

Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы)

В.М. Чернов, В.В. Птушкин

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Вениамин Михайлович Чернов venmihcher@mail.ru

В обзоре литературы представлены причины и механизмы развития анемии у больных злокачественными новообразованиями, обсуждается негативное влияние анемии не только на качество жизни больных, но и на эффективность проводимой химиотерапии, обсуждаются существующие клинические рекомендации по лечению анемии с применением эритропоэзстимулирующих препаратов и препаратов железа. Особый акцент сделан на эффективности применения современных внутривенных препаратов железа.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, анемия, дефицит железа, эритропоэтин, препараты железа

Anemia in cancer patients: current treatment options (review)

V.M. Chernov, V.V. Ptushkin

Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review presented the causes and pathogenesis of anemia in cancer patients. Also anemia negative impact on patients' quality of life and chemotherapy efficacy and current clinical treatment recommendations with use of erythropoiesis stimulating agents and iron supplements are discussed. Special attention is paid on the effectiveness of modern intravenous iron preparation.

Key words: malignancies, cancer, anemia, iron deficiency, erythropoietin, iron supplements

Многочисленные исследования последних лет, как наблюдательные, так и регистрационные, показали, что анемия является одним из частых осложнений онкологических заболеваний. Выраженность анемии может варьировать в зависимости от распространенности опухоли, возраста пациента и проводимого лечения. По данным одного из наиболее объемных регистрационных исследований ECAS (European Cancer Anemia Survey), включившего данные полугодового наблюдения 15 000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями в странах Евросоюза, снижение концентрации гемоглобина (Hb) менее 120 г/л выявлено у 39 % пациентов [1]. Если у больных не было анемии на момент постановки диагноза, то с вероятностью 62 % она развивалась в процессе дальнейшего лечения.

Неблагоприятное влияние анемии на больных со злокачественными новообразованиями

Снижение концентрации Hb отрицательно влияет на состояние больных. Чаще всего первыми проявлениями анемии являются слабость, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке с закономерным ухудшением качества жизни. Данные исследований свидетельствуют о появлении слабости уже при незначительном снижении концентрации Hb [2]. В работах по выявлению значимости основных жалоб пациентов с онкологическими заболеваниями слабость и социальная дезадаптация занимают лидирую-

щее место. Анемия и как следствие тканевая гипоксия могут сказаться также на эффективности химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии онкологических заболеваний [3, 4]. Гипоксия способна изменять биологию опухоли. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а, с другой, включает механизмы приспособления. В частности, к таким механизмам относятся активация генов семейства HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1) [5], запускающих серию молекулярных изменений, одним из которых является продукция сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF отвечает за образование новых сосудов в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию [6]. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом — спонтанных мутаций. Одним из следствий такого мутагенного состояния клетки являются поломки гена *p53*, определяющего апоптоз [6]. Торможение апоптоза может значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. J.J. Caro et al. провели анализ данных, содержащихся в 40 публикациях, для оценки влияния анемии на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями [7]. Анализ показал, что медиана ежегодного риска смерти больных с анемией в целом на 65 % выше, чем больных без анемии. Различия зависело от локализации опухоли и колебалось от 19 % при раке легкого до 75 % у больных с опухолями головы и шеи.

Причины и механизмы развития анемии

Причины анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями разнообразны. У пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта нередки хронические оккультные кровотечения, дефицит нутритивных факторов эритропоэза (витаминов и железа). Злокачественные новообразования лимфатической системы часто сопровождаются аутоиммунным гемолизом [8]. Многие опухоли метастазируют в костный мозг, уменьшая плацдарм кроветворения. Назначение цитостатической терапии, особенно с включением препаратов платины, приводит к развитию анемии [9]. В то же время у значительной части больных (по некоторым данным до 60 %) снижение концентрации Hb происходит без видимых причин. Такая «не спровоцированная» анемия онкологического или хронического заболевания может определяться гиперпродукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor- α) и интерферона гамма (INF- γ) [10]. Данные цитокины оказывают разностороннее негативное влияние на различные этапы продукции эритроцитов костным мозгом, длительность их жизни и обмен железа. В частности, TNF- α способен тормозить утилизацию железа, а также разрушать мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни. В ряде исследований было показано, что средняя продолжительность жизни эритроцитов у пациентов с онкологическими заболеваниями снижается в 1,5–2 раза. В лабораторных исследованиях введение антител к TNF- α приводило к восстановлению нормальной продолжительности жизни эритроцитов [11]. TNF- α также способен воздействовать на некоторые рецепторы эритроидных предшественников костного мозга, способствуя их апоптозу [12].

