

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Хагажеева Мадина Назировна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Снеговой Антон Владимирович

Москва — 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Современная лабораторная диагностика анемического синдрома онкологических больных.....	16
1.2. Железодефицитная анемия у онкологических больных	20
1.3. Лечение железодефицитной анемии	23
1.4. Анемия хронических заболеваний у онкологических больных.....	24
1.5. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике	26
1.6. Гепсидин — основной регулятор метаболизма железа	30
1.7. Лечение анемии хронических заболеваний у онкологических больных в процессе химиотерапии	33
1.8. Профилактика анемии	40
1.9. Лечение анемии при злокачественных новообразованиях.....	42
1.10. Заключение.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	52
2.1. Оцениваемые параметры	52
2.2. Общая характеристика пациентов.....	53
2.3. Статистические методы обработки данных	56
2.4. Характеристика исследуемых групп пациентов	57
ГЛАВА 3. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕОАДЬЮВАНТНУЮ И АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	62
3.1 Введение.....	62
3.2. Изучение показателей биохимического анализа крови на момент начала терапии	62

3.3 Изучение показателей крови в динамике в процессе лечения. Оценка эффективности противоанемической терапии.....	64
3.4 Частота гемотранфузий и осложнений у пациентов в процессе противоопухолевой терапии	92
3.5 Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии	94
3.6 Дифференциальная диагностика анемического синдрома между пациентами, имеющими анемию до начала лечения, и пациентами с анемией, развившейся на фоне ХТ	96
3.7 Взаимосвязь уровня провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа с функциональным и абсолютным дефицитом железа	98
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АНЕМического СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕОАДЪЮВАНТНУЮ АДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ	104
4.1. Введение.....	104
4.2. Характеристики групп пациентов	104
4.3. Прогнозирование развития анемии у онкологических пациентов.....	105
ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АНЕМией НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ	114
5.1. Введение.....	114
5.2. Характеристика исследуемых групп.....	114
5.3. Влияние факторов риска на развитие тромбообразования.....	118
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ (ОВ И БРВ) У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОАНЕМического ЛЕЧЕНИЯ	122
6.1. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от наличия или отсутствия анемии и наличия или отсутствия противоанемического лечения	122

6.2. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от наличия или отсутствия анемии и наличия или отсутствия противоанемического лечения.....	124
6.3. Оценка частоты развития рецидивов заболевания у больных колоректальным раком и раком молочной железы, в зависимости от наличия или отсутствия анемического синдрома, а также наличия или отсутствия проведения терапии для коррекции анемии	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Анемия, связанная со злокачественными новообразованиями (ЗНО), представляет собой распространенное и потенциально жизнеугрожающее осложнение, которое ухудшает качество и сокращает продолжительность жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Превентивные меры, своевременная диагностика и эффективное лечение анемии имеют статистически значимую связь с улучшением клинических результатов лечения и повышают переносимость противоопухолевой терапии.

Показатель распространенности анемии у пациентов раком молочной железы (РМЖ) и колоректальным раком чрезвычайно высок. Анемия обычно рассматривается как следствие противоопухолевой химиотерапии (ХТ), хотя 39,3% пациентов РМЖ и колоректальным раком имеют анемию до начала противоопухолевого лечения. Кроме того, общая распространенность анемии через 6 месяцев после начала противоопухолевой терапии увеличивается до 67% [46, 88]. Распространенность анемии при РМЖ и колоректальном раке варьирует от 30% до 90% в зависимости от пороговых значений гемоглобина, локализации опухолевого процесса, стадии заболевания, варианта полученного лечения, соматического статуса пациентов. Среди солидных ЗНО наибольшая распространенность анемии отмечена при раке легкого, ЗНО органов женской репродуктивной системы и ЗНО органов желудочно-кишечного тракта [41, 48, 51, 129, 150]. При поздних стадиях ЗНО анемия встречается у 77% мужчин и 68% женщин, не получающих ХТ [57]. Пожилой возраст также связан с более высокой частотой развития анемии на момент постановки диагноза ЗНО [129].

Анемия при РМЖ и колоректальном раке представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний (АХЗ) [17, 147]. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда

цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ответственного за относительную недостаточность эритропоэза, а также ряда белков острой фазы воспаления, например, С-реактивного белка (СРБ) [53, 90, 93]. Экспериментально доказано, что ИЛ-6 - мощный ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а) и индуктор транскрипции ферритина, способствующий удержанию и хранению железа в пределах ретикуло-эндотелиальных клеток. ИЛ-6 подавляет экспрессию гена SLC4a1 в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина [78]. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает экспрессию гепсидина (ГП) - универсального регулятора метаболизма железа, что приводит к снижению уровня железа в крови, и, как итог, к развитию патологических состояний, таких как АХЗ [64].

Анемия при РМЖ и колоректальном раке оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов: обнаружена статистически значимая связь между анемией и снижением работоспособности, прогрессирующим ухудшением когнитивных функций, развитием симптомов усталости, одышки, анорексии, нарушением концентрации внимания у онкологических пациентов, что может значительно снизить комплаентность к противоопухолевому лечению [50, 71, 87]. Более того, наличие анемии при РМЖ и колоректальном раке при постановке диагноза является негативным прогностическим фактором, снижающим выживаемость пациентов и повышающим риски прогрессирования заболевания и общий риск смерти [31, 131, 150]. Кроме того, анемия при РМЖ и колоректальном раке статистически значимо связана со снижением эффективности ХТ, лучевой терапии и химиолучевой терапии с последующим негативным влиянием на прогноз пациента [62, 66, 82, 140, 151, 152]. Связь между анемией при РМЖ и колоректальном раке, и сниженной эффективностью ХТ можно объяснить как результат развития хронического воспаления на фоне прогрессирующей неоплазии, которое, как известно, влияет на прогноз и вызывает АХЗ [95].

Высокая распространенность анемии при РМЖ и колоректальном раке, гетерогенность лежащих в основе ее развития факторов (в том числе и развитие

хронического воспаления), значительное влияние на качество и продолжительность жизни делает важной проблему своевременного выявления АХЗ, проблему поиска прогностических маркеров возникновения анемии, а также подчеркивает необходимость решения вопроса о профилактике развития анемии. Поэтому, учитывая все вышеизложенное, вопросы точной и своевременной диагностики анемии при РМЖ и колоректальном раке являются актуальной проблемой, решение которой позволит увеличить выживаемость и эффективность противоопухолевой терапии у пациентов. Несмотря на высокую распространённость анемии при РМЖ и колоректальном раке и ее существенное клиническое влияние, на сегодняшний день не существует оптимального алгоритма своевременной диагностики анемии у пациентов РМЖ и колоректальным раком.

В Российской Федерации за последние 10 лет представлено несколько оригинальных исследований, посвященных изучению уровня ГП и/или ИЛ-6 при развитии анемии различных хронических неопухолевых заболеваний: воспалительных заболеваний кишечника в работе Дроздова В.Н. и др. в 2011 г., ревматоидного артрита в работе Галушко Е.А. и др. в 2014 г., диабетической нефропатии в работе Пчелина И.Ю. и др. в 2016 г., аутоиммунных и бактериальных в работе Суржиковой Г.С. и Клочковой-Абельянц С.А. в 2017 г., ишемической болезни сердца в работе Соломахиной Н.А. и др. в 2018 г. Что касается развития АХЗ в группе пациентов со ЗНО за последние 5 лет в отечественных журналах представлен ряд обзоров: Птушкина В.В. в 2016 г., Рукавицына О.А. в 2016 г., Снегового А.В. в 2017 г. и другие. Оригинальные исследования по данной теме отсутствуют.

В мировой литературе за последние 5 лет представлен ряд высококачественных обзоров, объединяющих огромное количество экспериментальных исследований по изучению патогенеза анемии при ЗНО [46, 93]. Автору не удалось найти качественные оригинальные исследования по оценке уровня ГП, ИЛ-6 у пациентов РМЖ и колоректальным раком и рисков

развития АХЗ, влиянию данных показателей на эффективность противоопухолевой терапии и клинические исходы пациентов.

Отличие планируемой работы от аналогов.

В данной диссертационной работе, в отличие от ближайших аналогов, на выборке из 133 пациентов будет проведена комплексная лабораторная (с дополнительным изучением провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа) оценка анемии при РМЖ и колоректальном раке, а также зависимость клинических исходов и качества жизни пациентов, эффективности противоанемической терапии от изучаемых показателей. Кроме того, впервые будет представлен алгоритм ранней диагностики анемии при РМЖ и колоректальном раке с оценкой дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Цель исследования

Целью данной диссертационной работы является разработка новых подходов ранней диагностики анемии с использованием дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения, качества жизни больных РМЖ и колоректальным раком, а также патогенетическая терапия анемического синдрома у онкологических больных.

