

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ В ОНКОЛОГИИ

О.А. Обухова, И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В представленном обзоре литературы анализируется патогенез развития анемии, оцениваются, как сказываются ее последствия на эффективности противоопухолевого лечения, обосновывается необходимость дифференциальной диагностики анемического синдрома в онкологии, широко обсуждается проблема железодефицитной анемии и методов ее коррекции с использованием современных безопасных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анемия, Феринжект, онкология.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN ONCOLOGY

O.A. Obukhova, I.A. Kourmukov, Sh.R. Kashiya

Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The present literature overview analyzes pathogenesis of anaemia development, evaluates its consequences for the effectiveness of anti-tumor treatment, proves the feasibility of performing differential diagnosis of anaemic syndrome and comprehensively discusses the problem of iron-deficiency anaemia and the methods of its correction using the modern pharmaceutical agents.

Key words: anemia, Ferinject, oncology.

Введение

Анемия ухудшает прогноз противоопухолевого лечения, снижая его эффективность, ухудшая качество жизни и уменьшая выживаемость пациентов [1]. В связи с поликаузальностью [2] эффективная коррекция анемии у онкологических больных подразумевает проведение дополнительных клинико-лабораторных исследований [3], которые, по возможности, не должны быть дорогостоящими и трудоемкими. Быстрая и относительно безопасная коррекция абсолютного дефицита железа может проводиться препаратами железа для внутривенного применения.

Причины и последствия анемии у онкологических больных

Анемия — клинико-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина крови. Уровень снижения гемоглобина и эритроцитов периферической крови, необходимый для установления диагноза «Анемия», несколько разли-

чается в нормативных документах разных международных организаций; в практике клинической онкологии анемию диагностируют, если концентрация гемоглобина в периферической крови пациента не превышает 12 г/дл [4].

Уже на этапе обнаружения онкологического заболевания, по данным европейского исследования ECAS, анемия выявляется у 39% больных, в последующие шесть месяцев лечения эта цифра возрастает до 68% [5]. Закономерно развитие анемии при злокачественных заболеваниях системы кроветворения. Например, на момент диагностики лимфомы гемоглобин ниже 10,5 г/дл отмечается у 40%, а при множественной миеломе — почти у половины больных. Анемия нередко развивается при кровоточащих опухолях желудочно-кишечного тракта. Однако и у больных раком легких и гинекологическими опухолями анемия встречается в 71% и 63% случаев, соответственно. В процессе противоопухолевого лечения у большинства из них развивается тяжелая анемия, требующая проведения гемотрансфузии [6–9].

Причины развития анемического синдрома у онкологических больных разнообразны и часто связаны с одновременным действием нескольких факторов. Так, у онкогематологических больных анемия может быть обусловлена аутоиммунным гемолизом, угнетением кроветворения, кровотечением на фоне тромбоцитопении. При поражении органов желудочно-кишечного тракта причиной анемий могут быть хронические или острые кровотечения из опухоли, мальабсорбция, в результате которой развиваются относительный дефицит железа и витаминов (например, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты), пострезекционный синдром, цитотоксическая химиотерапия, анорексия, неадекватное парентеральное питание, метастатическое поражение костного мозга [10].

Собственно, само по себе наличие опухолевого процесса негативно сказывается на процессе кроветворения, поскольку массивный выброс опухолью цитокинов блокирует многие его пути. Вырабатываемый опухолью фактор некроза опухоли α (ФНО- α) блокирует утилизацию железа и способствует разрушению мембраны эритроцита, в результате чего средняя продолжительность жизни эритроцита у онкологических больных уменьшается почти в два раза [11]. Также в экспериментальных работах было показано, что ФНО- α , воздействуя на рецепторы костного мозга, приводит к апоптозу его эритроидных предшественников, провоцируя возникновение анемии [12].

Еще одним цитокином с известным на сегодняшний день негативным влиянием на кроветворение является интерлейкин-6, который увеличивает синтез в печени белка гепцидина — ключевого регулятора гомеостаза железа. Гепцидин контролирует опосредованное белком ферропортином поступление железа из макрофагов и энтероцитов в плазму крови и внеклеточное пространство. В дальнейшем железо поступает в костный мозг для использования в процессах кроветворения. Повышенный уровень гепцидина блокирует поступление железа в костный мозг, и развивается так называемый «функциональный дефицит железа», приводящий к возникновению железо-дефицитной анемии (ЖДА) [13–14]. Кроме того, в формировании синдрома анемии играет роль относительный или абсолютный дефицит гормона эри-

тропоэтина, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге и параллельно блокирующего их апоптоз. В частности, было показано, что у онкологических больных концентрация эритропоэтина в сыворотке крови часто бывает ниже, чем у больных, страдающих анемией и не имеющих опухолевого анамнеза.