Значительная роль в развитии опухоль-ассоциированной анемии принадлежит IL-6, одним из эффектов которого является повышение продукции печенью гепцидина — полипептида, содержащего 25 аминокислотных остатков [13]. Этот полипептид, циркулирующий в плазме крови и выделяющийся почками, является негативным регулятором поступления железа из клеток (макрофагов, клеток эпителия кишечника) во внеклеточное пространство и плазму крови. Например, железо, поступающее из продуктов питания через апикальную мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки, до попадания в плазму крови должно преодолеть еще один барьер — базолатеральную мембрану энтероцитов. Подобным же образом макрофаги ретикулоэндотелиальной системы, поглощающие поврежденные эритроциты, должны передать содержащееся в них железо через мембрану клетки обратно в плазму крови. Как в первом, так и во втором случае, только после выхода железа из клетки оно переходит в транспортную форму и может поступить в костный мозг для использования в процессах эритропоэза. Протеин, который отвечает за

транспорт железа из энтероцитов и макрофагов, получил название ферропортин-1. Этот протеин осуществляет транспорт двухвалентного железа через мембрану, после чего железо может связаться с трансферрином плазмы крови [14]. Ферропортин также является рецептором к гепцидину — его основному регулятору. Связывание гепцидина с ферропортином на клеточной мембране приводит к интернализации комплекса гепцидин–ферропортин с последующим лизосомальным разрушением обоих белков. Таким образом, гепцидин приводит к быстрому и выраженному снижению концентрации железа в плазме крови вследствие снижения представительства ферропортина на макрофагах, равно как и вследствие блокады поступления железа из клеток кишечника. Это сокращает запасы железа, доступные для процессов эритропоэза. Вероятно филогенетически гепцидин играл важную антимикробную роль, уменьшая поступление железа в микробную клетку, что объясняет высокую чувствительность его гена к медиаторам воспаления, повышающимся при инфекции [15]. В то же время, данная приспособительная реакция, помогающая побороть микробы, может становиться вредоносной для организма в случае неинфекционных причин воспаления (аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования), приводя к дезадаптации. Существует много доказательств того, что главным медиатором экспрессии гепцидина является провоспалительный цитокин IL-6. Таким образом, при состояниях, сопровождающихся хронической активацией иммунной системы, — опухолях, аутоиммунных заболеваниях, может наблюдаться вторичное повышение концентрации гепцидина, что приводит к недостаточному поступлению железа в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме. Подобное состояние получило название «функциональный дефицит железа» (ФДЖ). Его научились диагностировать у больных с анемиями, возникающими вследствие заболевания почек, путем подсчета процента гипохромных эритроцитов в циркулирующей крови, а также определяя среднюю концентрацию Hb в ретикулоците (СНг, pg). У пациентов с онкологическими заболеваниями к этим 2 методам обычно добавляют определение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ), который должен быть ниже 20 %.

Не менее важным фактором, отвечающим за развитие анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, является относительный или абсолютный дефицит эритропоэтина (ЭПО) [16]. ЭПО является ключевым регулятором эритропоэза. Данный гормон стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляет их апоптоз [17]. Непосредственные причины снижения продукции ЭПО (абсолютный дефицит) или снижения чувствительности к нему эритроидных предшественников (относительный дефицит) при онкологических заболеваниях изу-

чены недостаточно. Предполагается, что дефицит ЭПО при онкологических заболеваниях может быть обусловлен нефротоксичностью (снижение продукции ЭПО почками) или миелотоксичностью проводимой ХТ (снижение числа эритроидных предшественников), а также продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих противоположным с ЭПО эффектом (TNF- α , INF- γ) [18]. В ряде исследований было показано, что концентрация циркулирующего эндогенного ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями значительно ниже, чем у пациентов с анемией аналогичной степени при «классическом» дефиците железа [19]. В целом перечисленные нарушения могут приводить к так называемому «неэффективному эритропоэзу», когда существующие регуляторные механизмы не способны поддерживать нормальное количество эритроцитов в крови.

