

Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Н.А. Романенко¹, А.Э. Алборов^{1,2}, С.С. Бессмельцев¹, Е.Р. Шилова¹, С.В. Волошин¹, А.В. Четкин¹

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 191024 Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16;

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5

Контакты: Николай Александрович Романенко rom-nik@yandex.ru

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями влияет на качество жизни больного и нередко ограничивает своевременное проведение противоопухолевого лечения. В генезе анемии злокачественных новообразований наибольшую роль играют инфильтрация костного мозга опухолевыми элементами, супрессия гемопоэза цитокинами воспаления, развитие функционального дефицита железа, снижение чувствительности рецепторов к эритропоэтину и его синтеза. Оценивая механизмы развития анемии у данной категории больных, врач может своевременно назначить эффективную патогенетическую терапию. В статье подробно описаны методы патогенетической коррекции анемического синдрома с использованием препаратов парентерального железа, рекомбинантного эритропоэтина, показания к их назначению, эффективность у пациентов онкологического профиля, а также приведены возможные побочные эффекты и осложнения терапии. Изложены механизмы действия, фармакокинетика, особенности применения различных препаратов эритропоэтина. На основании результатов собственных исследований показана эффективность препаратов эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями: при неходжкинских лимфомах положительный ответ наблюдался в 77,3 % случаев, при множественной миеломе – в 61,8 %, при хроническом лимфолейкозе – в 60,9 %. Представлены факторы прогноза ответа на терапию эритропоэтином и приведены собственные данные их оценки у пациентов с миелодиспластическим синдромом (при уровне сывороточного эритропоэтина <500 мМЕ/мл положительный ответ констатирован у 35,6 % пациентов, при более высоких значениях ответа не получено) и лимфопролиферативными заболеваниями (при уровне эритропоэтина <130 мМЕ/мл положительный ответ отмечен у 80 % пациентов, при 130–499 мМЕ/мл – у 63,6 %, при ≥500 мМЕ/мл – у 25 %). В статье изложены принципы коррекции анемии с помощью трансфузий донорских эритроцитов и особенности их применения у пациентов онкологического профиля. Особое внимание уделено исследованию сатурации крови как одного из индикаторов, позволяющих оценить адекватность газотранспортной функции крови при трансфузиях эритроцитов. Приведен алгоритм коррекции анемии при злокачественных новообразованиях с использованием трансфузий эритроцитов и препаратов эритропоэтина. Показано, что у пациентов онкогематологического профиля при уровне гемоглобина 80 г/л в 32 % случаев констатирована низкая сатурация крови (<60 %). Это позволяет предположить наличие гипоксии тканей и дает основания к расширению показаний для переливаний эритроцитов.

Ключевые слова: анемия, злокачественное новообразование, лимфопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, препараты железа, рак, сатурация крови, трансфузия, цитокин, эритропоэтин

Для цитирования: Романенко Н.А., Алборов А.Э., Бессмельцев С.С. и др. Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2020;15(3):95–106.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-95-106



Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms

N.A. Romanenko¹, A.E. Alborov^{1,2}, S.S. Bessmeltsev¹, E.R. Shilova¹, S.V. Voloshin¹, A.V. Chechetkin¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology;

16 2nd Sovetskaya St., Saint-Petersburg 191024, Russia;

²City Clinical Oncological Center; 3/5 2nd Berezovaya alleya, Saint-Petersburg 197022, Russia

Anemia in patients with malignant neoplasms affects the quality of life of the patient and sometimes limits the timely implementation of anti-tumor treatment. In the pathogenesis of anemia of the malignant neoplasms the largest role play infiltration of the bone marrow by tumor cells, suppression of hematopoiesis by inflammation cytokines, development of functional iron deficiency, reduction of sensitivity of receptors to erythropoietin or its synthesis. The doctor can prescribe effective pathogenetic therapy after evaluating the mechanisms of anemia development in this category of patients. In the article are described in detail the methods of pathogenetic correction of anemic syndrome using parenteral iron preparations, recombinant erythropoietin, indications for their appointment, effectiveness in patients with cancer, as well as possible side effects and complications of therapy. The mechanisms of action, pharmacokinetics, and features of the use of different erythropoietin adents are described. It is shown the effectiveness of erythropoietin preparations in patients with lymphoproliferative disorders based on the results of our own study. A positive response was observed in 77.3 % of patients with non-Hodgkin's lymphomas, in 61.8 % – with multiple myeloma and 60.9 % with chronic lymphocytic leukemia. It is presented the prognostic factors for the response to erythropoietin therapy and showed own datum in patients with myelodysplastic syndrome (in case of the serum erythropoietin <500 mMU/ml a positive

response was found in 35.6 %, with higher level – no response) and with lymphoproliferative disorders (in case of erythropoietin was <130 mMU/ml, the positive response was 80 %, at 130–499 mMU/ml – 63.6 %, and at ≥ 500 mMU/ml – 25 %). In the article are described the principles of anemia correction using red blood cells transfusions and features of their use in patients with cancer. Special attention is paid to the study of blood saturation as one of the indicators that allow us to assess the adequacy of the gas transport function of blood during red blood cells transfusions. The algorithm for correcting anemia in malignant neoplasms using red blood cells transfusions and erythropoietin agents are presented. It is shown low blood saturation (<60 %) in 32 % hematological malignancies patients with a hemoglobin 8.0 g/dL. This datum suggests presence of tissue hypoxia and gives approval to expand the threshold for red blood cells transfusions.

Key words: anemia, lymphoproliferative disease, malignant neoplasms, myelodysplastic syndrome, iron agents, cancer, blood saturation, transfusion, cytokine, erythropoietin

For citation: Romanenko N.A., Alborov A.E., Bessmeltsev S.S. et al. Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):95–106. (In Russ.).

Введение

Среди многочисленных проявлений злокачественных новообразований (ЗНО) анемический синдром занимает одну из ключевых позиций, а иногда является ведущим синдромом онкологического процесса. Анемию различной степени тяжести диагностируют у 20–90 % больных, что зависит от нозологической формы опухоли, стадии заболевания, а также от проводимого лечения [1–8]. Важно подчеркнуть, что у онкологических пациентов поводом для обращения за медицинской помощью зачастую служит именно анемический синдром. Анемия может быть гипохромной (в том числе железодефицитной), нормохромной или гиперхромной. Симптоматика анемического синдрома и обнаружение сниженного уровня гемоглобина настораживают врача в отношении онкологической патологии и считаются основанием для комплексного обследования в целях выявления причины анемии. Наличие анемии при ЗНО нередко указывает на далеко зашедшую стадию заболевания и требует проведения противоопухолевого лечения [1, 5, 9, 10].

Анемический синдром характеризуется общей слабостью, снижением умственной активности, толерантности к физическим нагрузкам, психологической подавленностью, сердцебиением, болями в сердце, одышкой в покое и/или при повседневной физической активности, бледностью слизистых и кожных покровов, учащением приступов стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Вся совокупность симптомов анемии существенно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности, депрессии, дезадаптации в семейной и общественной жизни. Анемия, угрожающая жизни больного (тяжелой степени), может сопровождаться симптомами нарушения кровообращения, включая снижение системного артериального давления, повышение частоты сердечных сокращений и дыхания, нарушение сознания вплоть до гипоксической комы, что требует экстренной заместительной терапии в виде трансфузий эритроцитов [1, 11].