Причин для развития такой ситуации несколько. С одной стороны, под влиянием ФНО- α и интерлейкина-1 нарушается синтез эритропоэтина в почках и стимулируется выброс интерферонов лимфоцитами. Это, в свою очередь, приводит к подавлению эритропоэза в костном мозге [15–16]. С другой стороны, дефицит эритропоэтина может быть обусловлен нефротоксичностью, вызванной химиотерапией (уменьшается синтез гормона), а также миелотоксическим действием проводимой противоопухолевой терапии, вследствие чего уменьшается число клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге [17–19]. Beale A.L. et al в 2005 году показали, что более чем у половины обследованных ими больных колоректальным раком (у 60%) встречается дефицит железа, причем анемия была выявлена у 69% пациентов [20]. С одной стороны, такие цифры можно объяснить хронической кровопотерей из опухоли, характерной для больных с поражением органов желудочно-кишечного тракта. С другой стороны, было показано, что при раке простаты или яичников в 29–46% случаев также обнаруживается дефицит железа, приводящий к развитию анемии у трети больных, а проведение противоопухолевой химиотерапии лишь усугубляет его дефицит. По данным В.Н. Блиндарь и соавт., примерно у половины всех онкологических больных анемия сопровождается дефицитом железа [21].

Самостоятельную проблему представляет периоперационная анемия. В этом случае для быстрой коррекции анемий часто используется трансфузия донорской крови, хотя причины анемий могут иметь разнообразный характер и купироваться менее опасными методами. Если анемия есть еще до хирургического вмешательства и не скорректирована на предоперационном этапе, то, как правило, в послеоперационном периоде гемотрансфузии потребуются не только при массивной, но и при умеренной

интраоперационной кровопотере [22]. Низкие физиологические резервы и повышенный риск декомпенсации скрытых кардиологических болезней могут сделать популяцию пожилых больных более уязвимыми даже к умеренному снижению гемоглобина в послеоперационном периоде.

В ретроспективном исследовании, охватившем более 300 000 больных старше 65 лет, которые перенесли большие некардиологические операции, было показано, что в течение 30 послеоперационных суток число кардиологических осложнений и смертность достоверно повышаются, если перед оперативным вмешательством гематокрит был ниже 39% [23]. Послеоперационная анемия, фиксируемая у 90% хирургических больных после обширных оперативных вмешательств, обусловлена кровопотерей и может усиливаться на фоне подавления эритропоэза под воздействием провоспалительных цитокинов, блокирующих, в частности, метаболические пути утилизации железа [24–26].

После большой кровопотери ускорение эритропоэза отмечается только на седьмой день, и приблизительно у двух третей больных гемоглобин восстанавливался только через 28 дней [27]. В цитируемом исследовании в 25% случаев концентрация гемоглобина становилась нормальной только к 56 послеоперационным суткам. При этом у больных, не получавших гемотрансфузии, даже через два месяца уровень ферритина оставался низким. Это позволило исследователям предположить, что дефицит железа был основной причиной продолжительного анемического синдрома в послеоперационном периоде.

Клинические проявления анемии обусловлены развитием тканевой гипоксии с последующим нарушением функций разных органов и систем и хорошо документированы многочисленными исследованиями [28]. В зависимости от тяжести анемии, скорости падения гемоглобина, сопутствующей патологии проявление органной недостаточности может быть различным. Исподволь развивающаяся анемия у соматически компенсированного молодого больного может долго не проявляться, тогда как снижение концентрации гемоглобина у пожилого человека быстро приведет к декомпенсации сопутствующих заболеваний. Ведущие

симптомы — общая слабость, депрессия, тахикардия, ортостатические нарушения гемодинамики, снижение способности к умственной работе и толерантности к физическим нагрузкам. Все это приводит к изменению образа жизни больного и в значительной мере ухудшает ее качество [29–30].

Низкий уровень гемоглобина коррелирует с выживаемостью. Так, в мета-анализе, опубликованном в 2001 г., Caro J.J. et al. показали, что при наличии анемии у больных раком легкого относительный риск смерти повышается на 19%, при опухолях головы и шеи — на 75%, при раке простаты — на 47%, при лимфомах — на 67% [31]. В ретроспективном исследовании эффективности радиотерапии 889 больных плоскоклеточным раком головы и шеи Frommhold H. et al отметили более высокую выживаемость при нормальных цифрах гемоглобина по сравнению с анемичными больными (58,2% против 28,4%) [32].