Лечение анемии у больных со злокачественными новообразованиями

Коррекция анемии, проводимая с целью компенсации ее отрицательного влияния на качество жизни пациентов и возможного негативного прогноза течения онкологического заболевания, чаще всего осуществляется путем переливания донорской эритроцитной массы. Этот метод позволяет достаточно быстро повысить концентрацию Hb и не требует больших материальных затрат. К его отрицательным сторонам относят риск трансфузионных реакций (групповая несовместимость, анафилаксия, цитратные реакции), возможность передачи инфекции (вирусы гепатита, иммунодефицита человека и др.), а также гемосидероз внутренних органов. В некоторых исследованиях было показано, что переливание эритроцитной массы донора оказывает иммунодепрессивное действие. Риск рецидива опухоли и инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу рака толстой кишки и получавших трансфузии донорской крови, был выше, чем у пациентов, не получавших таких трансфузий [20]. Важным недостатком коррекции Hb с помощью трансфузий эритроцитной массы является кратковременность эффекта. Без повторных, иногда множественных гемотрансфузий анемия быстро прогрессирует.

Патогенетическим методом коррекции анемии является введение ЭПО. Взаимодействие данного полипептида с рецепторами гемопоэтических клеток эритроидной направленности стимулирует их выживание (антиапоптотическое действие), пролиферацию и дифференцировку. В конечном итоге его назначение приводит к увеличению продукции эритроцитов костным мозгом [21]. Интенсивное исследование эффективности ЭПО при лечении анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями стало возможным в конце 80-х годов XX века после создания его рекомбинантных форм (эритропоэзстимулирующие полипептиды — ЭСП), идентичных человеческому цитокину.

Систематический анализ результатов многочисленных контролируемых исследований свидетельствует о том, что применение ЭСП у пациентов с онкологическими заболеваниями и анемией, получающих ХТ, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей, вызывает повышение концентрации Hb в 60–70 % случаев (уровень доказательности I) [22]. При этом применение ЭПО сопровождается двукратным уменьшением потребности в гемотрансфузиях и улучшением качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Были разработаны улучшенные лекарственные формы ЭСП, такие как дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, которые можно вводить значительно реже, чем рекомбинантные ЭПО альфа и бета. Применение дарбэпоэтина альфа в онкологии было особенно удобным, так как препарат можно назначать 1 раз в 3 нед, совмещая со стандартными схемами введения цитостатических препаратов [23]. В ходе ряда исследований были показаны эффективность и удобство такого лечения. В то же время широкое и бесконтрольное применение ЭСП в онкологии выявило целый ряд проблем. Первая из них — это повышение риска тромбозов. Метаанализ исследований по применению ЭСП в онкологии показал некоторый рост числа тромбозов (относительный риск (RR) — 1,57; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,35–2,06), но без увеличения частоты летальных тромбоэмболий [24]. Второй проблемой является теоретическая способность ЭСП негативно влиять на течение онкологического заболевания (стимуляция рецепторов ЭПО на опухолевых клетках, мобилизация эндотелиальных клеток для неоангиогенеза). К настоящему времени опубликованы данные 6 исследований, в которых были показаны уменьшение общей выживаемости и/или выживаемости без прогрессии опухоли у больных, получавших ЭСП [25, 26]. Эти данные послужили поводом для настороженного отношения к использованию ЭСП у пациентов с онкологическими заболеваниями, при этом ряд вопросов так и остался нерешенным. Существует большое число исследований, в которых не показано негативное или показано позитивное влияние ЭСП на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. Большинство «отрицательных» исследований имели методологические проблемы, в них включали пациентов без анемии, часть исследований были остановлены досрочно и при последующем анализе различия в выживаемости уже не выявлялись.

С целью оценки влияния ЭСП на выживаемость, а также выделения факторов неблагоприятного воздействия ЭСП было проведено несколько метаанализов [24, 27]. В метаанализе C.L. Bennett et al. [24], включившем данные о 13 611 больных из 51 исследования, было показано, что использование ЭСП сопровождается небольшим, но статистически значимым увеличением риска смерти (соотношение рисков

