

нагрузки) в образцах показало, что клинически значимый показатель ( $>3 \lg \times 10^5$  клеток) среди женщин с РШМ в Томской области составляет 78,69%. Среди жительниц республики Саха клинически значимая вирусная нагрузка наблюдается у 87,9% вирус-позитивных женщин, что достоверно превышает аналогичный показатель среди женщин с РШМ в ТО ( $p \leq 0,05$ ). Интересно отметить, что среди женской популяции исследуемых регионов выявляется тенденция к превалированию моноинфекции: в ТО этот вид инфицирования встречался в 62,29% случаев, в р. Саха – в 66,67%.

Выводы: Таким образом, были получены данные о региональных особенностях уровня инфицированности вирусом папилломы человека, информация о состоянии вирусной нагрузки, а также о распределении ВПЧ высокого онкогенного риска среди женщин р. Саха с диагнозом РШМ. Изучение эпидемиологических особенностей ВПЧ-инфекции в отдельных регионах позволит разработать программы скрининга, включающие в себя помимо кольпоскопического и цитологического обследования, тест на ДНК ВПЧ, что даст возможность получить существенный экономический эффект за счет оптимизации создания групп повышенного онкологического риска, выявления РШМ на ранних стадиях, снижения заболеваемости.

#### **НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ПРИ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

*А.В. Снеговой*

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Реферат. Проблема анемии у онкологических больных является актуальной и многогранной проблемой. В настоящее время одной из важных причин развития анемии в онкологии является дефицит железа. Абсолютная или функциональная нехватка железа приводит к снижению эффективности рекомбинантных форм эритропоэтина используемых в лечении анемии индуцированной химиотерапией. Результаты контролируемых исследований свидетельствуют о том, что у больных анемией, вызванной химиотерапией, внутривенные препараты железа по эффективности превосходят пероральные. Внутривенное введение препаратов железа считают методом выбора, если необходимо добиться быстрого восполнения дефицита железа и увеличения уровня гемоглобина, например, при анемии, вызванной химиотерапией, а также при наличии анорексии или тошноты/рвоты, которые не позволяют принимать препараты железа внутрь. Кроме того, внутривенное введение железа считают более эф-

фективным при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз. В связи с этим, американские и европейские рекомендации (NCCN, ESMO) по лечению анемии у онкологических больных поддерживают использование внутривенных форм железа [1, 2].

Анемия один из наиболее частых симптомов у онкологических больных. Частота тяжелой (Hb менее 80 г/дл) или умеренной степени (Hb 90-110 г/дл) анемии достигает 75% [3]. Учитывая полифакторный патогенез развития анемии ее лечение должно быть комплексным. В клинической практике с этой целью широко используется переливание эритроцитарной массы и введение рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина. Однако эти методы не всегда приводят к оптимальным результатам и, вероятно, одним из основных факторов, который препятствует повышению эффективности лечения анемии, является дефицит железа. По мнению М. Аарго с соавт. дефицит железа у онкологических больных составляет 30-60% [4]. Выделяют два типа дефицита железа: абсолютный и функциональный.

Абсолютный дефицит железа у онкологических больных может развиваться в результате самых разных причин: недостаточное поступление железа с пищей и его абсорбция в желудочно-кишечном тракте, повышение потребности в результате хирургического вмешательства или желудочно - кишечного кровотечения. Абсолютный дефицит железа подразделяется на три стадии: дефицит железа, железodefицитный эритропоэз и железodefицитная анемия.

Дефицит железа характеризуется сниженной концентрацией ферритина в сыворотке и железа в костном мозге. Уровень гемоглобина в пределах нормы. Клинически отмечается утомляемость, снижение физической работоспособности, изменения настроения и ухудшение когнитивной функции.

Железodefицитный эритропоэз развивается за счет дефицита железа доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина, что приводит к снижению эритропоэза. Отмечается снижение концентрации гемоглобина, увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, низкий уровень железа в сыворотке, повышение общей железозвязывающей способности сыворотки, низкое насыщение трансферрина железом.

При железodefицитной анемии отмечается низкий уровень железа в сыворотке, повышение общей железозвязывающей способности сыво-

ротки, очень низкие уровни насыщения трансферрина железом и снижение гемоглобина.