При принятии решения о том, какой вид корригирующей терапии необходим пациенту со ЗНО, важно учитывать причину развития анемии, выяснение которой у большей части больных позволит рацио-

нально подобрать эффективное патогенетическое лечение. Среди основных причин развития анемии у данной категории больных выделяют: замещение нормального гемопоэза опухолевыми клетками, особенно при гемобластозах; угнетение эритроидного ростка цитокинами воспаления с последующим угнетением продукции эндогенного эритропоэтина и/или снижением чувствительности рецепторов к эритропоэтину; повышение концентрации гепсидина, приводящее к развитию абсолютного или функционального дефицита железа; нарушение питания (дефицит железа, белков, витаминов); гемолиз эритроцитов; усиленное депонирование и разрушение клеток крови в селезенке; фиброз костной ткани; геморрагический синдром, а при назначении химиотерапии – усиление свободнорадикального окисления липидов [12–20]. Так, при хроническом абсолютном железодефиците или при возникновении анемии, обусловленной функциональным дефицитом железа, эффективными окажутся препараты железа, при дефиците витамина B_{12} – цианкобаламин, оксикобаламин. В то же время, если анемия развилась по причине аутоиммунного компонента, показано назначение кортикостероидных препаратов, внутривенных иммуноглобулинов [21]. При анемии хронического заболевания хороший эффект может быть получен от эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭПСП), прежде всего у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и солидными опухолями [1]. Важно подчеркнуть, что патогенез анемии у больных со ЗНО, как правило, носит комплексный характер и в нем могут принимать участие одновременно несколько факторов. Однако независимо от причины развития анемического синдрома больным с анемией, угрожающей жизни, имеющим низкие уровни гемоглобина (<40 – 45 г/л) и гематокрита (<13 – 15 %), а также при возникновении циркуляторных нарушений необходимы переливания донорских эритроцитов по жизненным показаниям [1, 22].

Препараты железа в коррекции анемии у онкологических пациентов

Решением проблемы терапии железодефицитной анемии у больных онкологического профиля является назначение им препаратов железа. Однако пероральное

применение препаратов железа у онкологических пациентов менее эффективно из-за особенностей патогенеза анемии опухолевого заболевания. Известно, что в развитии анемии при ЗНО под действием провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) происходит гиперэкспрессия гена гепсидина и последующее увеличение уровня одноименного гормона в крови. Этот гормон приводит к снижению содержания ферропортина (протеин-транспортера железа) в крови, нарушая транспорт железа из клеток (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) в плазму. Кроме этого, гепсидин принимает участие в защите от инфекционных агентов, которым для жизнедеятельности необходимы ионы железа. Соответственно, при воспалительных процессах, ЗНО с увеличением концентрации гепсидина нарушается кинетика железа и развивается абсолютный и/или функциональный его дефицит: нарушено всасывание ионов железа в энтероцитах и нарушен выход их из клеток-депо в кровотоки [14, 23–25]. Поэтому у такой категории больных патогенетически обосновано парентеральное введение препаратов железа.

Спектр внутривенных препаратов железа достаточно широк. В России используются космофер (гидроксид декстранового комплекса), феринжент (железа карбоксимальтозат), феррум лек (гидроксидполимальтозный комплекс железа), венофер (железа трехвалентный сахарозный комплекс), ферковен (железа сахарат), ликферр (железа трехвалентный гидроксид сахарозный). Их эффективность, как правило, сопоставима. Однако переносимость препаратов нередко различается, так как могут возникать побочные реакции во время инфузии или после введения. Более вероятно возникновение побочных эффектов при быстром введении препарата в вену или при назначении больших доз. Следует отметить, что для большинства внутривенных препаратов железа разовая доза не должна превышать 500 мг, лишь препарат железа карбоксимальтозата допустим при капельном введении в дозе 1000 мг.

При использовании препаратов железа для парентерального применения могут наблюдаться нежелательные явления со стороны нервной системы (головокружение, головная боль, потеря сознания, парестезии), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, сердцебиение, снижение артериального давления, коллаптоидные состояния, чувство жара, приливы крови к лицу, редко периферические отеки), органов дыхания (бронхоспазм, одышка), желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, нарушение вкуса, тошнота, рвота), кожных покровов (эритема, нарушение пигментации, зуд, повышение потливости), опорно-двигательного аппарата (артралгия, боль в спине, отек суставов, миалгия, боль в конечностях), иммунной системы (аллергические, анафилактикоидные реакции, включая отек лица или гортани). Возможны также нарушения общего характера в виде астении, боли и чувства тяжести

в груди, слабости, чувства недомогания, а также бледности, повышения температуры тела и озноба. При попадании препарата экстравазально у больного возможны местно боль и отек. Несмотря на то что в целом побочные явления могут регистрироваться часто (по данным К. Ikuta и соавт., нежелательные явления на введение препарата железа карбоксимальтозата наблюдались в 71,8 % случаев, а побочные реакции — в 48,7 %), частота серьезных нежелательных явлений крайне мала, а эффективность препарата довольно высокая [26]. Необходимо отметить, что своевременное назначение внутривенных препаратов железа позволяет пациентам избежать переливаний донорских эритроцитов и риск возникновения посттрансфузионных осложнений [27–32].

При решении вопроса о необходимости терапии внутривенными препаратами железа большое значение имеет правильная оценка ферростатуса онкологического больного для получения достаточной эффективности терапии и во избежание осложнения в виде перегрузки организма железом. Так, у пациентов со ЗНО уровень ферритина может быть в пределах нормальных значений, например 50–100 нг/мл или выше, в то время как в крови уровень сывороточного железа будет значительно снижен (<7 мкмоль/л). В этом случае повышение уровня ферритина обусловлено воспалением, а ферритин выступает не столько в роли белка-депо железа, сколько белка острой фазы воспаления. Данная ситуация дает основание предположить наличие у больного функционального дефицита, когда запасы железа в организме достаточны, но оно находится в депо (ферритин, клетки костного мозга, макрофаги, сидеробласты), и из-за снижения концентрации транспортного белка ферропортина нарушается выход железа в сыворотку. Поэтому в диагностике дефицита железа, в том числе функционального, могут помочь оценка гемограммы (в которой может выявляться снижение эритроцитарных индексов MCV (средний объем эритроцитов) и MCH (среднее содержание гемоглобина)), определение С-реактивного белка, общей железосвязывающей способности, сатурации трансферрина, а в сомнительных случаях помогает исследование содержания растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR, в норме концентрация рецепторов соответствует 2–5 нг/мл, при дефиците она повышается >5 нг/мл) как более надежного критерия, указывающего на наличие или отсутствие дефицита железа в организме [1, 31, 32]. Дифференциальная диагностика дефицита железа более детально изложена в ряде работ, а также представлена в виде алгоритма в протоколе коррекции анемии у онкологических больных (рис. 1) в рекомендациях Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) [33–35].

Терапевтическую дозу при истинном дефиците железа обычно рассчитывают в зависимости от уровня гемоглобина в крови по формуле:

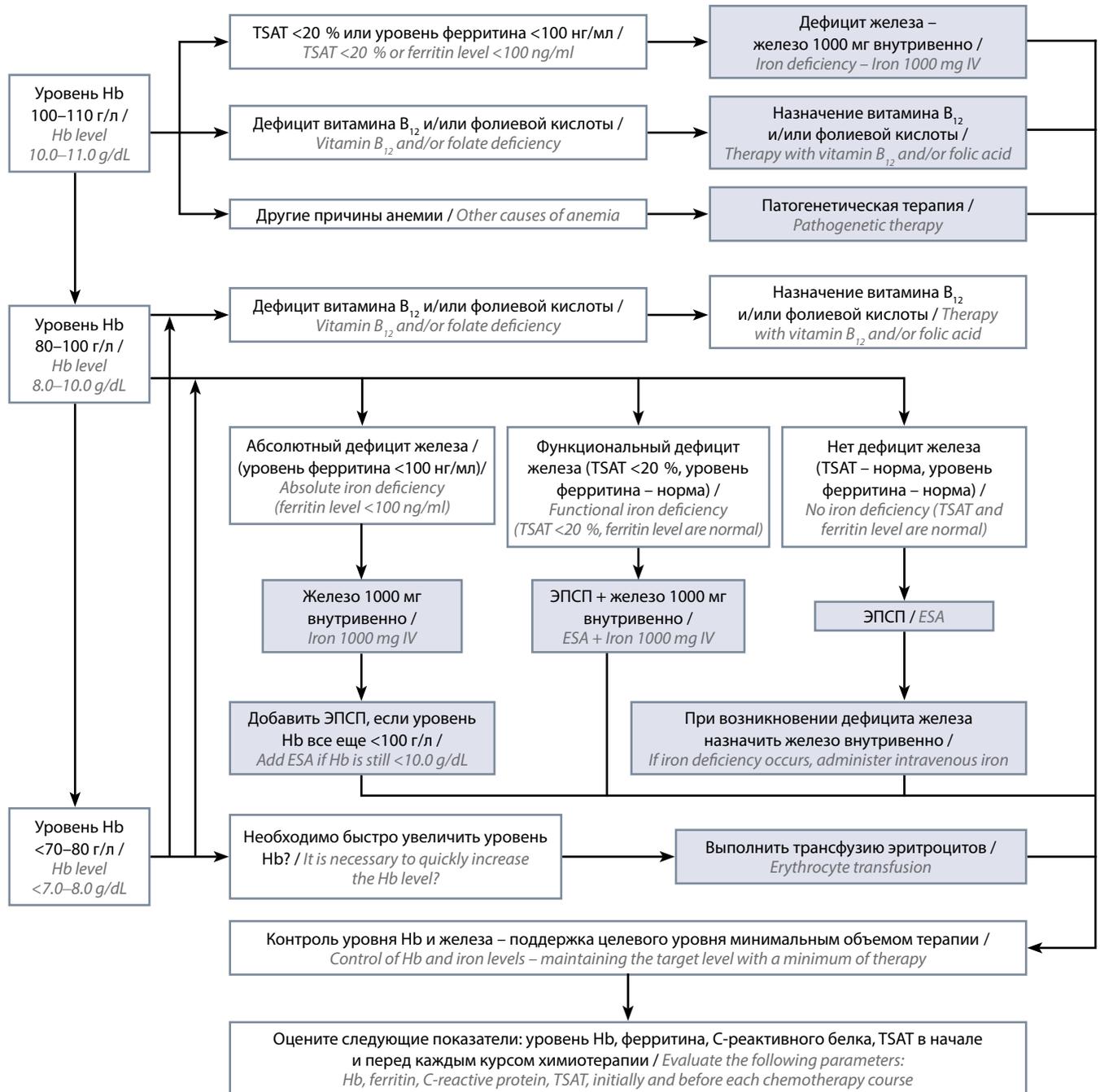


Рис. 1. Общий алгоритм коррекции анемии. Hb – гемоглобин; TSAT – насыщение трансферрина; ЭПСП – эритропоэзстимулирующие препараты
 Fig. 1. General algorithm for anemia correction. Hb – hemoglobin; TSAT – transferrin saturation; ESA – erythropoiesis-stimulating agents

$$\text{Доза парентерального железа (мг)} = M \times (150 - \text{Hb}_{\text{больного}}) \times 0,24 + 500,$$

где M – масса тела пациента; 150 – необходимый уровень гемоглобина, г/л; $\text{Hb}_{\text{больного}}$ – уровень фактического гемоглобина у данного пациента, г/л; 0,24 – коэффициент пересчета; 500 – средний запас железа, который должен быть у здорового взрослого человека, мг.

В клинической практике онкологическому пациенту с анемией при подозрении на функциональный дефицит или при наличии абсолютного дефицита железа оптимально назначать препарат парентерального

железа в виде внутривенной инфузии в дозе 200–500 мг не чаще 1 раза в неделю во избежание побочных эффектов (в суммарной дозе 1000 мг).

Коррекция анемии с помощью эритропоэзстимулирующих препаратов

У онкологических больных одной из причин анемии является низкая чувствительность эритропоэтиновых рецепторов к собственному эритропоэтину или недостаточная его продукция, что может быть обусловлено супрессивным эффектом цитокинов воспаления, действием химиопрепаратов [14, 36]. Поэтому

в качестве патогенетической терапии для ее коррекции применяются препараты рекомбинантного эритропоэтина. В основе механизма действия эритропоэтина лежат блокада апоптоза клеток эритрона, стимуляция эритроидного ростка с последующим увеличением пролиферации и скорости дифференцировки эритроидных элементов в зрелые эритроциты с выходом их в периферическую кровь [36–38]. В литературе встречаются данные, раскрывающие супрессорную активность эритропоэтина в отношении ФНО- α (который индуцирует продукцию эндотелина 1), благодаря чему уменьшается концентрация эндотелина 1 и тем самым увеличивается антиоксидантная активность клеток [39]. Этот гормон обладает также нейропротективным эффектом, что было продемонстрировано в экспериментах на крысах с ишемией спинного и головного мозга [40, 41]. Кроме этого, эритропоэтин оказывает кардиопротективный эффект за счет увеличения содержания гемоглобина и обеспечения адекватной оксигенации кардиомиоцитов с повышением фракции выброса желудочков, улучшения перфузии тканей сердца, приводя к сокращению площади ишемии и повреждению миокарда [37, 42, 43].

Данные эффекты позволяют применять ЭПСР в терапии анемического синдрома у пациентов онкологического профиля. Однако эффективность такой терапии во многом зависит от нозологической формы заболевания, исходного уровня эндогенного эритропоэтина, глубины поражения костного мозга (опухолевая инфильтрация), гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, например ФНО- α , а также наличия абсолютного или функционального дефицита железа [1, 18, 44, 45]. Из доступных в рутинной практике предикторов ответа на терапию эпоэтином является оценка исходного уровня сывороточного эритропоэтина [45]. Например, по полученным нами данным, у больных неходжкинскими лимфомами, множественной миеломой положительный ответ на эпоэтин достигал 80 %, если содержание эндогенного эритропоэтина не превышало 130 мМЕ/мл; при уровне эритропоэтина 130–499 мМЕ/мл ответ на терапию уже составлял 63,6 %. В то же время, если концентрация эндогенного эритропоэтина была выше 500 мМЕ/мл, положительный ответ наблюдался лишь у 25 % больных [46]. При миелодиспластическом синдроме у пациентов с содержанием эндогенного эритропоэтина <500 мМЕ/мл эффективность препаратов рекомбинантного эритропоэтина составила 35,6 %, а при уровне эритропоэтина в крови ≥ 500 мМЕ/мл положительного эритроцитарного ответа мы не наблюдали [47]. Аналогично рядом других авторов подтверждена важность определения сывороточного эритропоэтина как ценного предиктора ответа на эритропоэзстимулирующую терапию при миелодиспластическом синдроме [48]. Однако при назначении ЭПСР для лечения анемии у онкологических больных определение эндогенного эритропоэтина не требуется, в то время как

при миелодиспластическом синдроме определение исходного уровня эритропоэтина входит в рекомендации [34, 48].

Быстрый прирост ретикулоцитов на первые введения эпоэтина также может указывать на высокую вероятность положительного ответа на терапию рекомбинантным эритропоэтином [49]. Важным предиктором эффективности ЭПСР могут считаться достаточный уровень ферритина (должен составлять не менее 30 мкг/мл), адекватная сатурация трансферина (не менее 20 %). Однако, как показано D. Bell и соавт., оценка процентного содержания гипохромных эритроцитов не позволила продемонстрировать статистически значимой предсказывающей ценности [50]. Тем не менее перед назначением препаратов эритропоэтина ферростатус больного должен быть оценен и при необходимости скорректирован препаратами железа. Проводились исследования и по целесообразности определения содержания гепсидина в крови как основного гормона-регулятора железа в организме для установления его предсказательной эффективности в отношении эритропоэзстимулирующей терапии. Как было показано рядом авторов, при содержании его в сыворотке крови менее 13 нмоль/л положительный ответ на терапию ЭПСР наблюдался у 77 % онкологических пациентов [51]. Еще один эффективный предиктор положительного ответа на терапию эпоэтином – исходный уровень ФНО- α . Низкое его содержание позволяет добиться положительного ответа у 90 % пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями [1, 44, 52]. Однако недостатком исследования ФНО- α и гепсидина является сложность их применения в рутинной практике.

