂), остро и/или хронического кровотечения, системного воспаления, метастатической инфильтрации костного мозга и миелосупрессии, связанной с проводимой терапией. Реже при злокачественных опухолях анемия может быть обусловлена другими механизмами, включая гемолиз, гемофагоцитоз и гиперспленизм (рис. 1).

Однако не все этиологические варианты одинаково важны при разных типах злокачественных опухолей. Например, при опухолях желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и женских половых органов наиболее частой причиной являются явное или скрытое кровотечение и дефицит железа, тогда как при раке молочной железы и простаты относительно частой причиной является замещение костного мозга метастатическими очагами [26]. Анемию также можно объяснить снижением выработки эндогенного ЭПО, например при сопутствующем хроническом заболевании почек, или снижением реакции костного мозга на ЭПО [24].

Несмотря на то что за последние 10–20 лет пролито достаточно света на патогенез ФДЖ, окончательно он не изучен [27]. В процессе поступления в организм и движения железа по всему организму ключевую роль играют два вида клеток – это эритроциты желудочно-кишечного тракта (отвечающие за абсорбцию железа из пищевого субстрата или из пероральных препаратов железа) и макрофаги ретикулоэндотелиальной системы в костном мозге (отвечающие за мобилизацию запасов железа, используемых в первую очередь для эритропоэза). Двумя ключевыми белками в этом механизме являются ферропортин, который транспортирует железо и присутствует в эритроцитах и макрофагах, контролирует экспорт железа из клеток; и гепсидин – белок воспалительного ответа, регулирующий способность ферропортина экспортировать железо.

На рис. 1 обобщены аспекты метаболизма железа, связанные с нормальной утилизацией железа в организме и эритропоэзом, а также свойственные для состояния воспаления (возникающего при доброкачественных или злокачественных опухолях), которые приводят к ФДЖ. Представлены известные лиганды, рецепторы, внутриклеточные сигнальные пути и гормоны, регулирующие мобилизацию железа, перечислены все известные компоненты жизненного цикла железа.

В нормальных условиях при отсутствии воспаления (низкие концентрации гепсидина) железо из пищи или из пероральных препаратов железа поступает внутрь; эритроциты проксимального отдела тонкой кишки поглощают его, и оно транспортируется с помощью ферропортина эритроцитов в кровеносные сосуды, где затем связывается с трансферрином сыворотки и переносится либо в эритроциты, макрофаги костного мозга, либо в другие ткани организма, например в головной мозг [27]. Железо запасается в макрофагах

селезенки и костного мозга до тех пор, пока оно не понадобится для эритропоэза; и когда такая потребность возникает, железо транспортируется ферропортином макрофагов к сывороточному трансферрину, а затем поступает в клетки-предшественники эритроцитов, где используется для синтеза Hb (рис. 1).

ЭПО является физиологическим регулятором образования эритроцитов. Он вырабатывается фибробластами в почках в ответ на гипоксию. В условиях воспаления (нижняя часть рис. 1) вырабатывается интерлейкин-6, вызывающий высвобождение гепсидина в печени. Гепсидин блокирует экспорт железа из эритроцитов и макрофагов, что приводит к «железному блоку»: железо не может мобилизоваться из депо ретикулоэндотелиальной системы (системы макрофагов) в достаточном количестве, в результате чего развивается его дефицит. (Для простоты изложения на рисунке показано только ингибирование макрофагального ферропортина под действием гепсидина.) Это приводит к снижению уровня железа в сыворотке, увеличению накопления железа в макрофагах костного мозга (т.е. ферритина) и развитию состояния ФДЖ. Эритроферрон является отрицательным регулятором выработки гепсидина. Он продуцируется эритроцитами в ответ на поступление ЭПО.

В условиях воспаления, которое имеет место при злокачественных опухолях, а также при других воспалительных заболеваниях, в ответ на воздействие цитокинов, таких как интерлейкин-6, в печени увеличивается синтез гепсидина. Повышенные уровни гепсидина приводят к ингибированию ферропортин-опосредованного транспорта железа как в эритроцитах, так и в макрофагах. Связывание гепсидина с ферропортином приводит к интернализации и лизосомной деградации комплекса гепсидин–ферропортин с последующей секвестрацией железа как в эритроцитах, так и в макрофагах (рис. 1). Результатом этого повышения активности гепсидина является снижение уровня сывороточного железа, количества железа, связанного с трансферрином, и недостаток железа, доступного для эритропоэза, несмотря на адекватные (или повышенные) его запасы в организме в целом, отсюда и название ФДЖ.