Функциональный дефицит железа возникает в результате возросших потребностей костного мозга в железе, после стимуляции эритропоэза рекомбинантными человеческими эритропоэтинами, несмотря на адекватное или даже повышенное общее содержание железа в депо. Характеристика функционального дефицита железа: нормальные или высокие уровни ферритина в сыворотке, насыщение трансферрина железом обычно менее 20%, увеличение пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низкие уровни среднего объема эритроцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Снижение доступности железа может быть связано с повышением синтеза гепсидина и цитокинов. Гепсидин является пептидным гормоном, продуцируемым печенью, и состоит из 25 аминокислот. Он был открыт в 2000 году и описан в работе Krause A., а свое название он получил благодаря работе T. Ganz (hepcidin "her-" печень, "-side" убивающий, за счет антибактериальных свойств) [5, 6]. Любые хронические заболевания, включая злокачественные, способствуют выработке противовоспалительных цитокинов (особенно IL-6), что приводит к синтезу гепсидина в печени. Прежде всего гепсидин обладает антибактериальными свойствами так как способен разрывать бактериальную мембрану, но при дальнейшем изучении его свойств было выяснено, что гепсидин играет важную роль в метаболизме железа (таблица 1). В результате этого, снижается доступность запасов железа в ретикулоэндотелиальной системе, уменьшается экспорт железа из энтероцитов в желудочно-кишечном тракте и в эритроциты включается меньше железа, несмотря на достаточный объем запасов железа.

Таблица 1  
Влияние гепсидина

Гепсидин вызывает:	деградацию ферропортина, главного экспортера железа из макрофагов
	препятствует повторному использованию железа из фагоцитированных эритроцитов
	уменьшает интестинальную абсорбцию железа

Применение рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина (рчЭПО) позволяет добиться гемопоэтического ответа в среднем через 4-8 недель у пациентов с анемией, возникшей на фоне химиотерапии. Основной при-

чиной потери эффективности рчЭПО может быть функциональный дефицит железа.

Для того чтобы избежать замедления эритропоэза применение рчЭПО должно назначаться в комбинации с препаратами железа [7-10].

Железо-углеводные комплексы железа для внутривенного введения. Все комплексы железа, используемые для внутривенного введения, являются коллоидами и содержат железо-(III)-оксигидрооксидное ядро, со структурой похожей на структуру ферритина, которое стабилизировано оболочкой. Однако размеры ядра и сами оболочки различаются. В качестве оболочек используют карбоксимальтозу, сахарозу, полимеры, глюконат, или декстраны. Для внутривенного введения в России применяют карбоксимальтозат железа (Феринжент), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Феррлецит) и декстран железа (КосмоФер). Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависит от их молекулярной массы, стабильности и состава. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки в первые 4 часа после приема препарата и железо не используется для эритропоэза. Хотя препараты декстрана железа обладают высокими молекулярной массой и стабильностью, их недостатком является повышенный риск аллергических реакций. Наиболее оптимальным балансом между молекулярной массой и иммуногенностью обладает железа карбоксимальтозат (Феринжент). Каждая молекула препарата состоит из полиядерного железа (III)-гидрооксидного центра и углеводной оболочки, которая окружает и стабилизирует этот центр. В результате хелатирования железа (III)-гидрооксида углеводной оболочки образуется макромолекулярная структура, похожая на ферритин: железо оказывается погруженным внутрь комплекса, что снижает вероятность развития токсических эффектов, за счет контролируемого системного высвобождения железа внутрь клеток. После внутривенного введения железа карбоксималь-

тозат (Феринжент) быстро захватывается костным мозгом, макрофагами печени и селезенки, в результате возрастают уровни насыщения трансферрина и концентрации ферритина в тканях, что приводит к быстрому увеличению концентрации гемоглобина. При применении карбоксимальтозата железа 1000 мг железа можно ввести внутривенно капельно в течение 15 минут, в то время как максимальная доза железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Причем в двух последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Введение большой дозы железа позволяет сократить необходимое число инфузий и затраты на лечение. Помимо удобства применения важными свойствами карбоксимальтозата железа являются низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным и физиологичным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином. Феринжент вводят внутривенно в виде болуса (максимальная доза 4 мл, или 200 мг железа, не более трех раз в неделю) или капельно (максимальная доза 20 мл, или 1000 мг железа, не чаще одного раза в неделю) без введения тест-дозы.