На клеточном и молекулярном уровне кислородное голодание стимулирует выработку факторов транскрипции (HIF₁- α , NF κ -b, AP-1), под влиянием которых происходит изменение активности генома, необходимое для адаптации клетки к состоянию гипоксии. К сожалению, происходящие при этом активация ангиогенеза и блокирование апоптоза одновременно приводят к стимуляции опухолевого роста и метастазирования [33]. Гипоксия может провоцировать развитие резистентности опухоли к химиотерапии и лучевому лечению. Как было показано в лабораторном исследовании на модели фибросаркомы, клетки, находящиеся в состоянии гипоксии, намного устойчивее к воздействию цитостатиков, чем нормально оксигенируемые клетки [34]. Похожие данные получены и в исследовании Hockel M. et al., обнаруживших, что при раке шейки матки анемия (и сопутствующая ей гемическая гипоксия) способствует повышению резистентности клеток к апоптозу и ускорению опухолевой прогрессии [35].

Диагностика и дифференциальная диагностика анемии, связанной с дефицитом железа

Превентивная оценка обмена железа и выявление его дефицита желательны еще до начала активного противоопухолевого лечения,

поскольку каждый последующий курс противоопухолевой химиотерапии может ухудшать ситуацию, приводя, в конечном счете, к развитию тяжелой анемии [36]. Выявление у пациента низкого уровня гемоглобина и снижения числа эритроцитов требует дополнительного обследования для выяснения причин анемии. Недопустимо, когда решение о наличии ЖДА и, как следствие, выбор терапии, основаны только на общеклиническом анализе крови и эпидемиологических данных, а не на конкретном заболевании конкретного пациента. Известно, что у женщин чаще всего наблюдается микроцитарная гипохромная анемия (средний объем эритроцита, $MCV < 80$ fl, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, $MCH < 27$ pg/cell), в основе которой лежит хронический дефицит железа. Однако к микроцитозу могут приводить не только хроническая ЖДА, но и анемия хронических заболеваний, талассемия и другие редкие виды анемий (например, сидеробластные анемии).

При дифференциальной диагностике, помимо клинического анализа крови, необходимо определить уровень сывороточного железа, концентрацию трансферрина и растворимых рецепторов к нему, уровень насыщения трансферрина железом, концентрацию сывороточного ферритина и С-реактивного белка, определить общее число ретикулоцитов, ретикулоцитарного индекса, а также эритропоэтина [37]. Если у больного нет воспалительного процесса, концентрация сывороточного ферритина считается наиболее точным тестом для выявления дефицита железа, абсолютного или функционального, который в своей начальной, латентной стадии не сопровождается развитием анемии. В это время, когда запасы железа в организме уже истощены, концентрация гемоглобина в крови и средний объем эритроцита значительно не меняются. Если запасы железа не будут восполнены, в дальнейшем развивается ЖДА, сопровождающаяся падением концентрации гемоглобина и уменьшением среднего объема эритроцита [38].

Интерпретация результатов лабораторного обследования

Для выяснения причины анемии вначале необходимо оценить средний объем эритроцита (MCV). Если он нормальный, от 80 до 100 fl,

речь идет о нормоцитарной анемии, характерной для подавления эритропоэза в костном мозге, гемолиза, постгеморрагического состояния, или недостатке эритропоэтина.

При высоком MCV , более 100 fl, говорят о макроцитарной анемии, выявляемой при дефиците витаминов B_{12} и фолиевой кислоты, в этом случае содержание гемоглобина в эритроците (MCH) нормальное или повышено. Макроцитарная анемия выявляется также при токсическом поражении костного мозга лекарственными и токсичными веществами, при алкоголизме, поражении печени, гипотиреозе и т.д. Для дифференциальной диагностики необходимы исследование пунктата костного мозга и консультация гематолога.

При $MCV < 80$ fl речь идет о микроцитарной анемии. Если при этом MCH также понижено ($MCH < 27$ pg/cell), скорее всего, это ЖДА. Тем не менее, следующий шаг подразумевает исследование уровня сывороточного железа. Если концентрация железа в сыворотке крови повышена, необходимы исследование пунктата костного мозга и консультация гематолога.