Недавно открытый гормон эритроферрон секретируется эритроцитами и снижает уровень гепсидина, увеличивая биодоступность железа для эритропоэза в условиях стресса (см. рис. 1) [28]. Из этой информации можно сделать два важных вывода:

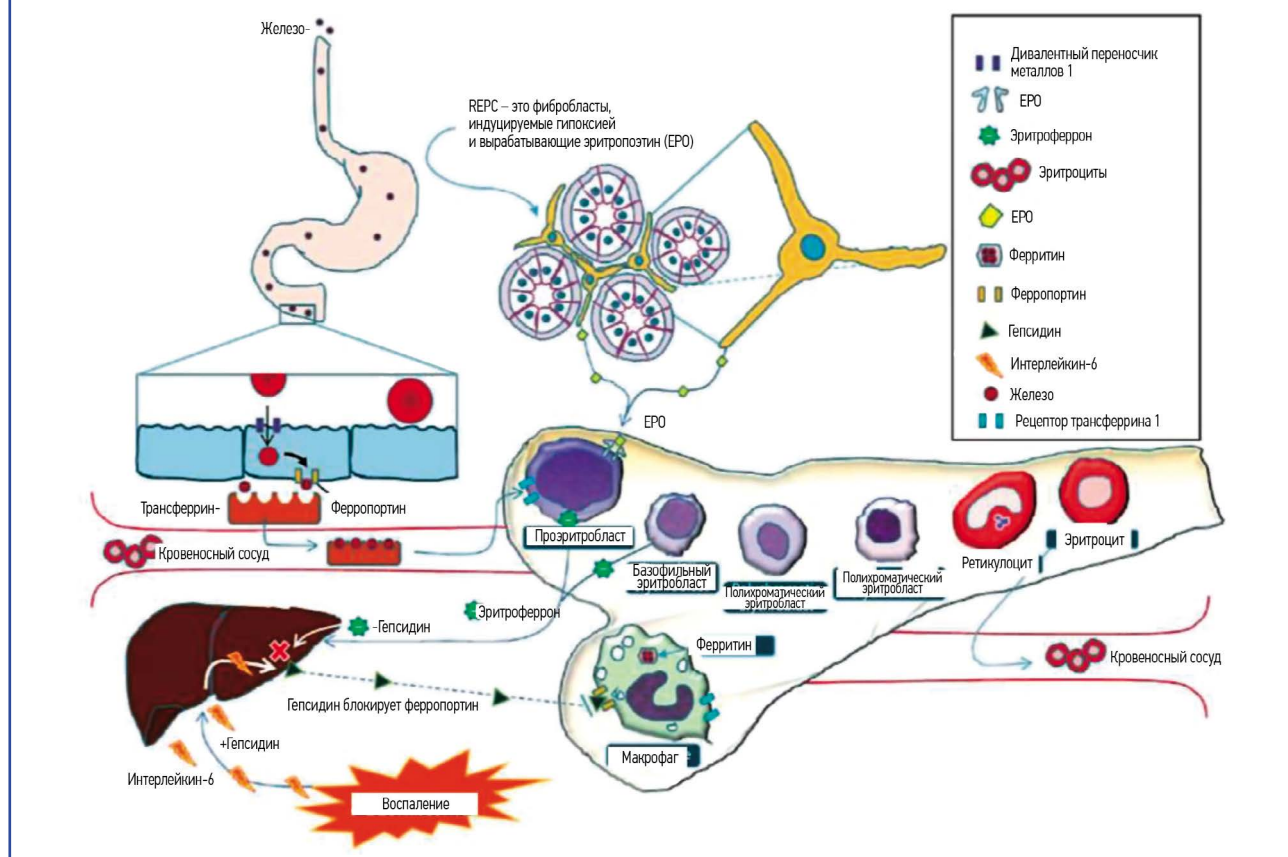
- пероральные препараты железа могут быть неэффективны при лечении ФДЖ любой этиологии, поскольку поступившее перорально железо может быть секвестрировано в эритроцитах и недоступно для эритропоэза;
- внутривенные (в/в) препараты железа должны быть эффективными с точки зрения преодоления желудочно-кишечной и макрофагальной блокады при ФДЖ.

Общепризнано, что анемия является независимым предиктором плохого прогноза у пациентов онкологического профиля. В комплексном систематическом обзоре, где анализировалось 60 исследований, посвященных оценке выживаемости, у онкологических пациентов с анемией наблюдалось общее увеличение риска смерти на 65% по сравнению с пациентами без анемии. Этот показатель варьировал от 19% при опухолях легких до почти 75% при злокачественных опухолях головы и шеи или лимфоме [29]. Влияние анемии на выживаемость было сопряжено с задержкой начала или неполным выполнением режима ХТ.