Задачи исследования

1. Оценить возможности ранней диагностики анемии при раке молочной железы и колоректальном раке с использованием дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.
2. Провести дифференциальную диагностику анемического синдрома, определить взаимосвязь между изменением уровня интерлейкина-6, С-

реактивного белка (СРБ), гепсидина-25, других маркеров обмена железа при функциональном или абсолютном дефиците железа.

3. Изучить взаимосвязь между уровнем провоспалительных медиаторов, маркеров обмена железа и эффективностью противоанемической терапии.

4. Изучить в группах с анемическим синдромом влияние на необходимость редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ, частоту гемотрансфузии между группами пациентов получивших противоанемическую терапию и без нее.

5. Проанализировать факторы риска тромбообразования у пациентов получающих противоанемическую терапию на фоне лекарственного противоопухолевого лечения.

6. Оценить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии и терапии для коррекции анемического синдрома и нутритивной недостаточности.

Научная новизна

Предусматриваемое диссертацией изучение наиболее значимых показателей крови у пациентов РМЖ и колоректальным раком с анемическим синдромом, а также обоснование их применение на разных этапах лечения является актуальным научным и практическим направлением, соответствует современным требованиям медицинской науки.

Впервые в Российской Федерации и в мире проведена комплексная научная работа по оценке анемии при РМЖ и колоректальном раке, с использованием дополнительных лабораторных показателей: уровней провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Впервые в Российской Федерации и в мире проведена оценка клинических исходов у пациентов РМЖ и колоректальным раком в зависимости от уровня провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Впервые в Российской Федерации использованы современные методы феррокинетики и анализа показателей крови (около 30 параметров), полученного на гематологических анализаторах нового поколения, с целью оценки эффективности противоанемической терапии.

Впервые в Российской Федерации представлен алгоритм ранней диагностики анемии, ассоциированной с РМЖ и колоректальным раком, с оценкой дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в исследовании, могут быть применены в работе онкологических учреждений Российской Федерации, а также будут внедрены в работу отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (хирургические, химиотерапевтические), что будет способствовать улучшению лечения онкологических пациентов РМЖ и колоректальным раком и позволит значительно снизить экономические затраты, связанные с пребыванием больных в стационаре. Представленную работу можно рассматривать в качестве алгоритмов диагностики при создании клинических рекомендаций по терапии анемического синдрома при РМЖ и колоректальном раке.

Полученные результаты внедрены в отечественную клиническую практику в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в онкологические центры и диспансеры России. Результаты работы включены в лекции кафедры онкологии Центра дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Внедрение новых подходов ранней диагностики анемии, ассоциированной со злокачественными

новообразованиями, в практическое здравоохранение значительно улучшит непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения, уменьшит количество побочных эффектов лекарственной терапии, а также повысит качество жизни пациентов.

Методология и методы исследования

В основании данной диссертационной работы лежит ретроспективный анализ историй болезни из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 2017-2019 гг. В исследование включались больные колоректальным раком и РМЖ в возрасте от 18 до 80 лет, проходившие химиотерапевтическое лечение, вне зависимости от стадии заболевания, подписавшие письменное информированное добровольное согласие на участие, с наличием морфологического подтверждения диагноза и отсутствием серьезных сопутствующих патологий, кровопотерей при операции не более 200 мл. Из исследования исключались пациенты, которым по той или иной причине пришлось прервать прохождение курса химиотерапии а также отказавшимся от дальнейшего участия, в возрасте старше 80 лет. Также критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО).

Оценка клинических исходов у пациентов, включенных в данное исследование, осуществлялась по следующим критериям:

- клинический: анамнез, общий осмотр, выявление клинически важных симптомов анемии, оценка качества жизни;
- лабораторный: определение более 30 показателей в общем анализе крови, биохимическом анализе крови и дополнительных лабораторных параметров оценки обмена железа и провоспалительных медиаторов;
 - иммунологический: иммуноферментный анализ, иммунотурбидиметрический метод;
- лучевые: оценка эффективности терапии;

- статистический: использование ЭВМ для анализа и хранения полученных данных.

Использовали следующие методы лабораторной диагностики:

- Методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США) в плазме крови определяли содержание ГП-25 или гепцидина;

- С помощью иммуноферментного анализа с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия) или с использованием автоматического анализатора Cobas c501 (Roche) определяли содержание ИЛ-6 в плазме крови;

- На автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche) проводилось исследование биохимических показателей обмена железа в сыворотке крови;

- Колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen.2» определяли уровень железа;

- Иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Transferrin ver.2» использован для определения уровня трансферрина;

- Иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем C-Reactive Protein Gen использован для определения уровня СРБ.

Программу IBM SPSS Statistics.v.26 использовали для проведения статистической обработки данных. Метод хи-квадрат был использован для сравнения качественных критериев, тест Манна-Уитни – для сравнения непараметрических показателей. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана-Майера, а для оценки различий - тест log rank. Факторы, влияющие на показатели выживаемости, оценивали с помощью Cox-регрессии.

Положения, выносимые на защиту

1. Целесообразна оценка уровня маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для определения риска развития анемического синдрома у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.
2. Для ранней диагностики железодефицитной анемии и функционального дефицита железа может служить определение уровня определенных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа в начале противоопухолевого лечения.
3. Определенные концентрации эритропоэтина, РТФ, ферритина и железа могут рассматриваться в качестве факторов прогноза развития анемии у пациентов на фоне проведения химиотерапевтического лечения.
4. Проведение противоанемической терапии может улучшить показатели БРВ у больных, получающих ХТ.
5. Целесообразно определение уровня С-реактивного белка для определения риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки») по следующим направлениям исследований: п.5. Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов; п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала для того, чтобы считать полученные результаты достоверными. Достоверность

представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от «06» июня 2023 года.

Проведен анализ иностранной и российской литературы по теме диссертации, спланирован дизайн работы, собран и проанализирован клинический материал. Были созданы подходы ранней диагностики анемии с использованием дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов, а также новые методы лечения анемического синдрома у онкологических больных.

Апробация диссертации состоялась «30» июня 2023 года на совместной научной конференции с участием клинико-диагностической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №15, отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (в настоящее время ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Материалы исследования были представлены на IV Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии в Москве 17–19 декабря 2018 года, а также на Международном форуме «Инновационная онкология» на сессии «Поддерживающая терапия в онкологии» в Москве 9-11 сентября 2021 года.

Публикации по теме диссертации

По теме данной диссертационной диссертации опубликовано 6 научных работ, включая 6 статей в журналах, входящих в список рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации диссертации

Текст диссертационной работы представлен на 156 страницах. Структура диссертации состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. В структуру диссертации входят 21 таблица и 42 рисунка. В списке литературы - 152 источника (30 — отечественных; 122 — зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современная лабораторная диагностика анемического синдрома онкологических больных

Анемический синдром (АС) включает в себя общие признаки, обусловленные гипоксией и циркуляторными нарушениями, а также симптомы, характерные для конкретного вида анемии. Критерии постановки диагноза АС различны для мужчин и женщин. Это определяется исходно различными нормами уровня гемоглобина. При этом необходимо учитывать уровень гематокрита крови. Так, относительная анемия, развившаяся на фоне гемодилюции, не может считаться АС. Мужчинам диагноз АС возможно поставить только при сочетании снижения уровня гемоглобина ниже 130 г/л при уровне гематокрита ниже 39%. Для женщин соответствующие показатели будут составлять 120 г/л и 36%. Несмотря на различные пороговые значения, принято использовать одинаковые методы определения степени тяжести анемии. Всего выделяют 4 степени, от лёгкой (уровень гемоглобина >95 г/л) до тяжёлой (уровень гемоглобина <65 г/л). К умеренным относят анемии при уровне гемоглобина от 80 до 94 г/л, а к выраженным – при уровне от 65 до 79 г/л. Примечательно, что данная распространённая классификация никак не учитывает уровень гематокрита, который в отдельных клинических ситуациях может существенно повлиять на показатель гемоглобина.

Существует ряд дополнительных классификаций анемий: в зависимости от числа ретикулоцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, размера эритроцитов. Анализ данных критериев может позволить предположить причину развития анемии. Алгоритм диагностики анемии зависит от конкретной клинической ситуации. На первом этапе возможно определение ретикулоцитарного индекса для исключения гиперпролиферативной анемии (при ретикулоцитарном индексе выше 2,5). Причинами такой анемии чаще всего являются острый гемолиз (например, вследствие воздействия токсических

веществ) или острая кровопотеря. При показателе ретикулоцитарного индекса ниже 2,5 наиболее информативным показателем для продолжения диагностического поиска является средний объём эритроцитов (MCV). При MCV менее 80 фл анемию называют микроцитарной. Наиболее частым видом микроцитарной анемии является железодефицитная. Другие причины включают талассемию, активное воспаление, сидеробластную анемию. Нормоцитарной называют анемию при MCV 80-100 фл. Причинами также может быть воспаление, а также почечная недостаточность, нарушения костного мозга. При MCV более 100 фл анемию называют макроцитарной. Причинами может быть дефицит витамина B12, фолатов, алкогольный цирроз печени, гипотиреозидизм, миелодиспластический синдром. В рамках данной диссертационной работы мы будем преимущественно рассматривать микро- и нормоцитарную анемию [8,29].