Используется большое разнообразие препаратов рекомбинантного эритропоэтина, таких как эпоэтин альфа (эпрекс, эральфон, эпокрин), эпоэтин бета (рекормон), эпоэтин тета (эпоратио), эпоэтин зета (эпосан), дарбэпоэтин альфа (аранесп), эпоэтин бета 2-го поколения (мирцера) и др. Эффективность этих препаратов сопоставима и, по данным различных исследований, значимо не различается [1, 53, 54]. Схожи и их побочные эффекты и осложнения. Важным отличием препаратов, стимулирующих эритропоэз, является период полувыведения ($T_{1/2}$), следовательно, и частота введений. Например, при подкожном введении эпоэтина альфа, эпоэтина бета или эпоэтина тета $T_{1/2}$ составляет 18–24 ч. Эпоэтин альфа и эпоэтина тета назначают по 10 000 МЕ (150 МЕ/кг массы тела) 3 раза в неделю или по 40 000 МЕ 1 раз в неделю, а эпоэтин бета – по 30 000 МЕ в неделю. В то же время у дарбэпоэтина альфа $T_{1/2}$ составляет 73 ч, поэтому при подкожной инъекции его назначают по 150 мкг (2,25 мкг/кг) 1 раз в неделю или по 500 мкг (6,75 мкг/кг) 1 раз в 3 нед, что более удобно для применения [34, 53].

Показанием для назначения ЭПСР у пациентов со ЗНО является анемия, индуцированная противоопухолевой терапией (химиопрепаратами, таргетными

средствами, лучевой терапией), но не прогрессией опухоли. Важно подчеркнуть, что нет рекомендаций по лечению анемии, обусловленной лишь проявлением основного опухолевого процесса, с помощью препаратов эритропоэтина [34, 47, 54]. Придерживаться рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO)/Американского общества по артериальной гипертензии (ASH) по применению эритропоэстимулирующих агентов необходимо строго в связи с тем, что эритропоэтин – высокоактивный препарат, который может стимулировать не только эритроидный росток, но и пролиферацию опухолевых клеток. Кроме этого, у пациентов с активным ЗНО повышен риск тромбообразования, а назначение эритропоэтина может спровоцировать тромбоз [37, 55]. В работе M. Henke и соавт. на когорте пациентов с диагнозом рака головы или шеи, получавших в качестве основного лечения лучевую терапию, констатировали снижение показателей общей выживаемости в группе больных, которым назначались ЭПСП [56]. Аналогично и J.R. Wright и соавт. выявили снижение общей выживаемости у больных раком легкого, получавших терапию эпоэтином альфа для коррекции анемии, по сравнению с таковой у пациентов, получавших плацебо [57]. D.L. Hershman и соавт. на основании ретроспективного анализа, включившего данные 14 318 пациентов с различными ЗНО (солидные опухоли и лимфопролиферативные заболевания), показали, что число венозных тромбозов встречалось чаще у больных, получавших ЭПСП (14,3 % против 9,8 %) [58]. Подтверждения об увеличении частоты тромбозов в 1,5 раза на фоне терапии эпоэтином у онкологических пациентов с анемией при сравнении с группой плацебо были получены J. Bohlius и соавт., что свидетельствует о неоднозначности назначения препаратов эритропоэтина [59, 60].

В противовес вышесказанному в работе A.A. Khogana и соавт., основанной на ретроспективном анализе данных более 504 тыс. пациентов, показано, что при коррекции анемии у пациентов со ЗНО посредством переливаний эритроцитов частота эпизодов венозных тромбозов была в 2 раза выше (с 3,7 до 7,2 %), артериальных – в 1,7 раза (с 3,0 до 5,2 %) по сравнению с пациентами, которым трансфузию эритроцитов не назначали [61]. Позже A. Douros и соавт. в ходе анализа медицинских карт онкологических пациентов ($n = 69\,888$), получавших переливания донорских эритроцитов и эпоэтина, выявили, что частота венозных тромбозов составляла 4,7 % ($n = 3316$), из них 9,5 % случаев закончились летальным исходом в пределах первых 30 дней, а 21,1 % – спустя 90 дней [55]. Авторы показали, что риск тромбозов при назначении эпоэтина был значительно ниже (1,31; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,65), чем при использовании трансфузий (2,33; 95 % ДИ 2,03–2,66) или одновременно трансфузий эритроцитов и препаратов рекомбинантного эритропоэтина (2,24; 95 % ДИ 1,34–3,77). Авторами также определены факторы риска тромбозов

в категории онкологических больных, получающих препараты рекомбинантного эритропоэтина: наличие в анамнезе тромбозов, избыточная масса тела, наличие метастазов, предшествующие хирургические вмешательства, а также проводимая терапия с использованием иммуносупрессивных, гормональных препаратов, химиотерапии, что очень важно учитывать врачу [55].

Тем не менее, несмотря на все перечисленные факторы риска, в основе уменьшения тромбоэмболизма остается снижение порога целевого гемоглобина, который не должен превышать 120 г/л, представленного в рекомендациях Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA) и клинических рекомендациях ASCO/ASH [47, 53, 62, 63]. Более того, у пациентов с вероятностью излечения ЭПСП должны использоваться с осторожностью при наличии анемии с содержанием гемоглобина <100 г/л, причинным фактором которой была противоопухолевая химиотерапия. Основной же целью применения рекомбинантного эритропоэтина может рассматриваться повышение уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или предотвращение дальнейшего снижения его уровня [34, 47, 53, 63].

По нашим данным, повышение уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л или достижение содержания гемоглобина 120 г/л при лимфопролиферативных заболеваниях констатировано в целом у 64,5 % больных, получавших ЭПСП. При этом лучше результаты отмечались у пациентов с индолентными формами неходжкинских лимфом (77,3 %), несколько хуже – у больных множественной миеломой (61,8 %) и хроническим лимфолейкозом (60,9 %) [1].

Понимание механизма развития анемии и адекватная патогенетическая лекарственная терапия, включающая ЭПСП, препараты парентерального железа, позволяют достичь положительного эффекта у 60–80 % онкологических больных. В то же время с учетом того факта, что в патогенезе анемии большую роль играют цитокины воспаления, интересным направлением в повышении результативности патогенетической терапии может оказаться применение лекарственных средств с антицитокиновой активностью, особенно у лиц с резистентностью к эритропоэтинам и препаратам железа. Например, при гиперэкспрессии интерлейкина 6, как было показано на когорте пациентов с болезнью Кастельмана, использование моноклонального антитела к рецептору интерлейкина 6 (тоцилизумаб) привело к снижению уровня гепсидина в плазме крови и последующему восстановлению содержания сывороточного железа, эритроцитных индексов и уровня гемоглобина [25, 64]. Перспективным направлением в патогенетической терапии анемического синдрома может оказаться применение такого цитокина, как интерлейкин 2. Его роль заключена в регуляции эритропоэза через Т (Treg) клетки, так как известно, что снижение или его отсутствие ведет к повышению продукции интерферона γ с последующей супрессией

экспрессии *klf1*, приводящей к блоку ранней дифференцировки эритрона [17].