(HR, hazard ratio) — 1,10; 95 % ДИ 1,01–1,20; $p = 0,03$). При анализе по подгруппам наиболее высокий риск смерти имели больные, получавшие ЭСП в связи с опухоль-ассоциированной анемией без ХТ (HR — 1,29; 95 % ДИ 1,0–1,67; $p = 0,05$). У больных получавших одновременно с ЭСП противоопухолевую ХТ риск смерти был статистически незначимым. Таким образом, данные метаанализов полностью не исключали неблагоприятный эффект ЭСП на показатели выживаемости. В связи с этим, регуляторные органы США и Евросоюза (Food and Drug Administration — FDA и European Medicines Agency — EMEA) приняли решение о том, что назначение ЭСП пациентам, целью противоопухолевой терапии у которых является лечение, не показано (FDA, США) или может быть менее безопасно, чем трансфузии (EMEA), до получения однозначных данных, подтверждающих или опровергающих данные о снижении выживаемости. Для ответа на вопрос о безопасности использования терапии ЭСП было необходимо проведение объемных контролируемых исследований с использованием этой группы препаратов в рамках зарегистрированных показаний. В 2011 г. были опубликованы результаты 2 из подобных исследований. В первое исследование были включены 602 пациента с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, получавшие курсы ХТ R-СНОР с ЭСП (дарбэпоэтин альфа) или с плацебо [28]. При медиане наблюдения 44 мес у пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа, выживаемость без прогрессии опухоли была статистически значимо лучше (66 % против 58 %; HR — 0,77; 95 % ДИ 0,59–0,99; $p = 0,04$) при тенденции к увеличению общей выживаемости (HR — 0,81; 95 % ДИ 0,60–1,09; $p = 0,16$). Частота тромбозов была более высокой в группе пациентов, получавших ЭСП (13 % против 6 %).

Во втором исследовании 1234 пациентки с ранним раком молочной железы (РМЖ) получали вместе с адъювантной ХТ (ТАС, FEC) при снижении концентрации Hb дарбэпоэтин альфа 500 мкг 1 раз в 3 нед ($n = 616$) или заместительные гемотрансфузии ($n = 618$) [29]. Основной целью исследования было выявление влияния терапии ЭСП на концентрацию Hb, качество жизни пациенток и показатели выживаемости. Общая длительность исследования к моменту публикации превысила 7 лет. Трехлетняя выживаемость без прогрессии опухоли в группе пациенток, получавших дарбэпоэтин альфа, составила 89,2 %, а в группе сравнения — 87,6 % ($p = 0,97$). В группе пациенток, получавших дарбэпоэтин альфа, умерли 36 пациенток, а в группе сравнения — 37. Трехлетняя общая выживаемость составила 95,4 и 95,1 % соответственно. Ретроспективный анализ показал, что у женщин с гормононегативным РМЖ, имеющих самый плохой прогноз, применение дарбэпоэтина альфа сопровождалось статистически значимым улучшением бессобытийной выживаемости ($p = 0,05$), у женщин с гормонопозитивным РМЖ такого влияния не получено ($p = 0,6$).

Как и в первом исследовании, было отмечено позитивное влияние ЭСП на поддержание нормальной концентрации Hb. Частота анемии в процессе лечения была статистически значимо меньше в группе женщин, получавших дарбэпоэтин альфа ($p = 0,001$), однако влияния терапии ЭСП на качество жизни не выявлено. Частота побочных действий дарбэпоэтин альфа была сопоставима (25,4 % и 22,3 %) в обеих сравниваемых группах.

Оба этих недавно опубликованных исследования были проведены в группах пациентов с высокой вероятностью полного излечения и показали как минимум полное отсутствие негативного влияния терапии ЭСП на фоне применения цитостатических препаратов.

Клинические рекомендации по применению эритропоэзстимулирующих полипептидов и препаратов железа

Американское общество клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в своих рекомендациях 2010 г. отмечает, что несмотря на ограничения FDA, строгих доказательств вреда использования ЭСП у пациентов с курабельными опухолями нет, и эти препараты могут быть назначены, исходя из сопоставления возможной пользы и риска (тромботические осложнения) [30]. Полученные в течение последнего года данные еще больше свидетельствуют в пользу применения ЭСП для коррекции анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Тем не менее, вполне разумными можно считать предупреждения европейского и американского регуляторных органов (EMEA и FDA), рекомендующих использовать ЭСП в онкологии в минимальных дозах и ограниченный период времени — пока проводится ХТ с основной целью снижения потребности в заместительных гемотрансфузиях. Подобные рекомендации заставляют внимательнее присмотреться к опыту нефрологов в лечении анемии. Применяя ЭПО в значительно меньших дозах, чем в онкологии, нефрологам удастся получить гематологический ответ у 90 % пациентов (у 50–70 % пациентов с онкологическими заболеваниями) и практически отказаться от использования заместительных гемотрансфузий. Безусловно, патогенез развития анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями и заболеваниями почек не идентичен. У пациентов с онкологическими заболеваниями более глубоко затронуты механизмы продукции эритроцитов. В то же время некоторые варианты лечения анемии в нефрологии могут быть взяты на вооружение онкологами. Нефрологи значительно шире используют препараты железа в комбинации с ЭСП. Исторический опыт аналогичных комбинаций в онкологии был скорее отрицательным. Препараты железа для перорального приема были малоэффективны в качестве монотерапии (эффект был получен у около 5 % больных) и существенно не влияли на результативность применения ЭСП. Расшифровка механизмов