Дополнительным критерием, который может помочь в дифференциальной диагностике анемического синдрома, является уровень насыщения гемоглобина эритроцитом (МСН). При снижении данного показателя ниже 28 пг анемию называют гипохромной, её причиной может быть дефицит железа или талассемия. При нормальном показателе (28-32 пг) причиной может быть нарушение функции костного мозга (вырабатываются нормальные эритроциты, способны полноценно насыщаться железом, но их количество снижено), миелодиспластический синдром. Наиболее частой причиной гиперхромной анемии (уровень МСН выше 32 пг) является дефицит витамина B12 и/или фолиевой кислоты.) [12, 21, 23,24].

Множество факторов, вызывающий анемический синдром, делает особенно значимой задачу их дифференциальной диагностики. Помимо рассмотренных показателей (уровень гемоглобина, ретикулоцитов, МСН, MCV), необходим полноценный анализ общего анализа крови с лейкоцитарной формулой. Так, нельзя констатировать связь анемии с хроническим воспалением только исходя из косвенных показателей МСН, MCV. Дополнительную диагностическую ценность могут иметь морфологические характеристики эритроцитов, включая анализ на патологические включения в эритроцитах. Появление эритроцитов с изменённым различным размером называют анизоцитозом, различной патологически

изменённой формой – пойкилоцитозом. Оба данных фактора могут встречаться при АХЗ. Также может встречаться полихромазия (неравномерное окрашивание), базофильная пунктация (наличие органелл или их остатков, которые в норме элиминируются в процессе созревания эритроцита, встречаются в связи с поступлением незрелых эритроцитов из костного мозга), другие включения в эритроцитах (тельца Гейнца, Жолли и другие). Оценка уровня лейкоцитов, тромбоцитов и определение лейкоцитарной формулы помогают прогнозировать риск развития целого ряда заболеваний системы крови, ассоциированных с анемическим синдромом [10, 18].

В высококлассных анализаторах возможна оценка количества ретикулоцитов и содержание в них гемоглобина (RET-he). В норме данный показатель составляет от 28 до 35 пг. Данный показатель является одним из первых и наиболее чувствительных при развитии анемии (падение RET-he предшествует развитию анемии), а также одним из первых демонстрирует эффективность противоанемической терапии (например, его повышение может свидетельствовать об эффективности терапии эритропоэтином до непосредственного повышения уровня гемоглобина) [5, 45, 94, 139].

Также выделяют гемолитические анемии, которые, в свою очередь, на приобретенные (лекарственного и аутоиммунного генеза, связанные с интоксикацией при действии гемолитических веществ и бактериальных токсинов) и наследственные (связанная с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, талассемия, микросфероцитарная анемия). Также существуют смешанные анемии [89, 102].

Однако большинство рассмотренных факторов являются неспецифичными, корректный выбор противоанемической терапии, особенно при наличии комплексных причин её развития, остаётся сложной задачей. У онкологических пациентов, получающих химиотерапию, могут сочетаться дефицит железа, нарушение гемопоэза и нарушений функций почек, что приводит к развитию сложной клинической картины, требующей комплексной диагностики и терапии. Классифицировать такую анемию может быть сложно, т.к. у онкологических

пациентов возможно наличие железодефицитной анемии вследствие хронической кровопотери, В12-дефицитной (например, после гастрэктомии), апластической анемии (угнетение кроветворения на фоне цитотоксических препаратов), гемолитической анемии (также возможно на фоне приёма ряда лекарственных препаратов).

При определении патогенеза анемического синдрома и его дифференциальной диагностики изучают следующие параметры периферической крови: количественные и качественные характеристики эритроцитов; размер и форму эритроцитов; наличие регенераторных форм. По степени регенераторной активности костного мозга существуют виды анемий: гиперрегенераторные, регенераторные, гипорегенераторные, арегенераторные. Последние, в свою очередь, подразделяются на гипо- и апластические анемии. При гиперрегенераторных анемиях часто возникают ретикулоцитарные кризы, во время которых количество ретикулоцитов в периферической крови значительно превышает нормальные значения. При этом в периферической крови обнаруживаются эритрокариоциты - эритроциты с наличием ядра. К гиперрегенераторным анемиям относятся некоторые формы гемолитических анемий, а к гипорегенераторным – железо-, В12-, фолиеводефицитные анемии. Снижение либо отсутствие ретикулоцитов и повышение количества дегенеративных форм эритроцитов характерно для гипо- и арегенераторных анемий.

При проведении химиотерапевтического лечения у онкологических пациентов мы наиболее часто сталкиваемся с железодефицитной анемией (ЖДА) и анемией хронических заболеваний (АХЗ). Последняя связана с нарушением эритропоэза. При ней так же может отмечаться недостаток железа и трансферрина, однако уровень ферритина будет в норме. Мы более подробно рассмотрим данные виды анемий в последующих разделах.

1.2. Железодефицитная анемия у онкологических больных

Самая распространенная анемия у онкологических больных – железодефицитная (ЖДА), она занимает первое место среди всех анемий. ЖДА развивается при превышении уровня потребления железа в организме над поступлением. Таким образом, депо железа в организме истощается, что приводит к нарушению синтеза гемоглобина. По своим характеристикам ЖДА является микроцитарной и гипохромной. У онкологических пациентов ЖДА часто встречается при неудалённой первичной опухоли, для которой характерно периодическое кровотечение. К таким заболеваниям относятся большинство опухолей желудочно-кишечного тракта, рак тела и шейки матки и другие. Удаление источника кровопотери не всегда является возможным, что создаёт уникальные сложности при лечении анемии у онкологических пациентов.

Биологическая роль железа не ограничивается его структурной ролью в составе гемоглобина. Целый ряд биологических систем не может корректно функционировать при его дефиците [9, 25, 135, 138]. Железо поддерживает клеточную жизнеспособность через участие в тканевом дыхании, входит в состав хромопротеидов, ответственных за биологическое окисление, и является компонентом гема, который составляет основу гемоглобина, обеспечивающего транспорт кислорода к тканям. Железо также влияет на клеточный и неспецифический иммунитет и участвует в процессах митоза, синтеза коллагена, тирозина, катехоламинов и нуклеиновых кислот [2].

Опасен как дефицит, так и избыточное содержание железа. Если концентрация железа превышает связывающую емкость железосодержащих белков, оно становится токсичным. Свободное двухвалентное железо может инициировать цепные свободно-радикальные реакции, приводящие к окислительному повреждению липидов в мембранах, а также к повреждению белков и нуклеиновых кислот, что обуславливает его токсичные свойства [6, 15].

Высокоактивный гидроксильный радикал вызывает перекисное окисление липидов, разрывы ДНК и деградацию других биомолекул, что связано с

развитием нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Сегодня проблема избытка железа рассматривается не только в контексте повреждения паренхиматозных органов. Избыточное содержание железа активирует биологическое окисление, создавая цитотоксические продукты с мутагенными и токсическими в отношении генов эффектами [14].

В организме здорового взрослого человека железо содержится в количестве 3-5 г, 70% от которого входит в состав гемоглобина, а 15-25% — в ферритин и гемосидерин. Оставшаяся часть находится в миоглобине мышц, цитохромах и железосодержащих ферментах, таких как оксидазы, супероксиддисмутаза и каталазы, которые участвуют в электронном транспорте в митохондриях. Ежедневное поступление железа с пищей составляет 1-2 мг [9].