При анемии также наблюдается более слабый ответ на противоопухолевую терапию, поскольку для реализации цитотоксичности, достигаемой под действием лучевой терапии (ЛТ) и некоторых химиотерапевтических препаратов, требуется поддержание достаточных уровней кислорода в тканях. Кроме того, снижение кислородтранспортной способности крови (O₂) может способствовать внутриопухолевой гипоксии с активацией индуцируемых гипоксией факторов, которые считаются главными регуляторами прогрессирования злокачественных опухолей [30–33], по-

Рис. 1. Нормальный метаболизм железа, эритропоэз и патогенез ФДЖ [47].

Fig. 1. Normal iron metabolism, erythropoiesis, and pathogenesis of functional iron deficiency (FID) [47].



сколько регулируют активацию генов-мишеней, которые участвуют в ангиогенезе, уклонении от иммунитета и метаболическом перепрограммировании злокачественных клеток [34], что делает их устойчивыми к ХТ и ЛТ [35, 36].

Учитывая влияние анемии на качество жизни, прогрессирование заболевания и выживаемость среди пациентов онкологического профиля, первостепенное значение имеют адекватные стратегии ее лечения. Результаты нескольких исследований показали, что лечение анемии при злокачественных опухолях приводит к заметному улучшению качества жизни [37], особенно среди лиц с легкой и средней степенью тяжести. Это также потенциально может улучшить переносимость и эффективность противоопухолевой терапии и повлиять на прогноз заболевания [20].

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. Упомянутое исследование European Cancer Anemia Survey показало, что терапию анемии проводили менее чем у 40% пациентов, и в основном с применением препаратов, стимулирующих эритропоэз (ПСЭ), и с помощью гемотрансфузий [23].

Несмотря на то что трансфузия эритроцитарных препаратов в большинстве случаев позволяет быстро улучшить показатели Hb, в 1–3% случаев после трансфузий возникают нежелательные реакции [38]. В их число входят тромбозы, инфекции, иммунологические нарушения, острое повреждение легких, связанное с гемотрансфузией, неиммунные гемолитические реакции, гемолиз несовместимых эритроцитов или трансфузия несовместимой плазмы, аллергические реакции и образование антител к человеческому лейкоцитарному антигену.

Гемодинамические и гематологические последствия, связанные с увеличением количества эритроцитов, включают артериальную гипертензию, трансфузионную циркуляторную перегрузку, а также снижение кровотока в почках и го-

ловном мозге [14]. По мере роста потребности пациентов в большем количестве и большей частоте гемотрансфузий возрастает риск инфекций, передаваемых при гемотрансфузиях, аллергических реакций и тяжелых трансфузионных реакций [39].

После забора у донора кровь может храниться до 42 сут, при этом по мере увеличения срока хранения ее качество постепенно снижается. Более длительное хранение препаратов крови сопряжено с изменениями метаболизма, формы и реологических свойств эритроцитов; снижается число углеводов, липидов и белков в мембранах клеток; изменяются показатели секреции, адгезии и кислородтранспортной функции [40].

В моделях аденокарциномы поджелудочной железы *in vitro* наблюдались прогрессирование и миграция злокачественных клеток, что коррелировало с более длительным временем хранения эритроцитарных препаратов [41]. Однако большинство иммунологических и инфекционных осложнений, возникающих при гемотрансфузии, являются следствием попадания лейкоцитов донора. Даже вирусы, которые могут попасть в организм реципиента при гемотрансфузии (наиболее распространен гепатит В), также используют лейкоциты донора в качестве вектора для заражения организма хозяина [14]. Кроме того, трансфузии эритроцитарных препаратов могут пагубно сказаться на эффективности ХТ.

У онкологических пациентов, перенесших операцию, также выявлена независимая связь между гемотрансфузиями и повышенным риском неблагоприятных исходов. Многочисленные исследования и результаты метаанализов показали, что у онкологических пациентов, которым выполнялись гемотрансфузии в периоперационном периоде, присутствует повышенный риск смерти, заболеваемости и рецидива опухоли [42]. Результаты систематического обзора показали, что более строгий подход к гемотрансфузии (например, пороговые значения Hb, требующие гемотрансфузии, на уров-

Таблица 1. В/в препараты железа, изученные в клинических исследованиях по лечению АВХТ
Table 1. IV iron supplements studied in clinical trials on the treatment of chemotherapy-induced anemia (CTIA)

Препарат	Торговое название	Доза, мг	Инфузия время, мин	Кратность
LMW iron dextran	INFeD®	100–2,000	60–240	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г
Железа сахара	Venofer®	200–300	5–60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа глюконат	Ferlecit®	125	60	Разделенные дозы с достижением 1 г
Железа карбонксималтоза	Injectafer®	750	7,5–15	Однократная инфузия
Ферумокситол	Feraheme®	510	15 и больше	Две дозы в течение 1 нед
Железа изомальтозид	Monofer®	500–1,000	2–15	Однократные или разделенные дозы с достижением 1–2 г