Заместительная компонентная терапия анемии у онкологических больных

Несмотря на высокую эффективность патогенетических методов коррекции анемии, не теряет актуальности и заместительная терапия с использованием донорских эритроцитов, для которой в рутинной практике альтернативы медикаментозным средствам пока не разработано, особенно когда речь идет об экстренных случаях с необходимостью коррекции анемии, угрожающей жизни больного. Кроме этого, гемоконцентратная терапия играет важную роль при неэффективности лечения прогрессирующей анемии с помощью терапевтических методов, что наблюдается у 20–40 % пациентов с анемией. Причинами резистентности могут быть прогрессирование ЗНО с выраженной активацией иммунной системы и гиперпродукции цитокинов воспаления, приводящих к супрессии эритропоэза, инфильтрацией опухолевыми клетками костного мозга и замещением ими нормального гемопоэза, которое имеет место при гемобластозах и метастазировании рака в плоские кости, а также с геморрагическим синдромом, гемолизом эритроцитов. У таких пациентов основным методом коррекции может быть трансфузия эритроцитосодержащих компонентов крови [1].

Показанием для трансфузии эритроцитов служит анемия с уровнем гемоглобина <70–80 г/л, гематокрита – <25 % [65, 66]. Однако у пациентов пожилого возраста с сопутствующей сердечной, легочной недостаточностью показания для переливаний эритроцитов целесообразно расширять. Повышается и порог уровня гемоглобина, которого необходимо достигать у па-

циентов с анемией, имеющей тенденцию к прогрессированию, или с сохраняющимся геморрагическим синдромом, например при тромбоцитопении. Для обоснования расширения показаний для трансфузий («либеральная» тактика) большую помощь клиницисту может оказать оценка газотранспортной функции крови – исследование сатурации венозной крови, полученной из периферической или центральной вены (из центрального венозного катетера). Обычно у пациента в стабильном состоянии без признаков анемического синдрома или при наличии легкой или средней степени тяжести анемии содержание (сатурация) кислорода (SvO_2) в венозной крови >60 %, а в центральной вене – >70 % [67, 68]. Сатурация венозной крови <60 % может свидетельствовать о повышенной экстракции кислорода тканями, что дает основание предположить наличие гипоксии на уровне микроциркуляторного русла. Следовательно, пациенту с анемией и низкой сатурацией крови, несмотря на имеющиеся у него или достигнутые в ходе переливаний донорских эритроцитов уровни гемоглобина >80 г/л и гематокрита >25 %, может быть назначена трансфузия эритроцитосодержащего компонента крови ввиду сохраняющейся гипоксии периферических тканей. Важно отметить, что низкое SvO_2 в крови может быть связано с возрастом больного (старше 65 лет), неблагоприятным коморбидным фоном (сопутствующая сердечная или легочная недостаточность), проводимой противоопухолевой терапией [22, 68]. Поэтому больным, у которых выявлена низкая сатурация венозной крови (<60 %), необходимо продолжить переливания эритроцитов, увеличив порог уровня гемоглобина до 100 г/л. Для удобства работы врача-клинициста нами был разработан алгоритм коррекции анемии (рис. 2).

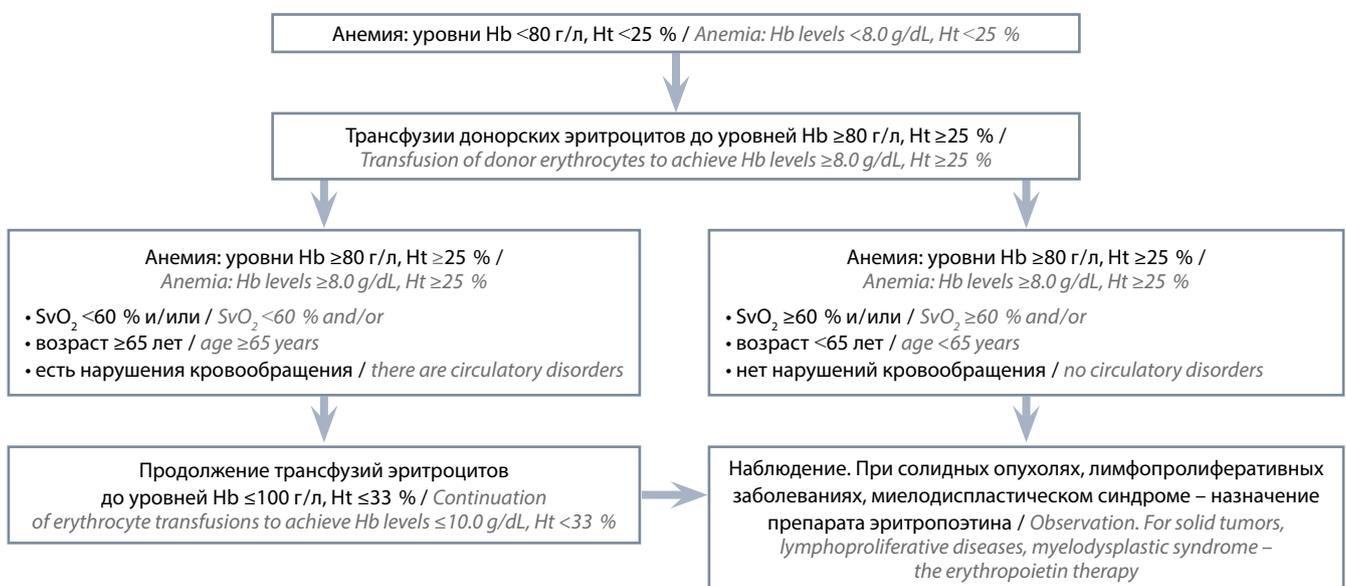


Рис. 2. Алгоритм коррекции анемии при онкологических и гематологических заболеваниях (адаптировано из [1] с разрешения авторов). Hb – гемоглобин; Ht – гематокрит; SvO_2 – содержание кислорода

Fig. 2. Algorithm for anemia correction in oncological and hematological diseases (adapted from [1] with permission of the authors). Hb – hemoglobin; Ht – hematocrit; SvO_2 – oxygen content

В Российском научно-исследовательском институте гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России нами проведена апробация данного алгоритма. Для этого выполнено сравнительное исследование 2 групп: 1-я ($n = 28$) – пациенты с онкогематологическими заболеваниями с хронической анемией (медиана возраста 65 (23–80) лет; 53,6 % пациентов старше 65 лет); 2-я (группа сравнения) ($n = 12$) – больные травматического генеза с постгеморрагической (острой) анемией (медиана возраста 36 (25–43) лет).

Исходно уровни гемоглобина и гематокрита были сопоставимы (см. таблицу). Для коррекции анемии в обеих группах потребовалось переливание от 1 до 6 единиц ($Me = 2$) донорских эритроцитов. Содержание гемоглобина и гематокрита в 1-й и 2-й группах больных было сопоставимым. Однако, если у пациентов с острой анемией была достигнута сатурация кислорода в крови в более чем 60 % всех случаев, то у пациентов онкогематологического профиля с хронической анемией – лишь в 68 %, несмотря на то что у всех больных уровень гемоглобина превышал 80 г/л, а гематокрита – >25 %. Это дает повод предположить, что у 32 % пациентов сохраняется гипоксия периферических тканей.

Более того, у этих больных выявлялись жалобы на слабость, снижение работоспособности, головокружение, одышку при обычной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, что указывало на сохраняющуюся гипоксию тканей. Поэтому пожилым пациентам и больным со сниженной сатурацией крови ($SvO_2 < 60\%$) расширяли пороговый уровень гемоглобина до 100 г/л, тем самым улучшая транспорт кислорода к тканям.

Тем не менее с учетом того, что качество жизни онкологических больных нередко страдает и при компенсированной анемии, пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, солидными опухолями, особенно на фоне проведения химиотерапии, может быть дополнительно назначена эритропоэзстимулирующая терапия, а при необходимости – препараты железа.