Усвоение железа ограничено и зависит от многих факторов, таких как состав пищи и состояние желудочно-кишечного тракта. Транспорт железа к клеткам осуществляется белками бета-глобулиновой фракции, синтезируемыми печенью, называемыми трансферринами. Существуют две формы трансферринов: мукозный и плазматический трансферрин. Мукозный трансферрин секретируется с желчью в кишечник, там он окисляет и связывает атомы Fe и проникает в энтероциты. Базальной частью клетки Fe передается ферритину или плазматическому трансферрину (ТФ) - аналогу ферритина. Содержащий железо плазматический ТФ, транспортируется по организму по кровотоку. Комплекс железа и ТФ прочно связан и не может пассивно проникать в клетки, требуя специфических механизмов для поглощения. Большинство клеток, включая эритроциты и гепатоциты, имеют рецепторы для ТФ на своей поверхности. Молекула ТФ с железом связывается с рецептором, после чего поглощается клеткой путем эндоцитоза. Внутри сформированной везикулы меняется pH, Fe меняет степень окисления на двухвалентную, далее используется для синтеза HGB или сохраняется в качестве депонированного Fe. Во время этого процесса под влиянием протеолитических ферментов от рецептора отщепляется и попадает в кровь растворимый рецептор трансферрина (РТФ) - стабильный пептидный фрагмент, уровень которого отражает активность рецепторов ТФ в организме. В

отличие от других рецепторных систем, РТФ не деградируют во время утилизации Fe, не подвергаются разрушению в лизосомах. Цикл рецептора ТФ ускоряется при повышенной потребности организма в Fe, и все большее количество рецепторов располагается на поверхности клетки. Соответственно, при недостаточном количестве Fe в организме происходит увеличение экспрессии рецепторов ТФ на эритроблестах, вследствие чего в крови повышается уровень РТФ [144].

Fe не выводится через почки, в связи с чем его избыточное количество накапливается в печени, связываясь с ферритином (ФР). Fe, «запасенное» в печени составляет значительную часть общего железа в организме, по своему количеству уступая только активному железу, которое содержится в HGB и миоглобине. ФР и гемосидерин - основные формы депонированного Fe – участвуют в связывании избытка Fe и откладываются в тканях, в особенности - в печени, селезенке, костном мозге и мышцах. Уровень ФР в крови является индикатором количества запасного железа в организме.

ФР состоит из гидрата трехвалентного железа и апоферритина, который окружает ядро из гидрофосфата Fe. Внутри молекул содержатся кристаллы FeOОН. Двухвалентное Fe проходит через поры, окисляются до трехвалентных ионов, превращаются в FeOОН и образуют кристаллы. Fe может высвободиться из ФР с помощью супероксидрадикалов, которые образуются в активированных лейкоцитах. В составе ФР находится около 15-20% от общего содержания Fe в организме. Уровень циркулирующего в крови ФР находится в прямой пропорциональной зависимости с количеством запасов Fe. При отсутствии хронических заболеваний уровень ФР в крови точно отражает запасы железа в организме. [71, 44].

Таким образом, при ЖДА уровень ФР значительно снижается, а уровень РТФ – повышается. Анемия при ЖДА характеризуется микроцитарностью ($MCV < 80$ фл), гипохромностью ($MCH < 27$ пг) и низким содержанием HGB в ретикулоцитах ($RET-HE < 28$ пг).

1.3. Лечение железодефицитной анемии

Основная цель лечения железодефицитной анемии (ЖДА) — восполнить дефицит железа в организме. После подтверждения дефицита железа необходимо выяснить его причину. Основные причины ЖДА включают хронические кровопотери, проблемы с всасыванием железа (например, при энтеритах), и повышенные потребности организма в железе (во время беременности и лактации).

Раньше считалось, что легкий дефицит железа можно исправить диетой. Однако, современные исследования показывают, что диета не способна полностью устранить дефицит железа. Пищевое железо усваивается ограниченно; даже при рационе, богатом железом, всасывается не более 2,5 мг в день, а 1 мг теряется с калом. Медикаменты с двухвалентными солями железа усваиваются в 20 раз лучше. При выборе продуктов важно учитывать форму железа: гемовое железо, содержащееся в мясе, усваивается гораздо эффективнее, чем железо из растений, которое поглощается хуже из-за присутствия ингибиторов абсорбции, таких как оксалаты и фитаты. Например, коэффициент абсорбции железа из мяса составляет 17-25%, а из фруктов — не более 2-3%. Сбалансированная диета может удовлетворить физиологические потребности в железе, но не устранить его дефицит [8, 39, 65].

На фармацевтическом рынке появилось множество новых железосодержащих препаратов. Их эффективность зависит от формы железа. Для перорального приема обычно используют препараты с двухвалентным железом (сульфат, фумарат или глюконат) и реже с трехвалентным железом из-за низкой усвояемости последнего. Лечение железодефицита длительное, от нескольких недель до месяцев, и требует тщательного выбора препарата. Нормализация уровня гемоглобина не означает завершение лечения; необходимо контролировать уровень ферритина в крови, который должен быть не менее 100 нг/мл. Появившийся недавно препарат железа карбоксимальтозат (феринжент), предназначенный для внутривенного введения, оказался высокоэффективным,

при этом он сохранял свою эффективность как в монорежиме, так и в сочетании с ЭПО [79]. Феринжект известен своей хорошей переносимостью и низким риском аллергических реакций.

Использование показателя RET-HE в анализаторах позволяет точно отслеживать восстановление уровня гемоглобина (HGB). Уровень RET-HE тесно связан с процентом гипохромных эритроцитов. Уже через две недели лечения препаратами железа у пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) наблюдается повышение уровня гемоглобина в ретикулоцитах и снижение процента гипохромных эритроцитов. Важно, что на RET-HE не влияют воспалительные и другие заболевания, в отличие от биохимических показателей.

Нарушения метаболизма железа, вызванные наследственными или приобретенными факторами, могут привести к дефициту или избытку железа в организме, что чревато серьезными заболеваниями. Несмотря на достижения в диагностике и лечении ЖДА, некоторые случаи остаются необъясненными. Возможно, это связано с генетическими дефектами железосвязывающих белков, которые постепенно истощают запасы железа и вызывают ЖДА. Проблема лечения ЖДА, хотя и достигла значительного прогресса, остается актуальной. [28].

1.4. Анемия хронических заболеваний у онкологических больных

Анемия, возникающая у больных с инфекцией, воспалением, неоплазмами и продолжающаяся более 1-2 месяцев, обозначается как АХЗ. По распространенности АХЗ онкологических больных занимает второе место среди всех анемий. Этот синдром обусловлен как спецификой основного заболевания, так и проводимой терапией [1, 7]. В плане диагностики и лечения важно дифференцировать ЖДА от перераспределительного дефицита железа при АХЗ. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма является активация под влиянием инфекции, ЗНО аутоиммунной

дисрегуляции Т-клеток и моноцитов, которые продуцируют в ходе иммунной реакции цитокины, в частности, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- α), интерферон- γ (ИТФ- γ) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен Fe, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) — ключевого гормона для эритропоэза. В связи с выбросом медиаторов воспаления происходит снижение продолжительности жизни эритроцитов со 120 до 90-60 дней [3, 19, 20]. В итоге, это приводит к снижению уровня железа в крови, накоплению его в макрофагах, что ограничивает его доступность для предшественников эритроцитов, что вызывает функциональный дефицит железа: несмотря на достаточное количество железа в организме, оно не может быть использовано для синтеза HGB. Таким образом, ключевым патогенетическим фактором в развитии анемии хронических заболеваний (АХЗ) является нарушение высвобождения железа из депо [88, 125, 140, 148].

Нарушение обмена железа, влияние гуморальных ингибиторов эритропоэза, снижение продолжительности жизни эритроцитов, недостаток эритропоэтина играют важную роль в патогенезе АХЗ.

Воспаление приводит к увеличению уровня ферритина (ФР), параллельно с повышением плазменных белков острой фазы, гаптоглобина и СРБ. Поэтому ферритин в сыворотке действует как белок острой фазы воспаления, что может вызвать ложное повышение его уровня, даже если запасы железа в организме не изменились. У пациентов с анемией хронических заболеваний (АХЗ) уровень ферритина в сыворотке повышен. Если у них также есть дефицит железа, уровень ферритина снижается, но не так сильно, как при железодефицитной анемии (ЖДА). Уровень ферритина в сыворотке менее 100 нг/мл указывает на дефицит железа, тогда как уровень выше 100 нг/мл свидетельствует об его отсутствии [12].

При анемии хронических заболеваний (АХЗ) анемия обычно начинается как нормоцитарная и нормохромная, с нормальными уровнями RET-HE. Если состояние не улучшается, она прогрессирует до нормоцитарной, гипохромной стадии, а затем до микроцитарной, гипохромной. Тем не менее, микроцитоз при

АХЗ редко достигает степени, характерной для железодефицитной анемии (ЖДА): значения MCV менее 72 фл практически не встречаются [21].

Ключевым дифференциально-диагностическим параметром при дифференциальной диагностике между истинной железодефицитной анемией (ЖДА) и дефицитом железа, связанным с анемией хронических заболеваний (АХЗ), является уровень растворимого рецептора трансферрина (РТФ) в сыворотке крови. РТФ не зависит от степени воспаления и отражает только оксигенацию организма. При АХЗ уровень РТФ остается в норме или даже ниже, в то время как при ЖДА он значительно повышен. Частые кровопотери при опухолях желудочно-кишечного тракта часто вызывают истинный дефицит железа (ЖДА) [38].