Таблица 2. Резюме клинических исследований по лечению АВХТ с использованием в/в препаратов железа в сочетании с ПСЭ
Table 2. Summary of clinical trials on the treatment of CTIA using intravenous iron supplements in combination with erythropoiesis-stimulating agents (ESA)

В/в препарат железа	Пациенты, абс.	ПСЭ	Результаты
НМ железа декстран	157	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ. Пероральный препарат железа неэффективен
Железа сахара	67	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ и делал возможным применение более низких доз ПСЭ
Железа глюконат	187	Эпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
Железа глюконат/железа сахара	396	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ и снижал частоту трансфузий
Железа глюконат	149	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
НМ железа декстран	243	Дарбэпоэтин	Усиливал ответ на ПСЭ
Железа глюконат	502	Дарбэпоэтин	–
Железа карбоксималтозат	73	Не указано	Усиливал ответ на ПСЭ

не 7–8 г/дл) в онкологической хирургии снижает уровень использования препаратов крови без сопутствующего увеличения показателей смертности и заболеваемости [27].

Важной альтернативой гемотрансфузиям в лечении анемии стал рекомбинантный человеческий ЭПО, разработанный в 1990-х годах. Более ранние исследования показали, что ПСЭ уменьшают потребность в гемотрансфузиях у пациентов онкологического профиля [30, 31], а также облегчают симптомы анемии и улучшают качество жизни [43]. Однако в конце 2000-х годов возникли опасения по поводу использования ПСЭ у пациентов онкологического профиля. Метаанализ показал, что использование ПСЭ сопровождалось повышенным риском венозной тромбоэмболии и смерти, особенно если целевой уровень Hb превышал значение 12 г/дл. Об увеличении смертности и/или прогрессировании заболевания сообщалось, в частности, в исследованиях, в которых ПСЭ использовались не по утвержденным показаниям, например у пациентов с анемией, проходивших только ЛТ, или у пациентов, не проходивших ЛТ и не получавших ХТ [44].

Рис. 2. Взаимосвязь между насыщением трансферрина железом (TSAT), ферритином, запасами железа и вероятностью ответа со стороны показателя уровня Hb на терапию препаратом железа [46]: а – анемия с абсолютным дефицитом железа (ААДЖ); очень хорошо реагирует на пероральные или в/в препараты железа. Этим пациентам не следует назначать ПСЭ пока не будут восстановлены запасы железа; б – анемия при ФДЖ (АФДЖ); несмотря на то что у этих пациентов нормальные запасы железа, регистрируется низкий показатель TSAT, что указывает на железодефицитный эритропоэз. Такие пациенты, скорее всего, не будут реагировать на терапию пероральным препаратом железа, но должны реагировать на в/в препараты. ПСЭ не следует использовать у данной категории пациентов, пока не будут достигнуты нормальные значения TSAT; с – две группы пациентов, у которых может иметь место ФДЖ: пациенты с повышенным уровнем ферритина, но низкими значениями TSAT (с₁) и пациенты с нормальными значениями TSAT, но низкими уровнями ферритина (с₂).
Fig. 2. The relationship between transferrin saturation (TSAT), ferritin, iron stores, and the probability of Hb response to iron therapy [46]: a – anemia with absolute iron deficiency (AID); it responds very well to oral or intravenous iron supplements. These patients should not be administered ESA until iron reserves have been restored; b – anemia in FID (AFID); although these patients have normal iron stores, a low TSAT is observed, indicating iron-deficient erythropoiesis. Such patients are unlikely to respond to oral iron therapy but should respond to IV supplements. ESA should not be used in this category of patients until normal TSAT has been achieved; c – two groups of patients in whom FID may occur: patients with elevated ferritin but low TSAT (c₁) and patients with normal TSAT but low ferritin (c₂).



Способность ПСЭ стимулировать прогрессирование или рецидив опухоли, возможно, за счет активации рецепторов ЭПО, экспрессируемых опухолевыми клетками, обсуждается уже достаточно давно. Однако лишь в немногих исследованиях изучался конкретно этот вопрос, а немногочисленные доклинические и клинические данные не смогли однозначно подтвердить прямое или косвенное влияние ПСЭ на опухолевый рост и прогрессирование заболевания. В более поздних исследованиях получены обнадеживающие данные касательно эффективности ПСЭ при условии ограничения их использования – только у категории пациентов, получающих ХТ, и при установке более низких целевых уровней Hb [43, 44]. Тем не менее в настоящее время достигнут консенсус в отношении того, что ПСЭ не показаны онкологическим пациентам с анемией, которым не проводится ХТ (за исключением миелодиспластических синдромов с низким риском) [45]. В то же время по вопросу в отношении пациентов, получающих ХТ с целью полного излечения, сохраняются разногласия.