При нормальной или пониженной концентрации железа в крови для дифференциальной диагностики анемии необходимо оценить уровень трансферрина и С-реактивного белка (СРБ). Повышение концентрации трансферрина при низком СРБ говорит в пользу ЖДА, однако при нормальной концентрации трансферрина требуется знать концентрацию ферритина, низкий уровень которого (< 12 нг/мл) говорит в пользу ЖДА (при отсутствии воспаления). Еще одним маркером ЖДА выступает такой показатель, как степень (или коэффициент) насыщения трансферрина железом (соотношение содержания железа в плазме и концентрации трансферрина, выраженное в процентах). Если насыщение трансферрина железом низкое и не превышает 20%, это симптом ЖДА.

Определение уровня ферритина и степени насыщения трансферрина — непрямыми методами измерения запасов железа, поэтому окончательный диагноз дефицита железа можно поставить только после железоспецифической окраски аспирата или биоптата костного мозга. Наличие в костном мозге железа исключает его дефицит, а полное отсутствие позволяет поставить диагноз ЖДА.

Анемия хронического заболевания также относится к микроцитарным анемиям. Для нее характерны снижение уровня эритропоэтина, концентрации сывороточного железа, низкая концентрация трансферрина, снижение железосвязывающей способности при насыщении трансферрина, повышенный уровень ферритина при отсутствии воспаления (более 100 нг/мл) и низкий ретикулоцитарный индекс [39].

Лечение анемии при выявленном дефиците железа

Если снижение гемоглобина незначительное и нет клинических симптомов, допустима тактика активного наблюдения.

Для быстрого повышения концентрации гемоглобина при острой тяжелой анемии применяется переливание донорских эритроцитов. При хронической анемии, вне коррекции причинных факторов, эффект гемотрансфузии непродолжительный; как правило, требуются повторные переливания донорских эритроцитов. Соответственно возрастает риск развития трансфузионных осложнений, трансмиссивных инфекций, трансфузионного повреждения легких, гемосидероза.

В условиях дефицита железа назначение заместительной терапии является основой патогенетического лечения анемии. Использование препаратов железа эффективно как при абсолютном, так и при функциональном его дефиците. Пероральный прием препаратов железа, как правило, малоэффективен, то есть не дает быстрого ощутимого результата в условиях сохраняющихся факторов развития анемии онкологического больного. В связи с этим парентеральное введение препаратов железа приобретает основное клиническое значение, поскольку позволяет доставлять микроэлемент в достаточном количестве и «напрямую», минуя извращенные под действием цитокинов и гепцидина метаболические пути. Согласно рекомендациям NCCN, при анемии внутривенное введение препаратов железа в сочетании с эритропоэтином показано, если концентрация ферритина менее 800 нг/мл, а степень насыщения трансферрина железом не превышает 20% [40].

На сегодняшний день накоплен значительный опыт использования внутривенных пре-

паратов железа в онкологии. Показано, что на фоне внутривенной терапии препаратами железа отмечается ускоренное (по сравнению с пероральными препаратами или при полном отсутствии препаратов железа) повышение концентрации гемоглобина, повышение гематокрита, а также снижение числа гемотрансфузий [41]. О значительном, более чем на треть, снижении частоты гемотрансфузий при внутривенном еженедельном введении 200 мг сахара железа сообщили Kim Y.T. et al, которые провели рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 75 больных раком шейки матки, получавших химиолучевое лечение (облучение и еженедельное введение цисплатина) [42]. Danguwan P. и Manchana T. наблюдали 44 онкогинекологических пациентки с тяжелой анемией, получавших противоопухолевую химиотерапию с включением препаратов платины. Половина больных еженедельно внутривенно получала 200 мг сахара железа, а вторая половина ежедневно получала 600 мг сульфата железа перорально. В группе, получавшей препарат железа внутривенно, необходимость в проведении гемотрансфузий была втрое ниже (22,7% против 63,6%) [43].

Сочетанное использование внутривенных препаратов железа и эритропоэтинов у пациентов с анемией, индуцированной противоопухолевым лечением, позволяет быстрее достичь повышения гемоглобина, уменьшить необходимость в гемотрансфузиях и улучшить качество жизни по сравнению с монотерапией эритропоэтинами или их сочетанием с пероральными препаратами железа [44–48]. В этой связи представляются интересными данные, полученные при обследовании 134 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью и анемией.

У всех пациентов закономерно отмечался абсолютный дефицит эндогенного эритропоэтина, в связи с чем все они получали рекомбинантный эритропоэтин (с заместительной целью). Уровень ферритина колебался от 500 до 1200 мкг/л, степень насыщения трансферрина железом составляла 25% и ниже. Больным вводили внутривенно 1 грамм глюконата железа в восемь приемов или не назначали железа вовсе. Назначение внутривенных препаратов железа не только заметно снизило потребности

в гемотрансфузиях у больных с дефицитом железа, но и привело к улучшению эритропоэза и коррекции анемии у тех пациентов, у которых дефицит железа зафиксирован не был. Кроме того, введение препарата железа привело к достоверному уменьшению дозы эритропоэтина [49].