1.5. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике

Как упоминалось ранее, контроль эритропоэза — это сложный процесс, в котором играют ключевую роль различные ростовые цитокины. Для окончательного позревания эритроидных клеток необходимо наличие эритропоэтина (ЭПО). В начале XX века эксперименты на лабораторных животных показали, что введение сыворотки крови от животных с анемией у здоровых животных стимулирует процесс эритропоэза. Французские ученые Карно и Де Фландр в 1906 году предположили наличие гормонального фактора, регулирующего процесс образования эритроцитов, и назвали его гемопоетином, который позднее был назван эритропоэтином. Гормон был выделен в чистом виде лишь в 1977 году. В 1985 году его ген был клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомячка. Термин "эритропоэтин" был введен в 1948 году Bonsdorff и Jalavisto. В 1950 году была доказана связь между уровнем продукции эритропоэтина и наличием гипоксии [4]. Активация ЭПО-гена необходима для синтеза ЭПО. Как было отмечено, важнейшим элементом в этом процессе является фактор, вызываемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α , гипоксией

индуцируемый фактор).

ЭПО - это гликопротеиновый гормон, который производится преимущественно в почках и в меньшей мере в печени. Методы гибридизации показали, что в почках ЭПО локализуется в основном в интерстициальных фибробластах трубочек коркового вещества, прилегающих к проксимальному эпителию канальцев. Остальная часть ЭПО вырабатывается в гепатоцитах и клетках, подобных печеночным фибробластам, известных как клетки Ито.

ЭПО играет ключевую роль в регуляции образования эритроцитов у людей и животных, являясь основным медиатором нормальной физиологической реакции гипоксии. Основная функция ЭПО заключается в контроле процессов пролиферации и дифференцировки предшественников эритроидного ряда. Наибольшее воздействие ЭПО наблюдается на ранних стадиях развития эритроидных клеток, таких как самые начальные клетки эритроидного ряда, при этом его влияние постепенно снижается на более зрелых стадиях развития (проэритробласты, базофильные/ полихроматофильные /оксифильные нормобласты). Рецепторы ЭПО присутствуют на поверхности клеток-предшественников эритроидного ряда, но зрелые эритроциты не чувствительны к этому гормону из-за отсутствия таких рецепторов.

Другой важной особенностью ЭПО является способность предотвращать программированную клеточную гибель на поздних стадиях развития путем подавления фагоцитоза клетками-макрофагами. Уровень образования новых эритроцитов в костном мозге коррелирует с концентрацией эндогенного ЭПО в крови. Недостаточное выделение эндогенного ЭПО в ответ на гипоксию может привести к развитию анемии. В норме концентрация ЭПО в крови варьирует от 4,3 до 32,9 мЕ/мл, при том, что его запасов в организме не существует. Его концентрация в сыворотке низкая, но стабильная. Образование ЭПО регулируется не нервной или гуморальной системами, а кислородозависимо: снижение кислорода в тканях стимулирует почки к повышению синтеза ЭПО. Этот гормон, связываясь с рецепторами на эритроидных предшественниках в костном мозге, стимулирует их развитие и пролиферацию, увеличивая уровень гемоглобина

(HGB). Таким образом, снижение тканевого кислорода запускает продукцию ЭПО: когда оксигенация падает ниже порога, активируются эпоциты в почках и печени, усиливая выработку гормона. Повышение числа эритроцитов затем снижает синтез ЭПО. Уровень ЭПО стабилен вне зависимости от пола и возраста, аналогично числу эритроцитов. Поэтому концентрация ЭПО в сыворотке крови отражает его реальную выработку в организме.

ЭПО, будучи мощным фактором роста, активен в низких концентрациях, что требует строгой и постоянной регуляции его продукции. Существенное повышение уровня ЭПО в сыворотке наблюдается только при снижении гемоглобина ниже 105 г/л.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью уменьшается количество клеток, продуцирующих ЭПО, и синтез гормона не поддерживается на должном уровне, несмотря на уровень оксигенации. Это приводит к эритропоэтин-дефицитной анемии, число случаев которой растет из-за увеличения хронических и онкологических заболеваний, а также применения интенсивной химиотерапии. Моделью адекватной продукции ЭПО степени анемии является ЖДА, апластическая и гемолитическая анемии, которые протекают с повышением уровня ЭПО, тогда как при АХЗ у онкологических больных эритропоэтин-дефицитная анемия сопровождается низкими показателями ЭПО, не соответствующими степени выраженности анемии, и обусловленными нарушением выработки адекватного количества ЭПО в почках [4, 141].

Значимость разных патогенетических факторов варьируется у отдельных пациентов, что объясняет различие в ответах на рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО). Пациенты с АХЗ, у которых анемический синдром вызван сниженной продукцией эндогенного ЭПО и подавлением эритропоэза провоспалительными цитокинами, с большей вероятностью положительно отреагируют на рчЭПО [50].

Определение концентрации ЭПО в сыворотке крови применяется как дополнительный тест для определения причин анемии или эритроцитоза. При

железодефицитной, апластической и гемолитической анемиях наблюдается повышение уровня ЭПО, в то время как анемия АХЗ у некоторых пациентов сопровождается низкими уровнями ЭПО. При истинной полицитемии, характеризующейся неконтролируемой продукцией эритроцитов, уровень сывороточного ЭПО либо снижен, либо остается в норме.

У онкологических пациентов дефицит железа часто сопровождается недостаточной выработкой ЭПО. Для эффективной терапии с применением ЭПО важно учитывать запасы железа в организме и его метаболизм. Реакция на ЭПО зависит от того, насколько железо доступно клеткам костного мозга, чувствительным к ЭПО. Если дозы ЭПО не соответствуют доступному железу, эффективность терапии будет снижена. Поэтому при терапии ЭПО необходимо учитывать риск дефицита железа у пациентов и регулярно мониторить показатели обмена железа. Простые и доступные тесты для оценки метаболизма железа включают измерение уровня сывороточного железа и содержания сывороточного ферритина. Один из признаков положительной реакции на ЭПО – увеличение числа циркулирующих РФФ на 25% и более по сравнению с уровнем данного показателя до начала лечения. Этот параметр рекомендуется использовать в клинической практике [16].

Для мониторинга пациентов, получающих терапию ЭПО, важны показатели уровня HGB и количества ретикулоцитов. Повышение концентрации HGB через 2-4 недели после начала терапии ЭПО подтверждает эффективность лечения. Однако этот параметр не подходит для оценки реакции у пациентов, получающих эритроцитарные трансфузии или химиотерапию. Существенное увеличение числа ретикулоцитов служит надежным показателем хорошего ответа на терапию ЭПО.

ЭПО – это гликопротеин, который выступает как митозостимулирующий фактор и гормон дифференцировки, способствующий превращению стволовых клеток в эритроциты. Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток в зрелые эритроциты, причем чувствительность этих клеток к ЭПО зависит от их степени зрелости.

Современные лабораторные методы позволяют точно измерять уровень

ЭПО в сыворотке крови, что помогает определить причины анемии или эритроцитоза. При лечении препаратами группы ЭПО необходимо постоянно контролировать количественные показатели крови (число эритроцитов, гематокрит, гемоглобин, ретикулоциты) и проводить тесты для оценки метаболизма железа в организме, включая уровни ферритина, трансферрина, РТФ, ЭПО в крови.

1.6. Гепсидин — основной регулятор метаболизма железа

Абсорбция, рециркуляция, хранение и утилизация железа — это взаимосвязанные, но пространственно разнесённые процессы. Белки, регулирующие метаболизм железа, получают сигналы от разных тканей организма. Когда уровень железа в организме падает ниже критического уровня, энтероциты усиливают его абсорбцию до достижения насыщения, после чего происходит обновление внутреннего эпителия, и абсорбция снижается. Считается, что существует мощная обратная связь между уровнем железа в организме и его всасыванием в пищеварительном тракте. Ранее сывороточный ферритин, трансферрин и растворимые рецепторы трансферрина считались возможными гуморальными регуляторами метаболизма железа. Однако в последние годы признано, что гепсидин является ключевым регулятором этого процесса [11].

Гепсидин (ГП) представляет собой белок острой фазы, принимающий участие в регуляции обмена железа, с сильными антибактериальными свойствами, который синтезируется в печени [110]. ГП нарушает структуру мембран бактерий, кроме того, в кровотоке формирует неблагоприятное микроокружение для патогенных микроорганизмов. ГП создает недостаток необходимого компонента для синтеза фермента супероксиддисмутазы микробами, стимулируя запасание железа клетками макрофагального ряда. У ГП существуют и другие функции, помимо защитной. Впервые Pigeon и соавт. в своем исследовании показали связь между ГП и обменом Fe [114]. Они обнаружили, что при избыточном содержании Fe в гепатоцитах стимулируется продукция ГП. Соответственно, при повышенной

продукции ГП снижается абсорбции Fe энтероцитами.