нарушения обмена железа при анемии злокачественных или воспалительных заболеваний вернула интерес к этой проблеме. Существуют 2 причины, которые позволяют рассчитывать на улучшение результатов применения ЭСП у пациентов с онкологическими заболеваниями при адекватном использовании препаратов железа. Первая из них заключается в том, что у части больных запасы железа ограничены, они быстро истощаются при активации эритропоэза. Вторая причина заключается в распространенности ФДЖ у пациентов с онкологическими заболеваниями. В последнем случае введение железа внутривенно, т. е. непосредственно в транспортной форме, и доставка его в органы эритропоэза позволили бы обойти «блокаду» макрофагов, вызываемую гепцидином.

Первые исследования в нефрологии, в которых применяли тактику коррекции ФДЖ путем внутривенного назначения препаратов железа, были успешными. Они показали значительное увеличение эффекта ЭПО при введении железа внутривенно в отличие от его назначения в пероральной форме. В 2004 г. были опубликованы результаты аналогичного исследования в онкологии [31]. В исследование были включены 157 пациентов с онкологическими заболеваниями и анемией и низким НТЖ (менее 19 %) на фоне лечения ЭПО в течение 6 нед. Внутривенно препараты железа получала 1/3 больных, перорально — 1/3 пациентов, а оставшаяся часть пациентов служила контрольной группой. Эффективность лечения пациентов, получавших препараты железа внутривенно, составила 68 %; пациентов, получавших препараты железа перорально, — 36 %; пациентов контрольной группы — около 25 %. В другое контролируемое исследование с большим сроком наблюдения были включены 187 больных различными гемобластозами немиелоидного характера и анемией, развившейся на фоне ХТ. Пациенты получали ЭПО и препараты железа внутривенно, перорально или плацебо. Критерием включения в исследование служили концентрация Нб менее 110 г/л и НТЖ менее 15 %. Лечение продолжалось 8 нед. Его эффективность у пациентов, получавших препараты железа внутривенно, составила 73 %; у пациентов, получавших препараты железа перорально, — 45 %; у пациентов, не получавших препараты железа, — 41 % [32]. Еще в одно исследование были включены 67 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями с концентрацией Нб 90–110 г/л. Больные получали ЭПО с сахаратом железа внутривенно или без него при условии, что по результатам трепанобиопсии запасы железа в костном мозге были сохранены [33]. Сахарат железа назначали в дозе 100 мг 1 раз в нед в течение 6 нед. Последующие 10 нед железо назначали 1 раз в 2 нед. Полный гематологический ответ был получен у 93 % больных, получавших препарат железа, и у 53 % больных, не получавших препарат железа. Следует отметить, что средняя доза ЭПО у пациентов, получавших препарат железа, была ниже на 25 %.

Интерес представляет тот факт, что в цитируемых исследованиях повышение эффективности ЭСП достигалось в том числе и у пациентов с высокой концентрацией ферритина в сыворотке крови. Чтобы понять роль добавления железа у пациентов без ФДЖ, больных с высокой концентрацией ферритина в сыворотке крови исключали в недавно проведенных исследованиях. Так, в исследование L. Bastit et al. [34] были включены 396 больных гемобластозами и анемией (Нб менее 105 г/л), получающих ХТ, при условии, что концентрация ферритина в сыворотке крови была более 100 нг/мл или НТЖ был более 15 %. Дарбэпоэтин альфа в дозе 500 мкг вводили каждые 3 нед, половина больных получала дополнительно сахарат железа внутривенно 1 раз в нед. В исследовании было получено статистически значимое увеличение частоты гематологического ответа и длительности сохранения целевой концентрации Нб у больных, получавших железо внутривенно. Также было продемонстрировано значительное уменьшение потребности в заместительных гемотрансфузиях у пациентов, получавших комбинированную терапию анемии (9 против 30 трансфузий). В сходное по идеологии исследование P. Pedrazzoli et al. [35] были включены 149 больных с различными солидными опухолями и анемией, получавших ХТ. Дарбэпоэтин альфа в дозе 150 мкг вводили еженедельно с сахаратом железа или без него. Как и в предыдущей работе в исследование не включали больных с абсолютным или функциональным дефицитом железа, т. е. с концентрацией ферритина в сыворотке крови менее 100 нг/мл и НТЖ менее 20 %. В этом исследовании также отмечено статистически значимое увеличение концентрации Нб у пациентов, получавших препарат железа внутривенно.