В исследовании Steinmetz H.T. et al оценивалась эффективность терапии анемии более чем у 300 онкологических больных при дифференцированном назначении эритропоэтина, внутривенного препарата железа или их сочетания. Монотерапия эритропоэтином проводилась при нормохромной анемии без лабораторных признаков дефицита железа; монотерапия препаратом железа проводилась при лабораторных критериях абсолютного дефицита железа. При лабораторных признаках функционального дефицита железа пациентам назначалась комбинированная терапия внутривенным препаратом железа и эритропоэтином.

Повышение концентрации гемоглобина отмечено авторами у 56% больных, получавших только эритропоэтин; у 56% больных с исходной нормохромной анемией и получавших только внутривенный препарат железа; у 73% больных с исходной гипохромной анемией и получавших только внутривенный препарат железа. Вместе с тем повышение гемоглобина было отмечено у всех пациентов, получавших комбинированное лечение: внутривенные инфузии железа показали эффективность и при абсолютном, и при функциональном его дефиците [50].

В настоящее время активно обсуждается применение препаратов железа в хирургической практике. Предполагается, что большие оперативные вмешательства индуцируют изменения в метаболизме железа, подобные нарушениям при анемиях хронических заболеваний [51–52], в связи с чем применение препаратов железа, изолированно или в сочетании с эритропоэтином, теоретически оправданным. И несмотря на то, что подобная лечебная тактика не универсальна (см., например, [53]), во многих клинических исследованиях была выявлена ее эффективность. Так, в контролируемых рандомизированных исследованиях при внутривенном назначении препаратов железа с первых послеоперационных суток отмечено

достоверное уменьшение потребности в гемотрансфузиях после кардиохирургических вмешательств [54–55]. Нормализация концентрации гемоглобина и достоверное уменьшение гемотрансфузий в послеоперационном периоде при колоректальном раке при назначении внутривенных препаратов железа, изолированно или в сочетании с эритропоэтином, было продемонстрировано в метаанализе 2014 года [56].

Вместе с тем принципиальное значение имеет способ введения препаратов железа. Например, пероральное назначение препаратов железа в течение двух недель перед операцией на толстой кишке хотя и приводит к повышению концентрации гемоглобина на предоперационном этапе, тем не менее, не влияет ни на концентрацию гемоглобина, ни на частоту гемотрансфузий в послеоперационном периоде [57]. А в исследовании Munoz M. et al [58] было показано, что при назначении внутривенного железа больным, перенесшим большие ортопедические операции, назначение внутривенного железа приводило к достоверному повышению концентрации гемоглобина по сравнению с пероральными препаратами. Таким образом, в периоперационном периоде положительный эффект применения препаратов железа зависит, во многом, от способа введения.

Препараты железа

Несмотря на разнообразие пероральных форм, для внутривенного введения железа используются лишь некоторые его химические соединения: декстран, глюконат, сахарат, изомальтозид и карбоксимальтозид железа. Эти препараты не лишены определенных недостатков. Так, при использовании декстрана железа часто возникают тяжелые анафилактикоидные реакции немедленного типа. Частота их развития, по разным данным, колеблется от 1,1 до 3,2 на 100 больных, получавших декстран железа, из них фатальные и жизнеугрожающие реакции составляют 15,8%. По данным Bailie G.R. et al, декстран железа — наиболее аллергогенный препарат [59]. Другие химические соединения, глюконат и сахарат железа, попадая в кровь, быстро расщепляются с высвобождением свободного железа. Это приводит к повышению синтеза свободных радикалов, усиливая перекисное окисление липидов и утяжеляя окислительный

стресс. Препараты быстро, в течение четырех часов, экскретируются почками, и свободное железо не успевает встроиться в железосодержащие белки и не участвует в эритропоэзе [60].

Более современные препараты железа (изомальтозид и карбоксимальтозат) отличаются хорошей переносимостью, не требуют проведения тест-дозы, количество аллергических и токсических реакций при их использовании невелико, железо высвобождается медленно, успевая включаться в метаболические реакции. Изомальтозид железа («Монофер»), представляемый как вещество недекстрановой природы, по существу трехвалентное железо и молекулы декстрана-1, который может провоцировать развитие тех же иммунологических реакций, что и поливалентный декстран, вступая в перекрестные реакции с антидекстрановыми антителами. Следовательно, изомальтозид железа нужно с большой осторожностью применять у больных, сенситивизированных к декстрану [61].