Учитывая потенциальные риски, связанные с использованием гемотрансфузий и ПСЭ, а также более глубокие данные о патофизиологии обмена железа и его значения при анемии в онкологии, потенциально ценным и многообещающим терапевтическим подходом становится именно применение в/в препаратов железа (табл. 1).

По состоянию на февраль 2019 г. опубликовано 7 клинических исследований с участием пациентов с АВХТ, при лечении которых сравнивались в/в препараты железа в сочетании с ПСЭ и режимы терапии только препаратами ПСЭ. В табл. 2 резюмированы данные по результатам этих исследований, используемым в/в препаратам железа, количеству обследованных пациентов с АВХТ и ключевым ответным показателям [46].

Все клинические исследования, в которых применяли препараты железа для в/в введения, продемонстрировали положительные результаты. Их польза при анемии с ФДЖ в значительной степени не зависела от исходных показателей сыровоточного железа.

Резюме клинических исследований по лечению АВХТ путем монотерапии в/в препаратами железа: в каждом исследовании достигнуты положительные результаты, которые приводили либо к повышению уровня Hb, либо к снижению потребности в трансфузии эритроцитов, либо к тому и другому. Монотерапия в/в препаратами железа имеет преимущество как в лечении абсолютного дефицита железа, так и ФДЖ; кроме того, онкологический статус пациента (излечимый или неизлечимый), тип противоопухолевой терапии (ХТ, биологическая или гормональная терапия) и исходный уровень Hb не входят в число обязательных критериев при определении возможности применения в/в препаратов железа.

Таким образом, лечение с применением монотерапии в/в препаратами железа допустимо у более широкой группы пациентов, чем терапия в/в препаратами железа в сочетании с ПСЭ или только ПСЭ.

Дефицит железа можно рассматривать как состояние, диагностируемое по результатам оценки целого спектра лабораторных показателей обмена железа (рис. 2).

Как видно, при крайней степени абсолютного дефицита железа (ферритин ниже 30 нг/мл или TSAT < 20%) ожидается, что пациенты ответят на монотерапию препаратом железа. При противоположном крайнем условии восполнения его запасов (ферритин – 800 нг/мл и TSAT – 50%) анемию у пациентов можно оптимальным образом лечить с помощью монотерапии ПСЭ, если есть соответствие указанным критериям. При промежуточном состоянии ФДЖ (ферритин – 30–800 нг/мл или TSAT – 20–50%) у клиницистов есть два варианта действий, обоснованных данными клинических исследований, которые представлены в табл. 2: монотерапия в/в препаратом железа или в сочетании с ПСЭ.

Если врачи и пациенты избегают ПСЭ ввиду описанных ограничений, а также из-за потенциальных рисков, сопряженных с терапией ПСЭ, то, исходя из заданных целей и предпочтений, в этих случаях подходящим вариантом может быть монотерапия в/в препаратом железа. В соответствии с руководящими принципами Национальной комплексной сети по борьбе с раком, в качестве подходящего метода также доступен и рекомендован третий вариант терапии – трансфузия эритроцитарных препаратов (табл. 3).

К настоящему времени поступает все больше доказательств эффективности монотерапии в/в препаратами железа, особенно при использовании более новых соединений третьего поколения [47, 48]. Первоначально в трех небольших исследованиях с участием пациенток онкогинекологического профиля, которые получали химиолучевую терапию, зарегистрировано значительное снижение потребности в гемотрансфузиях после применения в/в препарата железа сахарозы [49–51].

Позднее в обсервационном исследовании карбоксималътозата железа – комплекса трехвалентного железа, состоящего из многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом трехвалентного железа – ЖКМ (средняя доза – 1000 мг), в котором участвовали более 600 пациентов с активными злокачественными новообразованиями и анемией при злокачественных опухолях и/или анемией, вызванной ХТ, наблюдался аналогичный гематологический ответ при использовании только в/в препарата железа по сравнению с терапией в комбинации с ПСЭ [52].

Увеличение Hb было более выраженным у пациентов с низким исходным уровнем Hb (меньше 10 в сравнении с 10 г/дл и больше) и у пациентов с уровнем ферритина в сыворотке ниже 100 нг/мл. Примечательно, что у пациентов с уровнем ферритина до 500 нг/мл, но с низким насыщением трансферрина также наблюдался положительный эффект от терапии ЖКМ, что доказывает, что у онкологических пациентов можно достичь эффективного ответа на в/в препарат железа даже при ФДЖ.