Среди вопросов, касающихся клинического применения внутривенных препаратов железа, сохраняются проблемы токсичности и долговременной безопасности. Известно, что некоторые из препаратов железа могут вызывать анафилактические реакции, иногда крайне тяжелые. В настоящее время в клинической практике используются 4 внутривенных препарата железа, но прямых сравнительных исследований их безопасности и эффективности не проводилось. В наибольшем по объему ретроспективном анализе данных литературы по применению внутривенных препаратов железа максимальное количество угрожающих жизни нежелательных явлений описано при использовании высокомолекулярного декстрана железа, несколько меньшее количество осложнений наблюдалось при применении низкомолекулярного декстрана железа, самое небольшое число нежелательных явлений было характерно для сахарата и глюконата железа [36]. Вопросы долговременной безопасности применения внутривенных препаратов железа у больных с онкологическими заболеваниями являются предметом дальнейших исследований.

1. Ludwig H., Van Bells S., Barret-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;40:2293–306.
2. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997 Jul;34(3 Suppl 2):13–9.
3. Teicher B.A., Holden S.A., al-Achi A. et al. Classification of antineoplastic treatments by their differential toxicity toward putative oxygenated and hypoxic tumor subpopulations *in vivo* in the FSaIIC murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1990;50:3339–44.
4. Beverly A., Teicher B.A., Dupuis N. et al. Antiangiogenic agents can increase tumor oxygenation and response to radiation therapy. *Radiation Oncology Investigations* 1994;2(Issue 6):269–76.
5. Huang, L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:7987–92.
6. Larcher F., Murillas R., Bolontrade M. et al. VEGF/VPF overexpression in skin of transgenic mice induces angiogenesis, vascular hyperpermeability and accelerated tumor development. *Oncogene* 1998;17(3):303–11.
7. Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214–21.
8. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616–34.
9. Dührsen U., Augener W., Zwingers T., Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 1987;67(2):235–9.
10. DeRienzo D.P., Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 1990;86:80–3.
11. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia *in vivo*. *FASEB J* 1989;3:1637–43.
12. Johnson J.Y., Waddelow T.A., Caro J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor *in vivo* preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989;74:130–8.
13. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–10.
14. Abboud S., Haile D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000;275:19906–12.
15. Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature* 2002;417:552–5.
16. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95(4):1650–9.
17. 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.
18. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689–92.
19. Smyth J., Boogaerts M., Ehmer B. (eds.). *Erythropoietin in cancer supportive treatment*. NY: Marcel Dekker Inc., 1996. Pp. 13–34.
20. Amato A., Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25(1):CD005033.
21. Nishii K., Suzuki Y., Minami N. et al. Successful treatment of aplastic anemia with G-CSF and high dose erythropoietin. *Leuk Lymphoma* 1998;30:211–4.
22. Agency for Healthcare Research and Quality, Guidelines 2006.
23. <http://www.aranesp.com/>.
24. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24.
25. Henke M., Laszig R., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–60.
26. Overgaard J., Hoff C., Sand Hansen H. et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 rand [abstract]. *Eur J Cancer Suppl.* 2007;5(6):7.
27. Bolhuis J., Schmidlin K., Brillant C. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532–42.
28. Delarue R., Haioun C., Coiffier B. et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl.);abstr. 9048.
29. Nitz U., Gluz O., Oberhoff C. et al. Reimer adjuvant chemotherapy with or without darbepoetin alfa in node-positive breast cancer: survival and quality of life analysis from the prospective randomized WSG ara plus trial. *San Antonio Breast Cancer symposium. Cancer Res* 2011;71(s24):PD07–63s.
30. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al.; American Society of Clinical Oncology – American Society of Hematology. Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4996–5010.
31. Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M. et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007;12:231–42.
32. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301–7.
33. Hedenus M., Birgegard G., Nasman P. et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007;21:627–32.
34. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1611–8.
35. Pedrazzoli P., Farris A., Del Prete S. et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol* 2008;26:1619–25.
36. Silverstein S.B., Rodgers G.M. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004;76(1):74–8.