Результаты исследований. Возможности преодоления железodefицитного эритропоэза. Накопленный клинический опыт показывает, что применение внутривенных форм железа, эффективно используются для покрытия дефицита железа возникающего на фоне терапии рчЭПО.

В исследовании Auerbach с соавт., 157 больных с солидными опухолями и анемией индуцированной химиотерапией, получали терапию эпоэтином альфа 40,000 МЕ подкожно еженедельно. Пациенты с уровнем гемоглобина менее 105 г/л, ферритина  $\leq 450$  или  $\leq 675$  мг/л и степенью насыщения трансферрина (Tsats)  $\leq 19\%$ , рандомизировались на четыре группы: I) без применения препаратов железа, II) пероральный прием железа, III) внутривенное болюсное введение декстрана железа, IV) внутривенное капельное введение декстрана железа. Через 6 недель прирост гемоглобина в группах составил соответственно: I) 9 г/л, II) 15 г/л, III) 25 г/л, IV) 24 г/л. Средние уровни гемоглобина по группам: I) 105 г/л, II) 112 г/л, III) 122 г/л, IV) 119 г/л. Дополнительно оценивали частоту гематологического ответа – процент больных

которые достигли уровня гемоглобина  $\geq 120$  г/л или имевшие его увеличение более 20 г/л. Наиболее высокая частота гематологического ответа 68% отмечена в III и IV группе, 36% во II и 25% в I ( $p < 0,01$ ) [11].

В другом исследовании Henry с соавт., 187 пациентов с солидными опухолями и лекарственной анемией получали терапию эпоэтином альфа в дозе 40,000 МЕ 1 раз в неделю на протяжении 12 недель. Рандомизировано 129 больных на три группы:

I) без препаратов железа, I

I) пероральный прием сульфата железа,

III) внутривенное введение глюконата железа.

Через 8 недель уровень гемоглобина увеличился в III группе на 24 г/л, в группах I и II соответственно на 16 и 15 г/л. Гематологический ответ (увеличение уровня гемоглобина  $\geq 20$  г/л) соответственно группам составил: 41%, 45% и 73% ( $p = 0.029$  между группами I и III) [12].

Дизайн исследования T.Steinmentz предусматривал рандомизацию пациентов с анемией на фоне химиотерапии или дефицитом железа на две группы. Пациенты первой группы ( $n=347$ ) получали только карбоксимальтозат внутривенно, во второй ( $n=73$ ) карбоксимальтозат внутривенно плюс рчЭПО. Через 5 недель в обеих группах уровень гемоглобина увеличился до 11-12 г/дл, что подтвердило эффективность не только комбинированного лечения (рчЭПО+карбоксимальтозат), но и монотерапией карбоксимальтозатом железа [13].

В исследовании Bastit с соавт., 396 пациентов с гемобластомами и анемией на фоне химиотерапии (уровень гемоглобина  $< 110$  г/л, Tsats  $> 15\%$ , ферритина  $> 10$  мг/л) получали darbозпоэтин альфа в дозе 500 мкг 1 раз в 3 недели. Больные рандомизированы на две группы: 1) пациенты либо не получали препараты железа, либо принимали их перорально; 2) применяли сахарат железа. Частота гематологического ответа (процент больных достигших уровня гемоглобина  $\geq 120$  г/л или прирост гемоглобина  $\geq 20$  г/л) в первой группе составила 73%, во второй группе 86%. Результаты этого исследования также показали значимое уменьшение потребности в переливании крови 20% больным из первой группы и 9% пациентов из второй группы [14].

Интересными являются данные Hedenus et al., оценившее не только гемопоэтический ответ, но и количество израсходованного рчЭПО.