В рамках изучения данного вопроса в небольшом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании проводили оценку терапии ЖКМ без ПСЭ с целью

Таблица 3. Средства терапии при АВХТ
Table 3. Therapies for CTIA

Лечение	Показания	Преимущества	Недостатки/нежелательные явления
Трансфузия эритроцитарных препаратов	- Симптоматическая АВХТ - Рассматривать при Hb < 8 г/дл - Учитывать сопутствующие заболевания - Стратегия трансфузии одной единицы препарата, с постепенным титрованием до разрешения симптоматики	- Быстрое улучшение показателя уровня Hb - Быстрое улучшение симптоматики анемии - Улучшение качества жизни	- Передача возбудителей - Трансфузионные реакции - Аллоиммунизация - Повышенный риск тромбозов - Трансфузионная циркуляторная перегрузка - Может повлиять на прогрессирование заболевания - Перегрузка железом
Введение ПСЭ	- Симптоматическая АВХТ - Рассматривать при Hb ≤ 10 г/дл	- Снижение потребности в эритроцитарных препаратах - Снижение тяжести и длительности АВХТ - Улучшение качества жизни	- Повышенный риск тромбозов - Осложнения, связанные с повышенной вязкостью - Артериальная гипертензия - Судороги - Изолированная эритроцитарная аплазия - Медленно улучшает показатель уровня Hb
Применение в/в препаратов железа	- Абсолютный дефицит железа (TSAT < 20%, ферритин < 30 нг/мл) - ФДЖ (TSAT < 50%, ферритин – 30–500 нг/мл) - Рассмотреть возможность применения при Hb ≤ 11 или при снижении на 2 г/дл и больше от исходного уровня 12 г/дл и больше в условиях абсолютного дефицита железа, определенного по уровню сывороточного ферритина меньше 100 нг/мл - Рассмотреть возможность применения до применения ПСЭ	- Снижение потребности в эритроцитарных препаратах - Способствует оптимальному ответу на ПСЭ	- Перегрузка железом - Гипертензия - Тошнота, рвота, диарея - Головная боль - Головокружение - Одышка - Зуд - Медленно улучшает показатель уровня Hb

коррекции анемии у пациентов с лимфомой и ФДЖ (ФДЖ диагностировали при TSAT ≤ 20% и уровне ферритина выше 40 нг/мл у мужчин и выше 30 нг/мл у женщин). К 8-й неделе у пациентов в группе ЖКМ среднее увеличение уровня Hb было значительно выше по сравнению с контрольной [52].

Применение в/в препарата ЖКМ в качестве монотерапии также эффективно стимулировало гематологический ответ в группе пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [53]. Результаты исследования T. Steinmetz и соавт. также указывали на целесообразность использования исходных уровней ферритина ниже 100 нг/мл в качестве предиктора ответа на терапию. Лечение с применением ЖКМ также обеспечивало значительное повышение качества жизни у пациентов с различными солидными опухолями [52].

В отличие от в/в препаратов железа пероральные не обеспечивали согласованного клинического или гематологического улучшения у онкологических пациентов [54, 55]. Наличие у них сопутствующего воспаления, дискомфорта в желудочно-кишечном тракте, полипрагмазии и мальабсорбции делают терапию пероральными препаратами железа не самым оптимальным вариантом лечения.

Врачи должны информировать пациентов о возможных вариантах терапии, а также о свойственных им профилях риска и пользы. В то время как риски терапии ПСЭ являются хорошо изученными, отдаленные риски в/в терапии препаратами железа у онкологических пациентов в достаточной степени еще не установлены.

Данные, полученные в эпидемиологических исследованиях и на моделях животных, свидетельствуют о некоторых опасениях относительно возможной роли нарушения метаболизма железа при определенных типах злокачественных опухолей, включая стимулирование опухолевого роста и усиление окислительного стресса. Однако актуальность таких экспериментальных данных в отношении онкологических пациентов довольно ограничена, поскольку их обычно получали при использовании высоких доз препаратов железа, а также путей введения и лекарственных форм, которые не применяют в клинической практике [56].

С другой стороны, к настоящему времени практически нет данных из проспективных исследований, где осуществлялась оценка отдаленных результатов терапии в/в препаратами железа (отдельно или в комбинации с ПСЭ) у онкологических пациентов с анемией. Результаты краткосрочных исследований являются весьма обнадеживающими, так как в них у пациентов, получавших в/в препараты железа и ПСЭ, не зарегистрировано усиления прогрессирования опухо-

ли [53]. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном в 2015 г., в котором оценивали лечение в/в препаратом железа и ПСЭ в небольшой группе пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, при медиане длительности наблюдения 1,4 года не обнаружено какого-либо отрицательного влияния на отдаленные результаты или выживаемость [57].