По данным исследований [104, 146] показано следующее: повышенная выработка гепцидина при инфекциях и воспалениях приводит к дефициту железа при АХЗ. Это было подтверждено в экспериментах на трансгенных мышах и у людей с инфекционными заболеваниями и воспалениями. Гепцидин блокирует транспорт железа в организме, включая кишечный эпителий, макрофаги и плаценту. У людей с аденомами, продуцирующими гепцидин, развивается дефицит железа, устойчивый к лечению железосодержащими препаратами. Любой хронический патологический процесс, сопровождающийся активацией иммунной системы, такой как канцерогенез, аутоиммунные или инфекционные процессы, может повысить уровень гепцидина, что ограничивает поступление железа в костный мозг, несмотря на его значительные запасы в организме.

Связь между интерлейкинами и гепцидином можно представить следующим образом: уровень ИЛ-6, основного провоспалительного агента, резко возрастает при воспалении, стимулируя продукцию гепцидина гепатоцитами. Гепцидин посредством препятствия выходу железа из макрофагов и абсорбции железа в кишечнике способен приводить к развитию анемического синдрома [32, 33, 85, 103]. Когда в случае наличия ЖДА наблюдается гипоксия, происходит обратный процесс: при снижении экспрессии гена ГП, происходит повышение захвата Fe из макрофагов и кишечника [55, 56, 64]. Контроль экспрессии гена ЭПО, включающегося в метаболизм Fe, осуществляется под действием повышенной концентрации HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора). При этом увеличивается концентрация и активность ЭПО, что вызывает выход Fe из ретикулоэндотелиальных клеток и его использование для продукции HGB.

Согласно данным литературы [73], на экспериментальных моделях и у добровольцев внутривенное введение ИЛ-6 сопровождается повышением продукции ГП-25 с последующим развитием гипоферремии и железodefицитного эритропоэза, а при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается АХЗ. ИЛ-6 играет важную роль в иммунном ответе, воспалении и гемопоэзе. ИЛ-6 оказывает различное биологическое воздействие на клетки

посредством связывания с трансмембранным рецептором ИЛ-6, а также с растворимым рецептором ИЛ-6. Нарушение регуляции непрерывной продукции ИЛ-6 отдельной популяцией клеток играет патологическую роль в различных воспалительных аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, ИЛ-6 участвует в развитии и прогрессии ЗНО. Высокие уровни циркулирующего ИЛ-6 наблюдаются почти при всех типах ЗНО и являются негативными предикторами [92]. Уровни ИЛ-6 отрицательно коррелируют с уровнями HGB у больных с распространенным эпителиальным раком яичников, РМЖ, раком тела матки и др. [26, 128]. Таким образом, уровень ИЛ-6 также может быть использован в качестве диагностического маркера при анемии.

При применении рекомбинантного ГП появляются новые терапевтические стратегии для лечения разнообразных заболеваний, таких как ассоциированный с мутациями гена HFE (High Fe) и ювенильный гемохромтоз. При АХЗ, часто устойчивой к терапии ЭПО, подавление ГП может привести к выходу депонированного в макрофагах Fe и, соответственно, нормализации уровня HGB. Такое воздействие рекомбинантного ГП на кроветворение показано в эксперименте [127]. Полученные в эксперименте антитела к рецептору ИЛ-6 способствовали снижению выработки ГП и нормализации кроветворения [113].

Помимо вышеперечисленных маркеров, диагностическим значением обладает так называемый свободный HGB, уровень которого резко повышается при анемии, связанный с гемолизом эритроцитов (гемолитической анемией). Нормальный уровень свободного HGB колеблется в пределах 0,017 до 0,045 г/л. При гемолизе его уровень повышается. Поскольку свободный HGB в кровяном русле соединяется с гаптоглобином, то снижение уровня гаптоглобина также является маркером гемолитической анемии. HGB в крови расщепляется на соединение, называемое билирубином. Высокий уровень билирубина в кровотоке также может быть признаком гемолитической анемии [35].

1.7. Лечение анемии хронических заболеваний у онкологических больных в процессе химиотерапии

Полихимиотерапия (ПХТ) представляет современный стандарт лечения распространенных стадий РМЖ. При прохождении курса ПХТ угнетается процесс кроветворения, особенно образования эритроцитов. До 30% пациентов РМЖ еще до начала терапии страдают от анемии, которая усиливается при проведении ХТ или развивается у больных, ранее не страдавших АС [19, 22, 74]. АС сказывается на отдаленных результатах, а также провоцирует развитие гнойно-септических послеоперационных осложнений. По данным многочисленных работ, не только стадия онкологического процесса и размер опухоли влияют на прогноз заболевания, но и наличие у пациента анемии [37, 114]. При нормализации концентрации HGB у больных РМЖ, проходящих химиотерапевтическое лечение, происходит увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости [19, 22]. Поскольку в опухолевых клетках при гипоксии существенно изменяется обмен веществ, активируются адаптационные механизмы, вызванное анемией кислородное голодание существенно снижает эффект от лекарственного лечения. Активируемые гипоксией гены семейства HIF-1, запускают каскад молекулярных aberrаций, в частности, происходит избыточный синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [13].

Частота встречаемости анемии у онкологических пациентов существенно варьирует в различных работах, может достигать 90%. Laura Merlini с соавт. пытались максимально объективно отразить реальное состояние клинической практики, для чего собрали информацию о наличии анемии за 1 заранее определённый день в целом ряде клиники Италии и Австрии. Всего в анализ вошли данные 1412 пациентов из химиотерапевтических отделений, в подавляющем большинстве случаев (80%) у них были солидные опухоли, 57% получили 3 или менее курсов химиотерапии. Симптомы анемии были отмечены у 32% пациентов, при этом у 14% уровень гемоглобина был ниже 10 г/дл, только 9% получали противоанемическую терапию, у 4% очередной курс лечения был

отложен из-за анемии. Наиболее часто анемия встречалась при колоректальном раке, РМЖ и раке легкого [52, 96, 117]. Безусловно, различие данных о частоте анемии у онкологических пациентов в литературе объясняется большим количеством факторов, которые потенциально могут повлиять на её развитие. Необходимо учитывать вид онкологического заболевания, возраст пациентов, сопутствующую патологию, распространённость опухолевого процесса. Доля пациентов с анемией будет различной в клиниках разного уровня, в зависимости от готовности принимать на лечение пациентов с более тяжёлым исходным состоянием. Так, частоту встречаемости анемии у пациентов, получающих химиотерапию в стационаре федерального центра и дневном стационаре небольшого регионального отделения будет ожидаемо различной. Более тяжёлые пациенты будут маршрутизированы в учреждение более высокого уровня. Данный фактор редко можно учесть при анализе публикаций. Также ключевым фактором является соблюдение принципов проведения сопроводительной и поддерживающей терапии [109].

В широкомасштабном исследовании Hairong Xu с соавт., включающем 4426 пациентов с пятью наиболее распространенным солидными ЗНО (РМЖ, колоректальный рак, рак желудка, рак легкого, рак яичников), показало, что анемия различной степени тяжести развилась у пациентов на фоне проведения ХТ в 89,5% случаев (изначально до лечения анемии у пациентов не было). Также авторы проанализировали корреляцию между возникновением анемии и степенью ее тяжести и режимом ХТ, который получали пациенты в данном исследовании. Частота развития анемии была наибольшей при ХТ по схеме ТСН, при этом доля средней и тяжелой анемии у этих пациентов была также преобладающей [149]. Частота анемии 2-й степени тяжести варьировала от 18,2% у пациентов с РМЖ, получавших режим ТС, до 59,7% у пациентов с раком яичников, получавших режим карбоплатин + паклитаксел. Меньшая доля пациентов имела анемию 3-й степени тяжести ($HGB < 8$ г / дл), с самой низкой долей у 2% пациентов с РМЖ, получавших режим ТС, и самой большой долей (17%) у пациентов с раком яичников, получавших Carbo-Tax. Таким образом, исследователи показали, что

частота анемии умеренной и тяжелой степени тяжести (HGB <10 г/дл) была значительно высокой у пациентов с солидными опухолями, получающих ХТ. Частота анемии была выше у пациентов с более поздними стадиями заболевания. В целом, риск анемии 2-й степени увеличился с 29% при I стадии до 49% при IV стадии. Анемия 3-4 степени встречалась у 12% пациентов с IV стадией заболевания. При этом наиболее часто страдали пациентки, получавшие лечение по поводу рака яичников – анемия отмечена 21,2% при IV стадии, а наиболее редко – больные колоректальным раком. При IV стадии заболевания анемия была выявлена только у 3,7%.