Важно подчеркнуть, что хотя трансфузии эритроцитов имеют положительный (корректирующий) эффект, позволяющий в короткий срок компенсировать анемию у тяжелобольных, их назначение может сопровождаться развитием непосредственных и отделенных иммунных и неиммунных реакций и осложнений [1, 65, 66]. Однако в связи с использованием типированных по фенотипу (сС, еЕ), системе Kell и другим групповым антигенам эритроцитов (требования Правил клинического использования донорской крови и/или ее компонентов) частота гемолитических осложнений в настоящее время сведена к минимуму [66]. Благодаря применению эффективных эритроцитосодержащих компонентов (фильтрованных, облученных, размороженных и отмытых эритроцитов), примесь

Изменение содержания гемоглобина, гематокрита и насыщения кислородом крови у пациентов с анемией в процессе переливаний донорских эритроцитов

Changes in hemoglobin level, hematocrit and blood oxygen saturation in patients with anemia during transfusion of donor erythrocytes

Показатель Parameter	Исходно, M ± SE (95 % ДИ) Initially, M ± SE (95 % CI)	После трансфузии эритроцитов, M ± SE (95 % ДИ) After erythrocyte transfusion, M ± SE (95 % CI)	P
1-я группа 1 st group			
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	64,1 ± 2,7 (58,6–69,7)	90,2 ± 1,7 (86,7–93,6)	<0,001
Уровень гематокрита, % Hematocrit level, %	20,1 ± 0,8 (18,1–21,1)	28,9 ± 0,7 (27,5–30,4)	<0,001
Сатурация венозной крови SvO ₂ , % Venous blood saturation SvO ₂ , %	42,0 ± 3,3 (35,1–48,8)	57,6 ± 4,1 (49,2–65,9)	<0,01
2-я группа 2 nd group			
Уровень гемоглобина, г/л Hemoglobin level, g/L	65,9 ± 3,0 (59,3–72,5)	88,3 ± 3,2 (81,2–95,3)	<0,001
Уровень гематокрита, % Hematocrit level, %	19,6 ± 0,9 (17,6–21,7)	26,7 ± 1,4 (23,7–29,8)	<0,001
Сатурация венозной крови SvO ₂ , % Venous blood saturation SvO ₂ , %	51,3 ± 1,9 (43,1–59,5)	69,0 ± 1,3 (66,1–71,9)	<0,001

Примечание. M ± SE – среднее значение ± стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал.

Note. M ± SE – mean ± standard error; CI – confidence interval.

плазмы и содержание остаточных лейкоцитов, тромбоцитов в которых крайне низкие, пирогенные реакции, реакция «трансплантат против хозяина», иммунные реакции практически не встречаются. Благодаря широкому внедрению высокотехнологичных методов выявления маркеров инфекций (гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека и др.) с использованием иммуноферментного анализа, NAT-тестирования методом полимеразной цепной реакции и амплификации опосредованной транскрипции (transcription-mediated amplification, TMA), а также благодаря кадровым донорам (расширению безвозмездного донорства) существенно снижен риск передачи трансмиссивных инфекций [69, 70].

Больные онкологического и гематологического профиля нередко нуждаются в повторных переливаниях

эритроцитсодержащих компонентов крови в процессе жизни (им может быть перелито более 40–80 доз эритроцитов), что может приводить к перегрузке организма железом. При этом механизма выведения избытка железа в организме не существует, за исключением физиологических выделений со слущиванием эпидермиса кожи, эпителия слизистых оболочек, кровопотери при менструациях у женщин фертильного возраста. В основе отрицательного эффекта высокого содержания агрессивных форм железа лежит инициация процессов свободнорадикального окисления, приводящая к повреждению фосфолипидов клеточных мембран с последующим нарушением функции внутренних органов. В частности, могут быть такие осложнения, как сахарный диабет (высокое содержание железа оказывает отрицательное влияние на поджелудочную железу), цитопении (развитие костномозговой недостаточности), фиброз, цирроз печени с последующей недостаточностью ее функции (влияние на гепатоциты), кардиомиопатия с развитием сердечной недостаточности (поражение кардиомиоцитов), в педиатрической практике – задержка роста, созревания (поражение гипофиза, половых желез) [71].

Перегрузка организма железом является актуальной проблемой у больных, преимущественно с миелодиспластическим синдромом, первичным миелофиброзом, апластической анемией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, талассемией. Однако пациенты с неходжкинскими лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой также могут получать многократные переливания эритроцитарной массы и, следовательно, они подвергаются риску перегрузки организма железом [71, 72]. Заподозрить и выявить таких больных позволяют данные анамнеза о ранее проводимых трансфузиях эритроцитов (>20 единиц), исследование концентрации ферритина в крови (>2000 нг/мл), определение насыщения трансферрина, изучение пунктата костного мозга при специфической окраске (по Перлсу), результаты взвешенной магнитно-резонансной томографии

печени и сердца. Определение избытка железа в организме на доклинической стадии и назначение терапии хелаторами железа позволяют предупредить развитие гемосидероза внутренних органов [1, 71].

Заключение

Несмотря на хорошие результаты, получаемые в ходе комплексной терапии онкологических пациентов, включающей таргетные препараты, химиотерапию и оперативное лечение, позволяющих нередко достигать стойкой ремиссии, а в некоторых случаях и излечения заболевания, проблема анемии у этой категории больных не теряет актуальности. Правильное понимание механизмов развития анемии у конкретного пациента и своевременное назначение ему адекватной патогенетической терапии позволяют достичь положительного эффекта у 60–80 % больных. В качестве патогенетической терапии анемического синдрома в онкологической практике широко используются препараты эритропоэтина, внутривенного железа, а также витамин В₁₂, фолиевая кислота при их дефиците. Назначение патогенетической терапии у части больных позволяет сократить в 1,5–2 раза объем трансфузий донорских эритроцитов и улучшить качество жизни пациентов, не снижая эффективности химио- или таргетной терапии [1]. В то же время с учетом того, что в патогенезе анемии большую роль играют цитокины воспаления, перспективным направлением в повышении результативности патогенетической терапии может оказаться применение антицитокиновых препаратов у лиц, резистентных к эритропоэтинам и препаратам железа [17, 25, 64]. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность патогенетических методов коррекции анемии, сохраняет важную роль заместительная терапия с использованием донорских эритроцитов, для которой в рутинной практике коррекции с помощью лекарственных препаратов альтернативы нет, особенно при угрожающей жизни анемии, а также при неэффективности терапевтических методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: руководство для врачей. М.: СИМК, 2017. 228 с. [Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in tumor diseases of the blood system. Moscow: SIMK, 2017. 228 p. [Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in neoplastic blood system diseases: Physicians Guide. Moscow: SIMK, 2017. 228 p. (In Russ.)].
2. Baumeister P., Canis M., Reiter M. Preoperative anemia and perioperative blood transfusion in head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One 2018;13(10):0205712. DOI: 10.1371/journal.pone.0205712.
3. Baumeister P., Rauch J., Jacobi C. et al. Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. Head Neck 2017;39(1):7–16. DOI: 10.1002/hed.24528.
4. Birgegard G., Samuelsson J., Ahlstrand E. et al. Inflammatory functional iron deficiency common in myelofibrosis, contributes to anaemia and impairs quality of life. From the Nordic MPN study group. Eur J Haematol 2019;102(3):235–40. DOI: 10.1111/ejh.13198.
5. Ceanga A.I., Ceanga M., Eveslage M. et al. Preoperative anemia and extensive transfusion during stay-in-hospital are critical for patient's mortality: a retrospective multicenter cohort study of oncological patients undergoing radical cystectomy. Transfus Apher Sci 2018;57(6):739–45. DOI: 10.1016/j.transci.2018.08.003.
6. Liu X., Qiu H., Huang Y. et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. Cancer Med 2018;7(2):360–9. DOI: 10.1002/cam4.1309.