В более позднем ретроспективном когортном исследовании с участием пациентов, перенесших операцию по поводу колоректальной карциномы, при расширенном периоде наблюдения (медиана 3,9 года) подтверждено, что общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования в группе, получавшей в/в препарат железа (ЖКМ в диапазоне доз 1000–2000 мг), существенно не различались с таковыми в сопоставимой группе, не получавшей в/в препарат железа, т.е. препарат, продемонстрировав выраженный антианемический эффект, не оказал отрицательного влияния на отдаленные результаты лечения.

Что касается риска инфицирования, то у онкологических пациентов, получавших в/в препарат железа, тревожные сигналы не зарегистрированы. Тем не менее, учитывая роль железа в формировании иммунного ответа и в микробной пролиферации, в текущих актуальных руководствах рекомендуется избегать применения в/в препаратов железа у пациентов даже только с подозрением на наличие активной инфекции [58].

Заключение

Дефицит железа представляет собой основную причину анемии при злокачественных опухолях, особенно у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, с заболеваниями на поздних стадиях, при проведении ХТ, а также в периоперационном периоде. Тем не менее дефицит железа при онкологических заболеваниях зачастую остается недооцененным и в недостаточной степени леченым состоянием. Частично это связано с трудностями его выявления при использовании традиционных лабораторных биомаркеров. Растет количество данных, свидетельствующих об эффективности в/в препаратов железа при лечении анемии у онкологических пациентов как в рамках монотерапии, так и в комбинации с ПСЭ с точки зрения улучшения качества жизни и снижения потребности в гемотрансфузиях. Требуется дальнейший исследовательский поиск наиболее оптимальных биомаркеров дефицита железа (включая гепсидин), а также оценка долгосрочной безопасности применения в/в препаратов железа при данном специфическом и сложном состоянии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