Для лечения АХЗ у онкологических пациентов необходим комплексный подход. Ключевыми факторами являются доступность железа и стимуляция эритропоэза. Задачей клинициста является корректное определение наличия относительного или абсолютного дефицита железа, корректный выбор препаратов железа, своевременное назначение рекомбинантных эритропоэтинов в процессе терапии. Ряд новых подходов могут войти в клиническую практику в ближайшем будущем. Так, для преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе могут быть использованы антагонисты ГП. Стимуляция эритропоэза на фоне хронического воспаления (которое невозможно полностью устранить у многих онкологических пациентов) представляет сложную задачу, которая также находится в фокусе внимания учёных [143].

Преобладающие механизмы опухоль-ассоциированной анемии, химиоиндуцированной анемии и анемии, связанной с повреждением почек (как опухолевым, так и иной этиологии), - снижение эритропоэза за счет ряда факторов. К ним относятся снижение выработки эритропоэтина вследствие острого повреждения почек или хронической болезни почек, недостаточность поступления алиментарного железа, фолиевой кислоты и витамина В12, а также повреждение костного мозга из-за метастазов в кости, миелодисплазии или миелосупрессивной ХТ. Снижение уровня эритроцитов может возникать у пациентов с тимомой, лейкемией или лимфомами из-за ассоциированных с опухолью цитокинов или, в редких случаях, из-за индукции антител против

эритропоэтина, вырабатываемого почками, после использования экзогенного эритропоэтина [76]. Кроме того, пациенты со ЗНО, вызванными гемопоэтическими предшественниками (то есть острыми и хроническими лейкозами), часто страдают анемией. Частично это может происходить из-за гиперпролиферации бластных клеток костного мозга, которые «вытесняют» популяцию незлокачественных клеток, тем самым предотвращая взаимодействие нормальных эритроидных бластообразующих единиц с фактором стволовых клеток и стромальными клетками костного мозга, которые, являются необходимыми для поддержания их дифференцировки и роста. Кроме того, мутации или связанное с терапией ингибирование внутриклеточного домена c-kit (CD117) также может частично отвечать за снижение эритропоэза за счет снижения c-kit-зависимого фосфорилирования и внутриклеточного взаимодействия между c-kit и тирозинкиназным доменом рецептора эритропоэтина [107].

Определение уровня ЭПО при ЗНО может быть эффективной диагностической опцией, поскольку снижение его уровня не только будет говорить о нарушении функции почек, но и будет одной из основных причиной анемии. В исследовании M Ozguroglu с соавт. уровни ЭПО в сыворотке измеряли с помощью иммуноферментного анализа у онкологических больных без анемии ($n = 34$) и у больных раком с анемией ($n = 40$), которые либо получали ХТ ($n = 21$), либо не получали ($n = 19$). У онкологических больных, страдающих АС, снижается ответ ЭПО на концентрацию HGB в крови (средние значения: $40,1 \pm 34,7$ ед/мл) в сравнении с больными, страдающими только ЖДА (средние значения: $69,7 \pm 68,6$ ед/мл) ($p < 0,05$). У пациентов с железодефицитной анемией без ЗНО эритропоэтиновый ответ был очень высоким и обратно коррелировал с уровнем HGB ($r = -0,69$; $p = 0,05$). Хотя не было корреляции между ответом HGB и ЭПО при анемии у онкологических больных ($r = -0,07$), было обнаружено, что у онкологических пациентов с АС концентрация ЭПО в крови выше (средние значения: $40,1 \pm 34,7$ ед/мл), чем у пациентов без анемии (средние значения: $19,96 \pm 18,4$ ед/мл). Статистически значимой разницы между уровнями ЭПО у больных раком анемии с ХТ или без нее не было (в среднем $43,7 \pm 37,7$ ед/мл и $41,9 \pm 30,08$

ед/мл соответственно ($p > 0,05$). В этом исследовании продемонстрировали, что анемия у онкологических больных была вызвана ослабленным ответом ЭПО, а не его количественным дефицитом [101].

Одной из причин ослабленного ответа на ЭПО – абсолютный или функциональный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа – состояние, при котором уровень железа менее 9 мкмоль/л, ФР менее 20 нг/мл, общая желесозвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) – менее 45 мкмоль/л, а насыщение трансферрина менее 20%. Функциональный дефицит железа – уровень ФР > 100 мг/л, при насыщении трансферрина железом $< 20\%$, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (RET-HE) < 27 пг, а число гипохромных эритроцитов $> 5\%$. Определение уровня сывороточного ФР представляет собой наиболее распространенный метод диагностики железодефицита в связи с точной корреляцией с количественными запасами Fe в организме. Так как сывороточный ФР является острофазовым белком, его диагностическая применимость значительно ухудшается при наличии острых или хронических воспалительных процессов. В этом контексте насыщение трансферрина железом становится более надежным для диагностических целей.

Примечательно, что в клинической практике только половина онкологических больных с анемией исследуется в отношении профиля железа, а когда это происходит, исследование в основном состоит из измерений ФР, тогда как насыщение трансферрина, РТФ и, в особенности, среднего содержания HGB в ретикулоцитах, используется редко. Это актуальный вопрос, так как среди онкологических больных со сниженным насыщением трансферрина более 80% имеют нормальные или повышенные значения ФР.

Однако, высокая концентрация ФР не всегда может указывать о функциональном дефиците железа. Это критерий не абсолютен, он может свидетельствовать об избытке железа в организме человека. Более информативными и полезными для выявления функционального дефицита железа, хотя и менее доступными для этой цели, являются измерения содержания

HGB в ретикулоцитах, определение процентного содержания гипохромных эритроцитов в образце, РФ [72, 133].

Определение функционального дефицита железа является важной опцией в диагностике АС у онкологических больных. Это было показано в исследовании, включившем в себя 597 пациентов, проходящих противоопухолевое лечение. Статус железа в основном оценивался с помощью процента насыщения трансферрина, поскольку ФР является реагентом острой фазы воспаления, а также из-за воспаления, связанного с раком, он не может дать точную картину запаса железа при этом заболевании. Если для оценки дефицита железа использовать только ФР (с пороговым значением менее 30 нг/мл), большая часть пациентов с функциональным дефицитом железа не будет диагностирована. Это показывает важность определения процента насыщения трансферрина как биомаркера для выявления АС у онкологических больных [84].

Еще одним активно изучаемым фактором, влияющим на развитие анемии, является белок – ГП-25. ГП-25 - пептидный гормон, синтезируемый преимущественно печенью, являющийся главным регулятором потребления железа и поддержания гомеостаза железа в организме [83]. Кодированный геном НАМР в хромосоме 19 ГП-25 синтезируется как пропептид, состоящий из 84 аминокислот [110]. В кровоток ГП-25 секретируется в виде биоактивного пептидного гормона, состоящего из 25 аминокислот [70, 110, 114]. Данный гормон был впервые обнаружен и описан в 2001 году как антибактериальный пептид (Hercidin Antimicrobial Peptide), способный повреждать мембрану бактерий. Впоследствии установлено, что ГП-25 является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо, тем самым выполняя свою основную биологическую функцию - снижение уровня железа в кровеносном русле [70, 114]. ГП-25 индуцирует деградацию ферропортина, основного клеточного транспортера железа. Избыток ГП-25 блокирует экспорт железа из клеток, таких как макрофаги и энтероциты. ГП-25 также негативно регулируется эритропоэтическими сигнализациями. В настоящее время считают, что предшественники эритроцитов продуцируют эритроферрон

(ERFE) в ответ на эритропоэтин (ЭПО). ERFE затем выступает посредником снижения уровня ГП-25 в гепатоцитах через неизвестные пути. Другие факторы, такие как гормоны, факторы роста, гепарины и ЭПО, могут также контролировать экспрессию ГП-25 в печени. Параллельно с тем, что уровень ГП-25 контролируется ЭПО, низкие концентрации кислорода также приводят к уменьшению синтеза ГП-25. Известно, что в условиях низкого уровня кислорода стимулируется продукция эритроцитов, что приводит к повышенному спросу на железо [59, 137]. Следует отметить, что у онкологических больных источником ГП-25 могут быть сами опухолевые клетки. Повышенная экспрессия ГП-25 в периферической крови при ЗНО сопровождается увеличением локальной мРНК. В свою очередь ГП-25 предотвращает экспорт железа посредством деградации ферропортина и увеличивает пул железа в опухолевых клетках, помогая им выживать и размножаться [115]. Дефицит ГП-25 связан с такими заболеваниями, как β -талассемия и врожденная дизэритропоэтическая анемия, при которой и перегрузка железом, и анемия могут присутствовать одновременно [26, 75, 118]. Эти комплексные заболевания характеризуются неэффективным эритропоэзом, из-за преждевременного апоптоза эритроидных предшественников [27, 136]. Отсутствие зрелых эритроцитов в кровотоке приводит к анемии и повышенному синтезу ЭПО с целью ускорить эритропоэз. В этих условиях синтез ГП-25 подавляется факторами, секретируемыми эритроидными предшественниками: вероятно, эритроферроном и/или GDF15 (англ. growth differentiation factor 15) [80, 106]. По аналогии с наследственным гемохроматозом, низкий уровень ГП-25, в свою очередь, приводит к чрезмерному поглощению организмом железа и перегрузке данным микроэлементом [126]. Лечение этих пациентов включает гемотрансфузии и/или применение хелаторов железа [122]. У пациентов, получавших переливание крови, анемия умеренно корректируется, а также из-за снижения интенсивности эритропоэза уровень ГП-25 может частично нормализоваться. Применением хелаторов железа может скорректировать перегрузку железом, однако данный вид лечения обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов. Существуют обратные ситуации, когда