Карбоксимальтозат железа (КЖ, «Феринжент») — новый, не содержащий декстран, препарат внутривенного железа, который способен быстро восполнять его дефицит. В молекуле «Феринжента» содержится трехвалентное железо в стабильной форме в составе многоядерного железогидроксидного ядра с углеводным лигандом. Стабильность комплекса позволяет максимально уменьшить количество слабосвязанного железа, что позволяет увеличить поступление железа к его метаболическим целям — ферритину и трансферрину. Препарат вводится внутривенно капельно, причем разовая дозировка может составлять 500–1500 мг и переливаться за 15 минут. Безопасным считается введение не более 1000 мг препарата за один прием. Результаты нескольких рандомизированных исследований показали, что терапия анемии КЖ повышает концентрацию гемоглобина, пополняя запасы железа у различных групп пациентов с ЖДА, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника, у гинекологических больных, при хронической сердечной недостаточности и ХПН [62–63].

Рекомендуемый режим лечения состоит из первого введения (максимальная доза 15 мг/кг МТ) и повторных введений еженедельно до достижения необходимой кумулятивной дозы. Расчет дозы проводится по формуле:

кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (15 г/дл — фактический Hb) × 2,4 + 500 мг (запасное депо железа).

Назначение КЖ у онкологических больных с анемическим синдромом, обусловленным абсолютным или функциональным дефицитом железа на фоне химиотерапии солидных опухолей, изолированно или в сочетании с эритропоэтином, также оказалось эффективно и позволило в короткие сроки добиться нормализации концентрации гемоглобина [64–65]. Предпринимались попытки коррекции анемии и в отдаленном послеоперационном периоде после резекции желудка по поводу рака. Препарат назначался на пятые-седьмые послеоперационные сутки соматически компенсированным больным с доказанным абсолютным дефицитом железа. Контрольная группа получала 0,9% раствор натрия хлорида. Наблюдение продолжалось в течение 12 недель, по окончании которого было выявлено, что в группе больных, получавших КЖ, обнаружено достоверное увеличение концентрации гемоглобина и качества жизни по сравнению с началом исследования и с контрольной группой [66].

Во всех работах отмечена хорошая переносимость препарата. Он эффективен в ситуациях, когда пероральное назначение препаратов железа невозможно или не дает результата. Его преимущество состоит в том, что возможно разовое введение большого количества железа без каких-либо побочных эффектов. Это позволяет гораздо быстрее, по сравнению с пероральными формами, повысить концентрацию гемоглобина, ферритина и насыщение трансферрина железом, при этом количество тяжелых осложнений в группах сопоставимо, а количество диспепсических явлений гораздо меньше [67].

Исследований, сравнивающих эффективность КЖ и гемотрансфузий или других внутривенных препаратов железа, не так много. Так, Evstatiev R. et al опубликовали данные своего сравнительного исследования эффективности и безопасности применения сахарата железа и КЖ у 475 человек, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и имевших симптомы дефицита железа. Было показано, что в группе КЖ быстрее восстанавливался уровень гемоглобина, было зафиксировано меньше не-

посредственных осложнений, в более короткие сроки повышалась выносливость и качество жизни больных [68]. Схожие результаты были получены и опубликованы Bisbe E. et al, которые проводили предоперационную коррекцию дефицита железа КЖ и сахаром железа. Быстрый и стойкий эффект отмечен в группе КЖ, а количество непосредственных осложнений в группах сравнения в обоих исследованиях было сопоставимо [69].

Заключение

На сегодняшний день противоопухолевая терапия шагнула далеко вперед и позволила значимо увеличить продолжительность жизни больных. Борьба за качество жизни вполне обоснована. Один из тяжелых симптомов, ухудшающих общее состояние больного, — анемия, кор-