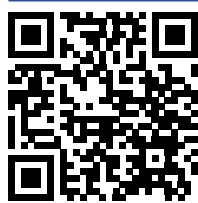
Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European cancer anaemia survey (ecas): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-306. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 2018;6:21-31. DOI:10.2147/IJCTM.S187569
- Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl. 7A):11S-26S. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.12.008
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: An overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*. 2008;25(1):12-21. DOI:10.1007/s12032-007-9000-8
- Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203-12. DOI:10.1002/ajh.23628
- Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology. *Cancer*. 2002;95(3):613-23. DOI:10.1002/cncr.10712
- Radziwon P, Krzakowski M, Kalinka-Warzech E. Anemia in cancer patients-expert group recommendations. *Oncol Clin Pract*. 2017;13(5):202-10. DOI:10.5603/OCP.2017.0023
- Tas F, Eralp Y, Basaran M, et al. Anemia in Oncology Practice. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(4):371-79. DOI:10.1097/0000421-200208000-00011
- Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegard G, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*. 2006;70(1):34-48. DOI:10.1159/000091675
- Clarke H, Pallister CJ. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(1):1-13. DOI:10.1111/j.1365-2257.2004.00664.x
- Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer – meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007303. DOI:10.1002/14651858.CD007303.pub2
- Bamias A, Aravantinos G, Kalofoinos C, et al. Prevention of anemia in patients with solid tumors receiving platinum-based chemotherapy by recombinant human Erythropoietin (rHuEpo): a prospective, open label, randomized trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Oncology*. 2003;64(2):102-10. DOI:10.1159/000067766
- 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;36(7):852-7. DOI:10.1016/S0959-8049(00)00010-1
- Spivak JL, Gascón P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. *Oncologist*. 2009;14(Suppl. 1):43-56. DOI:10.1634/theoncologist.2009-S1-43
- Rothmann SA, Paul P, Weick JK, et al. Effect of cis-diamminedichloroplatinum on erythropoietin production and hematopoietic progenitor cells. *Int J Cell Cloning*. 1985;3(6):415-23. DOI:10.1002/stem.5530030607
- Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythro-poietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1650-9. DOI:10.1172/JCI117840
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616-4. DOI:10.1093/jnci/91.19.1616
- Reitan JF, Kudrik FJ, Fox K, et al. The burden of blood transfusion: a utilization and economic analysis – a pilot study in patients with chemotherapy-induced anemia (CIA). *J Med Econ*. 2013;16(5):633-8. DOI:10.3111/13696998.2013.778269
- van Eeden R, Rapoport BL. Current trends in the management of anaemia in solid tumours and haematological malignancies. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016;10(2):189-94. DOI:10.1097/SPC.0000000000000209
- Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology*. 2005;69(Suppl. 2):2-7. DOI:10.1159/000088282
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888-95. DOI:10.1002/cncr.10763
- Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1027-32. DOI:10.1200/JCO.2006.07.1514
- Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol*. 1998;25(3 Suppl. 7):2-6.
- Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:159-65. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.159
- Skilling JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The frequency of red cell transfusion for anemia in patients receiving chemotherapy. A retrospective cohort study. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(1):22-5. DOI:10.1097/0000421-199302000-00006
- Gaspar BL, Sharma P, Das R. Anemia in malignancies: Pathogenetic and diagnostic considerations. *Hematology*. 2015;20:18-25. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000161
- Busti F, Marchi G, Ugolini S, et al. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):94. DOI:10.3390/ph11040094
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: A systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.
- Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Cancer*. 2016;2(12):758-70. DOI:10.1016/j.trecan.2016.10.016
- Deeb G, Vaughan MM, McInnis I, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha protein expression is associated with poor survival in normal karyotype adult acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2011;35(5):579-84. DOI:10.1016/j.leukres.2010.10.020
- Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, et al. Hypoxia inducible factor expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1439-44. DOI:10.5754/hge11156
- Zheng SS, Chen XH, Yin X, Zhang BH. Prognostic significance of hif-1alpha expression in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65753. DOI:10.1371/journal.pone.0065753
- Semenza GL. Hif-1 and tumor progression: Pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med*. 2002;8(4 Suppl.):S62-7. DOI:10.1016/S1471-4914(02)02317-1
- Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist*. 2002;7(6):492-508. DOI:10.1634/theoncologist.7-6-492
- Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: Causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist*. 2004;9(Suppl. 5):4-9. DOI:10.1634/theoncologist.9-0005-4
- Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol*. 2003;14(4):511-9. DOI:10.1093/annonc/mdg167
- McCullough JJ. Complications in transfusion. In: *Transfusion Medicine*. 3rd ed. UK: Wiley-Blackwell, 2011.
- Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions. *Oncologist*. 2011;16(Suppl. 3):12-8. DOI:10.1634/theoncologist.2011-S3-12
- Eder AF, Chambers LA. Noninfectious complications of blood transfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(5):708-18. DOI:10.5858/2007-131-708-NC0BT
- Hess JR. Red cell storage. *J Proteomics*. 2010;73(3):368-73. DOI:10.1016/j.jpro.2009.11.005
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2):235-44. DOI:10.1097/SLA.0b013e31825b35d5
- Prescott LS, Taylor JS, Lopez-Olivo MA, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2016;46:1-8. DOI:10.1016/j.ctrv.2016.03.010
- 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;122(3):394-403. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04448.x
44. Smith RE Jr, Aapro MS, 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;26(7):1040-50. DOI:10.1200/JCO.2007.14.2885
 45. Aapro M, Jelkmann W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1249-58. DOI:10.1038/bjc.2012.42
 46. Rodgers GM, Gilreath JA. The role of intravenous iron in the treatment of anemia associated with cancer and chemotherapy. *Acta Hematol.* 2019;142(1):13-20. DOI:10.1159/000496967
 47. Girelli D, Ugolini S, Busti F, et al. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol.* 2018;107(1):16-30. DOI:10.1007/s12185-017-2373-3
 48. Coussirou J, Debourdeau A, Stancu A. Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ecog performance status in iron-deficient patients with solid tumors: A 3-month follow-up retrospective study. *Support Care Cancer.* 2018;26(11):3827-34. DOI:10.1007/s00520-018-4250-x
 49. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):199-204. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.11.014
 50. Danguwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):522-5. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.12.004
 51. Athibovonsuk P, Manchana T, Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):679-82. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.09.028
 52. Steinmetz T, Tschenechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol.* 2013;24(2):475-82. DOI:10.1093/annonc/mds338
 53. Verhaeghe L, Bruyneel L, Stragier E, et al. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: A retrospective study. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):654-63. DOI:10.20524/aog.2017.0189
 54. Gaftor-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;52(1):18-29. DOI:10.3109/0284186X.2012.702921
 55. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):179-87. DOI:10.1007/s00432-011-1072-3
 56. Beguin Y, Aapro M, Ludwig H, et al. Epidemiological and nonclinical studies investigating effects of iron in carcinogenesis – A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(1):1-15. DOI:10.1016/j.critrevonc.2013.10.008
 57. Wilson MJ, Dekker JWT, Buettner S, et al. The effect of intravenous iron therapy on long-term survival in anaemic colorectal cancer patients: Results from a matched cohort study. *Surg Oncol.* 2018;27(2):192-9. DOI:10.1016/j.suronc.2018.03.005
 58. Nairz M, Dichtl S, Schroll A, et al. Iron and innate antimicrobial immunity-depriving the pathogen, defending the host. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:118-33. DOI:10.1016/j.jtemb.2018.03.007



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022