7. Romanenko N., Potikhonova N., Chechetkin A. et al. Frequency of anemia in lymphoproliferative disorders patients during antitumor therapy. "Hemasphere", The Abstract Book of the 23th Congress of the European Hematology Association (EHA-23). Stockholm, 2018;2(s1): 1109–1110.(PB2532).
8. Yasmeen T., Ali J., Khan K., Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. Pak J Med Sci 2019;35(1):61–5. DOI: 10.12669/pjms.35.1.91.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под рук. проф. И.В. Поддубной и проф. В.Г. Савченко. М.: Буки Веди, 2016. 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: prof. I.V. Poddubnaya and prof. V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi, 2016. 324 p. (In Russ.)].
10. Danan D., Smolkin M.E., Várhegyi N.E. et al. Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. Laryngoscope 2015;125(1):86–91. DOI: 10.1002/lary.24847.
11. Romanenko N., Bessmeltsev S., Romanenko A. et al. Quality of life in anemic patients with hematological malignancies. Haematologica 2017;102(s1):843.
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2014;22(2):134–43. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor to hypoxia adaptation. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2014;22(2):134–43. (In Russ.)].
13. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфо-пролиферативными заболеваниями. Сибирский научный медицинский журнал 2013;33(1):54–60. [Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Obgolts Yu.N. et al. Pathogenesis and modern therapy of anemia in elderly patients with lymphoproliferative diseases. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal 2013;33(1):54–60. (In Russ.)].
14. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля. Казанский медицинский журнал 2019;100(6):950–7. DOI: 10.17816/KMJ2019-950. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2019;100(6):950–7. (In Russ.)].
15. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. The inhibitory effect of the proinflammatory cytokine TNFalpha on erythroid differentiation involves erythroid transcription factor modulation. Int J Oncol 2009;34(3):853–60. DOI: 10.3892/ijo_00000212.
16. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 down-regulation and GATA-2 upregulation. Biochem Pharmacol 2008;76(10):1229–39. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.08.025.
17. Chopra M., Langenhorst D., Beilhack A. et al. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. Eur J Immunol 2015;45(12): 3362–74. DOI: 10.1002/eji.201545596.
18. Romanenko N.A., Rozanova O.E., Glazanova T.V., Abdulkadyrov K.M. Role of cytokines in resistance to erythropoiesis stimulating agents treatment of anaemia in patients with lymphoproliferative disorders. Haematologica 2012;97(s1):550–1.
19. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor-alpha. Acta Haematol 2009;121(4):187–95. DOI: 10.1159/000220331.
20. Wang T., Tu M.F., Zhu J. The role of cytokines in lymphoma with anemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2013;21(2):392–5. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.02.027.
21. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Четчин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения. Казанский медицинский журнал 2017;98(5):775–83. DOI: 10.17750/KMJ2017-775. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V. Correction of patients' immune status with human intravenous immunoglobulin. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal 2017;98(5):775–83. (In Russ.)].
22. Романенко Н.А., Четчин А.В., Жигулева Л.Ю. и др. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология 2018;11(3): 265–72. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-272. [Romanenko N.A., Chechetkin A.V., Zhiguleva L.Yu. et al. Correction of anemia and evaluation of efficacy of red blood cell transfusion in patients with oncohematological diseases. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2018;11(3):265–72. (In Russ.)].
23. Kim A., Rivera S., Shprung D. et al. Mouse models of anemia of cancer. PLoS One 2014;9(3):93283. DOI: 10.1371/journal.pone.0093283.
24. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004;113(9):1271–6. DOI: 10.1172/JCI20945.
25. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H. et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood 2010;116(18):3627–34. DOI: 10.1182/blood-2010-03-271791.
26. Ikuta K., Ito H., Takahashi K. et al. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in Japanese patients with iron-deficiency anemia caused by digestive diseases: an open-label, single-arm study. Int J Hematol 2019;109(1):50–8. DOI: 10.1007/s12185-018-2529-9.
27. Calleja J.L., Delgado S., del Val A. et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. Int J Colorectal Dis 2016;31(3):543–51. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x.
28. Cella D., Kallich J., McDermott A., Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Ann Oncol 2004;15(6): 979–86. DOI: 10.1093/annonc/mdh235.
29. Keeler B.D., Simpson J.A., Ng S. et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron administration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. Color Dis 2014;16(10):794–800. DOI: 10.1111/codi.12683.
30. Lebrun F., Klastersky J., Levacq D. et al. Intravenous iron therapy for anemic cancer patients: a review of recently published clinical studies. Support Care Cancer 2017;25(7):2313–9. DOI: 10.1007/s00520-017-3672-1.
31. Lima J., Gago P., Rocha M. et al. Role of intravenous iron in the treatment of anemia in patients with gastrointestinal tract tumors undergoing chemotherapy: a single-center, observational study. Int J Gen Med 2018;11:331–6. DOI: 10.2147/IJGM.S165947.
32. 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.
33. Мещерякова Л.М., Левина А.А., Цыбульская М.М., Соколова Т.В. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение. Онкогематология 2014;9(3):67–71. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-3-67-71. [Meshcheryakova L.M., Levina A.A., Tsybul'skaya M.M., Sokolova T.V. Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance. Onkogematologiya = Oncohematology 2014;9(3):67–71. (In Russ.)].
34. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова, 2-е изд., перераб. и дополн. М.,