рекция которой способна нивелировать многие негативные проявления болезни. Существуют разные оценочные шкалы анемии. Например, согласно данным ВОЗ и Американского национального института рака (NCI, США), оценка тяжести анемического синдрома несколько различается. Однако какую бы степень анемии ни диагностировали у больного, при отсутствии адекватной терапии анемический синдром будет прогрессировать, и на поздних стадиях лечение сведется к переливанию крови. Поэтому так важно вовремя найти и, по возможности, устранить причину развития анемии, учитывая риск и необходимость назначения лекарственных препаратов, что, собственно, и является залогом успеха и в лечении анемического синдрома, и в лечении самой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harper P., Littlewood T. Anaemia of cancer: Impact on patient fatigue and long-term outcome. *Oncology* 2005; 69(2):2–7.
2. Hurter B., Bush N.J. Cancer-related anemia: Clinical review and management update. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11:349–59.
3. Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. Анемия в гинекологии // *Онкогинекология*. 2013. № 1. С. 71–79.
4. Aapro M.S. Editorial: Anemia Management with Erythropoiesis-Stimulating Agents: A Risk-Benefit Update. *The Oncologist* 2008; 13(3):31–3.
5. Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:2293–306.
6. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(19):1616–34.
7. San Miguel J.F., Garsia-Sanz R., Gonzalez M., et al. A new staging system for multiple myeloma based on the number of S-phase plasma cells. *Blood* 1995; 85(2):448–55.
8. Coiffier B. The impact and management of anaemia in haematological malignancies. *Med Oncol*. 2000 Nov; 17(1):S2–10.
9. Дворецкий Л.И. Алгоритмы — диагностики и лечения анемий. *РМЖ*. 2004. № 8. С. 427–33.
10. Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.П. Питательная поддержка в онкологии // *Онкогинекология*. 2014. № 1. С. 34–45.
11. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H., et al. Cachectin|tumor factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia *in vivo*. *FASEB J* 1989; 3:1637–43.
12. Johnson J.Y., Waddelow Y.A., Caro J.J. et al. Chronic exposure to tumor necrosis factor *in vivo* preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989; 74:130–8.
13. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *NEJM* 2005; 352:1011–23.
14. De Falco L., Sanchez M., Silvestri L., et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 2013; 98(6):845–53.
15. Grotto H.Z. Anemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008; 25:12–21.
16. Hardee M.E., Arcasoy M.O., Blackwell K.L., et al. Erythropoietin Biology in Cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:332–9.
17. Canaparo R., Casale F., Muntoni E. et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or nonplatinum chemotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(2):146–53.
18. Pivot X., Guardiola E., Etienne M. et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer* 2000; 36(7): 852–7.
19. Wood P.A., Hrushesky W.J. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95:1650–9.

20. *Beale A.L., Penney M.D., Allison M.C.* The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2005; 7(4): 398–402.
21. *Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И.*, соавт. Ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, эритропоэтин у онкологических больных с анемическим синдромом: Материалы конгресса. XI Российский онкологический конгресс. 2007. С. 233.
22. *Garcia-Erce J.A., Solano M.V., Cuenca J., Ortega P.* Preoperative hemoglobin as the only predictive factor of transfusional needs in knee arthroplasty. *Rev ESP anesthesiol REANIM* 2002; 49:254–60.
23. *Wu W.C., Schiffner T.L., Henderson W.G.*, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2007; 297:2481–8.
24. *Munoz Gomez M., Campos Garriguez A., Garcia Erce J.A., Ramirez Ramirez G.* Physiopathology of iron metabolism: diagnostic and therapeutic implications. *Nefrologia* 2005;25:9–19.
25. *Van Iperen C.E., Kraaijenhagen R.J., Biesma D.H., Beguin Y., Marx J.J., van de Wiel A.* Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998; 85:41–5.
26. *Weiss G., Goodnough L.T.* Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011–23.
27. *Wallis J.P., Wells A.W., Whitehead S., Brewster N.* Recovery from post-operative anaemia. *Transfus Med* 2005; 15:413–8.
28. *Birgegard G., Aapro M.S., Bokemeyer C.*, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68(1):3–11.
29. *Blohmer J.U., Dunst J., Harrison L.*, et al. Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 2005;68(1):12–21.
30. *Doni L., Perin A., Manzione L.*, et al. The impact of anemia on quality of life and hospitalisation in elderly cancer patients undergoing chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77(1):70–7.
31. *Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G.* Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214–21.
32. *Frommhold H., Guttenberger R., Henke M.* The impact of blood hemoglobin content on the outcome of radiotherapy. The Freiburg experience. *Strahlenther. Oncol* 1998; 174(4):31–4.
33. *Vaupel P.* Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 2008; 13(3):21–26.
34. *Teicher B.A., Holden S.A., Al-Achi A., Herman T.S.* 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.
35. *Hockel M., Stuttgart K., Hockel S.*, et al. In: *Vaupel P., Kelleher DK* (eds): Tumor Hypoxia. Stuttgart, Wissenschaft-liche Verlagsgesellschaft mbh, 1999; 65–74.
36. *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; 116:4045–59.
37. *Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M.* Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia. *Am J Clin Pathol* 2012;138:642–9.
38. *Torti F.M., Torti S.V.* Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002; 99:3505–16.
39. *Роуз МД, Берлинер Н.* Дифференциальная диагностика гипопролиферативной анемии // В кн: *Шиффман Ф.Д.* Патофизиология крови / Пер с англ. М.-СПб.: БИНОМ — Невский диалект, 2000. С. 86–101.
40. NCCN guidelines. Cancer-and chemotherapy-induced anemia. Version 1. 2013.
41. *Henry D.H., Dahl N.V., Auerbach M.*, et al. Intravenous Ferric Gluconate Significantly Improves Response to Epoetin Alfa Versus Oral Iron or No Iron in Anemic Patients with Cancer Receiving Chemotherapy. *The Oncologist* 2007; 12:231–42.
42. *Kim Y.T., Kim S.W., Yoon B.S.*, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2007;105:199–204.
43. *Dangsuwan P., Manchana T.* Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):522–525.
44. *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;22:1301–07.
45. *Gafter-Gvili A., Rozen-Zvi B., Vidal L.*, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acta Oncol.* 2013; 52(1):18–29.
46. *Shander A.I., Spence R.K., Auerbach M.* Can intravenous iron therapy meet the unmet needs created by the new restrictions on erythropoietic stimulating agents? *Transfusion.* 2010; 50(3):719–32.