В результате проведенного исследования было показано, что в группе пациентов получающих внутривенные формы железа + рчЭПО, расход рекомбинантных форм человеческого эритропоэтина был примерно на 25% меньше, чем в группе пациентов не получавших препараты железа при использовании рчЭПО [15].

Объяснением более высокой эффективности внутривенных форм железа у онкологических больных может быть следующее, пероральное поступление железа и его экспорт из эритроцитов блокируется гепсидином. Железо вводимое внутримышечно накапливается в ретикулоэритроцитарной системе в виде гемосидерина и не может удовлетворить возросших в нем потребностей организма на фоне терапии рекомбинантными человеческими формами эритропоэтина. В связи с этим внутривенные формы железа рекомендованы международными экспертными комиссиями (NCCN, ESMO) [1,2].

Краткие рекомендации NCCN, ESMO.

1) ESMO – функциональным дефицитом железа считается уровень ферритина <100 ng/ml и степень насыщения трансферрина <20%,

2) NCCN – уровень ферритина  $\leq 800$  ng/ml и степень насыщения трансферрина <50%.

При наличии этих показателей терапия рчЭПО должна быть продолжена совместно с внутривенными препаратами железа.

3) ESMO – перед началом терапии рчЭПО необходимо мониторировать уровень железа, С-реактивного белка и степени насыщения трансферрина,

4) NCCN – после достижения кумулятивной дозы, повторное назначение препаратов железа возможно при снижении уровня MCV < 80 fl или наличии гипохромных эритроцитов в периферической крови,

5) NCCN – при уровне ферритина >1000 ng/ml или TSAT >50% вводить препараты железа не рекомендуется,

6) NCCN – требуется тест-доза при назначении декстрановых препаратов железа, а также для глюконата железа и сахарата при наличии у пациента множественной аллергии или аллергических реакций в анамнезе при использовании декстрановых препаратов железа,

7) NCCN – наибольшее число нежелательных явлений зарегистрировано для декстрановых препаратов с высокой молекулярной массой,

8) NCCN – пациенты с активной инфекцией не должны получать внутривенные препараты железа.

Заключение.

Результаты рандомизированных исследований показывают необходимость использования внутривенных форм железа совместно с рекомбинантными формами человеческого эритропоэтина при лечении анемии возникшей на фоне химиотерапии. Это послужило основанием для включения в международные рекомендации по применению рчЭПО у онкологических больных обязательного применения только внутривенных форм железа. На сегодняшний день в клинической практике появился инновационный препарат - железа карбоксималтозат (Феринжент), который обладает минимальным профилем токсичности, не требует введения тест-дозы, высокоэффективен и позволяет применять существующие рекомендации в рутинной клинической практике.

Однако необходим дальнейший поиск оптимальных доз и режимов применения внутривенных форм железа во время терапии рекомбинантными формами человеческого эритропоэтина.

Литература:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced Anemia. Version 1.2013 (R).www.NCCN.org.
2. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use // *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v244-v247, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq202.
3. 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. – P. 2293-2306.
4. Aapro M., Osterborg A., Gasco P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v.iron // *Ann. Oncol.* – 2012. doi:10.1093/annonc/mds112.
5. Krause A., Neitz S., Magert H. et al. LEAP-1, a novel highly disulde-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 480 (2000). – P. 147-150.
6. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7806-7810.
7. Mano M., Butzberger P., Reid A. et al. Current role of erythropoietin in the management of patients with hematological and solid malignancies // *Cancer Ther.* – 2005. – № 3A. – P. 41-56.
8. Glaspy J., Cavill L. Role of iron in optimizing response of anemic cancer to erythropoietin // *Oncology*. – 1999. – № 13. – P. 461-473.
9. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – № 17 (suppl. 5). – P. 19-23.
10. Cavill I., Auerbach M., Bailie G.R. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – № 22. – P. 731-737.

11. Auerbach M., Ballard H., Trout 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. – P. 1301-1307.
12. 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. – P. 231-242.
13. Steinmetz T., Tschechne B., Virgin G. Ferric Carboxymaltose for the Correction of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anaemia in Clinical Practice // *J. Support Cancer Care.* – 2010. – № 19. – P. 261.
14. 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. – P. 1611-1618.
15. 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. – P. 627-632.