2018. 228 с. Доступно по: www.rassc.org. [Clinical guidelines protocols for maintenance therapy in oncology. Ed.: M.I. Davydov. 2nd ed., rev. Moscow, 2018. 228 p. Available at: www.rassc.org. (In Russ.)].
35. Снеговой А.В. Проблема железодефицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов. Современная онкология 2013;15(2):65–72. [Snegovoy A.V. Problem of iron-deficiency anemia in patients with cancers: practice in using iron-containing drugs. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2013;15(2):65–72. (In Russ.)].
 36. Elliot S., Sinclair A.M. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biologics* 2012;6:163–89. DOI: 10.2147/BTT.S32281.
 37. Aapro M.S., Jelkmann W., Constantinescu S.N., Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1249–58. DOI: 10.1038/bjc.2012.42.
 38. Oster H.S., Hoffman M., Prutchi-Sagiv S. et al. Erythropoietin in clinical practice: current use, effect on survival, and future directions. *Isr Med Assoc J* 2006;8(10):703–6.
 39. Yang W.S., Chang J.W., Han N.J., Park S.K. Darbepoetin alfa suppresses tumor necrosis factor- α -induced endothelin-1 production through antioxidant action in human aortic endothelial cells: role of sialic acid residues. *Free Radic Biol Med* 2011;50(10):1242–51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.005.
 40. Kaptanoglu E., Solaroglu I., Okutan O. et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. *Neurosurg Rev* 2004;27(2):113–20. DOI: 10.1007/s10143-003-0300-y.
 41. Kumral A., Uysal N., Tugyan K. et al. Erythropoietin improves longterm spatial memory deficits and brain injury following neonatal hypoxia-ischemia in rats. *Behav Brain Res* 2004;153(1):77–86. DOI: 10.1016/j.bbr.2003.11.002.
 42. Parsa C.J., Matsumoto A., Kim J. et al. A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003;112(7):999–1007. DOI: 10.1172/JCI18200.
 43. Wright G.L., Hanlon P., Amin K. et al. Erythropoietin receptor expression in adult rat cardiomyocytes is associated with an acute cardioprotective effect for recombinant erythropoietin during ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2004;18(9):1031–3. DOI: 10.1096/fj.03-1289fj.
 44. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е. и др. Влияние уровня ФНО-альфа на эффективность коррекции анемии у больных лимфопролиферативными заболеваниями. Онкогематология 2010;3:22–8. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Rozanova O.E. et al. Influence of TNF- α on the efficacy of anemia correction in lymphoproliferative disorders patients. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2010;(3):22–8. (In Russ.)].
 45. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv* 2019;3(8):1197–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030387.
 46. Романенко Н.А., Беркос М.В., Бессмельцев С.С. и др. Прогностическое значение сывороточного эритропоэтина при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с лимфолиферативными заболеваниями. Казанский медицинский журнал 2012;93(4):584–90. [Romanenko N.A., Berkos M.V., Bessmeltsev S.S. et al. Prognostic value of serum erythropoietin in the correction of anemia using Recombinant erythropoietin drugs in patients with lymphoproliferative diseases. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2012;93(4):584–90. (In Russ.)].
 47. Романенко Н.А., Грицаев С.В., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Эффективность эритропоэстимулирующих препаратов при анемии у больных миелодиспластическим синдромом. Гематология и трансфузиология 2013;58(4):18–21. [Romanenko N.A., Gritsayev S.V., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Efficacy erythropoietin-stimulating agents in anemia in myelodysplastic syndrome patients. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2013;58(4):18–21. (In Russ.)].
 48. Gascón P., Krendyukov A., Mathieson N., Aapro M. Epoetin alfa for the treatment of myelodysplastic syndrome-related anemia: a review of clinical data, clinical guidelines, and treatment protocols. *Leuk Res* 2019;81:35–42. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.03.006.
 49. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Беркос М.В. и др. Прогностическая значимость ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз у больных лимфолиферативными заболеваниями с анемией. Терапевтический архив 2013;85(8):81–6. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Berkos M.V. et al. Prognostic valuable some of laboratory blood tests in predictive of efficacy Erythropoiesis-stimulating treatment in anemic patients with lymphoproliferative disorders. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(8):81–6. (In Russ.)].
 50. Bell D., Grimes D., Gurney H. et al. Outcomes and predicting response in anaemic chemotherapy patients treated with epoetin alfa. A multicentre, 4-month, open-label study in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2008;38(10):751–7. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01736.x.
 51. Ukarma L., Johannes H., Beyer U. et al. Hepcidin as a predictor of response to epoetin therapy in anemic cancer patients. *Clin Chem* 2009;55(7):1354–60. DOI: 10.1373/clinchem.2008.121285.
 52. Романенко Н.А., Розанова О.Е., Глазанова Т.В., Абдулкадыров К.М. A study of the influence of TNF- α on the efficacy of treatment with recombinant erythropoietin in patients with lymphoproliferative disorders. *Haematologica* 2010;95(s2):355–4.
 53. Романенко Н.А. Патогенез и терапия анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у онкогематологических больных (обзор литературы). Онкогематология 2012;(3):22–9. [Romanenko N.A. Pathogenesis and therapy of anemia in oncohematology patients with recombinant erythropoietin agents (review). *Onkohematologiya = Oncohematology* 2012;(3):22–9. (In Russ.)].
 54. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* 2010;116(20):4045–59. DOI: 10.1182/blood-2010-08-300541.
 55. Douros A., Jobski K., Kollhorst B. et al. Risk of venous thromboembolism in cancer patients treated with epoetins or blood transfusions. *J Clin Pharmacol* 2016; 82(3):839–48. DOI: 10.1111/jcph.13019.
 56. Henke M., Lasz J., Rube C. et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14567-9.
 57. Wright J.R., Ung Y.C., Julian J.A. 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.
 58. Hershman D.L., Buono D.L., Malin J. et al. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among Medicare patients with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(23):1633–41. DOI: 10.1093/jnci/djp387.
 59. Bohlius 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60502-X.
 60. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(10):708–14. DOI: 10.1093/jnci/djj189.
 61. Khorana A.A., Francis C.W., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168(21):2377–81. DOI: 10.1001/archinte.168.21.2377.
 62. Glaspy J. Current status of use of erythropoietic agents in cancer patients.

- Semin Thromb Hemost 2014;40(3): 306–12. DOI: 10.1055/s-0034-1370768.
63. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5): 244–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq202.
 64. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Значение интерлейкина 6 в патогенезе анемии у больных с солидными опухолями и возможности терапевтической коррекции. *Вестник гематологии* 2019;XV(1):22–8. [Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. The significance of interleukin6 in the pathogenesis of anemia in patients with solid tumors and the possibility of therapeutic correction. *Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology* 2019;XV(1):22–8. (In Russ.)].
 65. Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации/Постановление Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019 года № 797. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907020007>. [On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation/Resolution of the Government of the Russian Federation of June 22, 2019, No. 797. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201907020007>. (In Russ.)].
 66. Правила клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов. Приказ Минздрава Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов» Доступно по: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>. [Rules for the clinical use of donated blood and(or) its components. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of April 2, 2013, No. 183n “On approval of the rules for the clinical use of donated blood and(or) its components”. Available at: <http://www.transfusion.ru/2013/08-29-1.pdf>. (In Russ.)].
 67. Заривчацкий М.Ф. Трансфузиология: Клиническое руководство. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. 900 с. [Zarivchatskiy M.F. Transfusiology: A Clinical Guide. Perm: GBOU VPO PGMA im. akad. E.A. Vagnera, 2014. 900 p. (In Russ.)].
 68. Романенко Н.А., Гришина Г.В., Бессмельцев С.С. и др. Оценка газотранспортной функции крови у пациентов с анемией на фоне трансфузий донорских эритроцитов. *Трансфузиология* 2017;18(4):30–41. [Romanenko N.A., Grishina G.V., Bessmeltsev S.S. et al. Evaluation of gas transport function of blood in patients with anemia on the background of the red blood cells transfusions. *Transfusiologiya = Transfusiology* 2017;18(4):30–41. (In Russ.)].
 69. Hourfar M.K., Jork C., Schottstedt V. et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion* 2008;48(8):1558–66. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.01718.x.
 70. Roth W.K., Busch M.P., Schuller A. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang* 2012;102:82–90. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01506.x.
 71. Трицаев С.В., Даваасамбуу Б., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Отбор больных для терапии хелаторами железа. *Клиническая онкогематология* 2013;6(2):204–9. [Gritsayev S.V., Davaasambuu B., Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Selection of patients for iron-chelation therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2013;6(2):204–9. (In Russ.)].
 72. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Патогенетическое лечение пациентки с неходжкинской лимфомой маргинальной зоны селезенки, осложненной синдромом Эванса. *Казанский медицинский журнал* 2012;93(5):843–6. [Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Pathogenetic treatment of the patient with splenic marginal zone lymphoma complicated by Evans syndrome. *Kazanskiy medicinskiy journal = Kazan Medical Journal* 2012;93(4):843–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.А. Романенко: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

А.Э. Алборов: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи;

С.С. Бессмельцев: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

Е.Р. Шилова: сбор и обработка данных, сбор и оценка данных литературы, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи;

С.В. Волошин, А.В. Четчин: сбор и обработка данных, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

N.A. Romanenko: concept and design development, data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation, final approval of the manuscript;

A.E. Alborov: concept and design development, data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation;

S.S. Bessmeltsev: concept and design development, data collection and processing, manuscript preparation, final approval of the manuscript;

E.R. Shilova: data collection and processing, review of publications on the article topic, manuscript preparation, final approval of the manuscript;

S.V. Voloshin, A.V. Chechetkin: data collection and processing, final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Романенко / N.A. Romanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7602-9382>

С.С. Бессмельцев / S.S. Bessmeltsev: <https://orcid.org/0000-0002-6013-2422>

Е.Р. Шилова / E.R. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-9253-6181>

С.В. Волошин / S.V. Voloshin: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

А.В. Четчин / A.V. Chechetkin: <https://orcid.org/0000-0002-7569-0697>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2020. **Принята к публикации:** 14.05.2020.

Article submitted: 08.04.2020. **Accepted for publication:** 14.05.2020.