47. Hedenus M.I., Näsman P., Liwing J. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving chemotherapy. *J Clin Pharm Ther.* 2008; 33(4):365–74.
48. Henry D.H. Parenteral iron therapy in cancer-associated anemia. *Hematology* 2010; 5:351–6.
49. Coyne D.W., Kapoian T., Suki W., et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to IV iron with elevated ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:975–984.
50. Steinmetz H.T., Tsamaloukas A., Schmitz S., et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010; 19(2):261–9.
51. Van Iperen C.E., Gaillard C.A., Kraaijenhagen R.J., et al. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28(8):2773–8.
52. Garrido-Martín P.I., Nassar-Mansur M.I., de la Llana-Ducrós R., et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(6):1013–8.
53. Madi-Jebara S.N., Sleilaty G.S., Achouh P.E., et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:59–63.
54. Crosby L., Palarski V.A., Cottington E., Cmolik B. Iron supplementation for acute blood loss anemia after coronary artery bypass surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Heart Lung* 1994;23:493–502.
55. Yoon H.M., Kim Y.W., Nam B.H., et al. Intravenous iron supplementation may be superior to observation in acute isovolemic anemia after gastrectomy for cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1852–7.
56. Muñoz M., Gómez-Ramírez S., Martín-Montañez E., Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: A pragmatic approach *World J Gastroenterol* 2014;20(8):1972–85.
57. Okuyama M., Ikeda K., Shibata T., et al. Preoperative iron supplementation and intraoperative transfusion during colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2005;35:36–40.
58. Munoz M., Naveira E., Seara J., et al. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med* 2006; 16:137–42.
59. Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. and Lane P.L. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1443–49.
60. Волкова С.А. Анемия, обусловленная онкологическими заболеваниями: современное состояние проблемы и роль внутривенных препаратов железа // Фарматека. 2013. № 8. С. 10–13.
61. Абашин С.Ю., Мисюрлова Е.Н., Желнова Е.И., Мисюрин А.В. Клинико-биохимические особенности некоторых комплексов железа для внутривенного введения // Онкогематология. 2013. № 3. С. 3–8.
62. Lyseng-Williamson K.A., Keating G.M. *Drugs.* 2009; 69(6):739–56. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia.
63. Filippatos G., Farmakis D., Colet J.C., et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *European Journal of Heart Failure* 2013; 15:1267–76.
64. Steinmetz T., Tschekne B., Harlin O., et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Annals of Oncology* 2013; 24:475–82.
65. Снеговой А.В. Проблема железodefицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов // Совр. онкология. 2013. № 2(15). С. 5–12.
66. Reim D., Kim Y.W., Nam B.H., et al. FAIRY: a randomized controlled patient-blind phase III study to compare the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject®) to placebo in patients with acute isovolemic anemia after gastrectomy — study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014(5); 15:111–6.
67. Moore R.A., Gaskell H., Rose P. and Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord* 2011; 11:4–16.
68. Evstatiev R.I., Marteau P., Iqbal T., et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(3):846–53.
69. Bisbe E, García-Erce J.A., Díez-Lobo A.I., et al. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011; 107(3):477–8.