анемии возникают в результате избыточной продукции ГП-25 и сопровождаются низким уровнем железа. Наиболее распространенная причина повышенного ГП-25 - воспаление, связанное с хроническим заболеванием, которое может привести к развитию АХЗ. АХЗ наблюдается при широком спектре хронических заболеваний, включая болезни почек, травмы, инфекционные, злокачественные, ревматологические, а также воспалительные заболевания различного генеза [49]. Этиотропная терапия - предпочтительный вариант лечения АХЗ, но этот вариант не всегда доступен. Кроме того, существуют две редкие причины повышенного уровня синтеза ГП-25: ГП-25-продуцирующие гепатомы [60] и железорезистентные железodefицитные анемии (ЖРЖДА). ЖРЖДА характеризуется резистентностью к пероральной терапии железом и вызывается наследственными мутациями ингибитора ГП-25 TMPRSS6 [29, 40, 127]. Заболеваемость и распространенность анемий, связанных с избытком ГП-25, стимулировали изучение антагонистов ГП-25. Таким образом, уровень ГП-25 является критически важным звеном в патогенезе развития анемии. Одним из механизмов влияния ЗНО на уровень ГП-25 и, как следствие, на развитие анемического синдрома, является повышенный уровень ИЛ-6.

1.8. Профилактика анемии

Профилактика анемии в основном касается профилактики ЖДА, которая классифицируется как первичная или вторичная. Проблема дефицита железа – это прежде всего проблема питания, поэтому первичная профилактика ЖДА – это адекватное, сбалансированное питание человека в любом возрасте. Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 1–2 мг. Обычная диета обеспечивает поступление от 5 до 15 мг элементарного железа в день. В желудочно-кишечном тракте (двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки) всасывается лишь 10–15% железа, содержащегося в пище. Основные источники железа в рационе — это мясо-молочные продукты, особенно говядина, баранина и печень, а также рыба, курица и творог. Важен не только объем железа

в пище, но и его способность усваиваться организмом. Гемовое железо из животных продуктов усваивается лучше, чем негемовое из растительных (овощи, фрукты, злаки), которое имеет более низкую биодоступность. Усвоение железа улучшается при наличии витамина С, но замедляется из-за танинов (например, в чае) и фитатов (в некоторых продуктах). При железодефицитной анемии (ЖДА) всасывание железа в двенадцатиперстной кишке значительно возрастает из-за уменьшения синтеза гепцидина. В большинстве стран существуют рекомендации по профилактике дефицита железа, особенно для маленьких детей, беременных и кормящих женщин, а также женщин репродуктивного возраста. В 2010 году Американская академия педиатрии пересмотрела рекомендации по профилактике ЖДА у детей до года и детей младшего возраста (1-3 года), отметив, что у здоровых доношенных детей достаточно железа на первые 4 месяца жизни [121]. Вторичная профилактика ЖДА должна проводиться при каждом визите пациента к врачу, а также во время диспансеризации и медицинских осмотров. Медики должны учитывать жалобы пациента, его историю болезни, клинические симптомы и изменения лабораторных данных. В США для профилактики ЖДА у детей младшего возраста внедрены универсальный и селективный скрининг. Универсальный скрининг проводится среди детей в возрасте 12 месяцев и включает измерение уровня гемоглобина и оценку факторов риска развития ЖДА, таких как низкий семейный социально-экономический статус (неблагополучные семьи, эмигранты, беженцы), преждевременные роды или низкая масса тела при рождении, отравление свинцом, исключительно грудное вскармливание после 4 месяцев без добавления железа, употребление цельного коровьего молока или диета с низким содержанием железа. Дополнительные факторы риска включают: недостаточность питания, задержку развития, а также особенности, связанные с состоянием здоровья [23, 121]. Детям раннего возраста при выявлении факторов повышенного риска развития ЖДА рекомендуется проведение селективного скрининга [24]. У детей в возрасте 2–5 лет, не имеющих факторов риска, обследование на предмет выявления ЖДА проводится ежегодно. Начиная с подросткового возраста, скрининг для выявления анемии проводят у всех

небеременных женщин каждые 5–10 лет в течение всего детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА (обильная кровопотеря при менструации или иной природы, недостаточное потребление железа и предшествующий диагноз ЖДА). Согласно исследованию Демихова В. с соавт., было показано, что обильная потеря крови при менструации выступает в качестве дополнительного фактора риска развития АС у девушек-подростков [23]. При скрининге в популяциях с низкой распространенностью ЖДА и отсутствием тяжелых форм заболевания следует ориентироваться на изменения лабораторных показателей, а не на данные анамнеза и клинические симптомы (анемии и сидеропении). Исследования ФНКЦ «ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва) показали, что наибольшую точность и эффективность в выявлении дефицита железа и ЖДА у подростков имеют показатели гемоглобина, гематокрита, цветового показателя, MCV и MCH. Биохимические параметры (СЖ, ОЖСС, СФ, НТЖ), несмотря на их высокую специфичность в выявлении дефицита железа, рекомендуется использовать только для подтверждения диагноза, основанного на других тестах, в частности, гематологических [148]. Профилактический прием железосодержащих препаратов необходим для людей из групп риска, не имеющих доступ к железообогащенным продуктам. При этом стоит учитывать, что железо из обогащенных продуктов усваивается хуже, чем из специализированных препаратов.

1.9. Лечение анемии при злокачественных новообразованиях

Необходимо отметить, что опухоль-ассоциированная анемия отражает прогрессирующий рост основного заболевания, поэтому противоопухолевая терапия должна быть основным способом лечения данного вида АС. Однако, поскольку неопластическое заболевание во многих случаях неизлечимо, терапевтические стратегии должны быть нацелены на множественные патогенетические причины, вызывающие заболевание, и должны включать эритропоэтические агенты, препараты железа или переливание крови при

необходимости, пищевые добавки. Будущие стратегии могут включать терапию хелатным железом, использование антагонистов ГП, цитокинов или гормонов, которые могут модулировать эритропоэз при тяжелых воспалительных процессах [123]. Кроме того, если принимать во внимание, что опухоль-ассоциированная анемия также ассоциируется со значительным ухудшением функционального статуса пациентов и таким симптомом, как усталость, который, в свою очередь, имеет многофакторную основу, оценка результатов лечения является сложной задачей и не может быть нацелена только на повышение уровня HGB. В связи с этим очень важно определить как конечные точки лечения анемии, так и целевой уровень HGB, чтобы получить наилучший терапевтический результат с точки зрения улучшения функционального состояния и качества жизни пациента. «Комитет Американского общества гематологии / Американского общества клинической онкологии (ASCO / ASH)» рекомендовал следующее: «Первая цель, которую необходимо достичь, - это снизить потребность в переливании крови. Целевым уровнем гемоглобина должна быть самая низкая концентрация, необходимая для предотвращения переливания крови, которая может варьироваться в зависимости от пациента и его состояния». Аналогично, в рекомендациях NCCN указано, что «устранение симптомов и предотвращение переливаний крови являются основными целями терапии ESA» [124].

Следует подчеркнуть, что во время эритропоэза гомеостатические механизмы компенсируют повышенный синтез ЭПО, когда HGB падает до значения ниже 12 г/дл. Примечательно, что целевое значение HGB для предотвращения необходимости переливания крови должно быть не менее ≥ 10 г/дл, но было продемонстрировано, что максимальное улучшение качества жизни достигается при значениях HGB выше 12 г/дл, что указывает на актуальность поддержания значений HGB в данном диапазоне. Данные оценки качества жизни, относящиеся к коррекции анемии, показывают, что оптимальное улучшение состояния достигается при значении HGB 11 - 12 г/дл.

Переливания эритроцитарной массы почти всегда успешно повышают уровень HGB и способность крови переносить кислород. Таким образом, они

представляют собой быстрое и эффективное терапевтическое вмешательство для быстрого облегчения симптомов пациента, например одышки, и улучшения качества жизни [132]. До появления эритропоэтинов переливание крови было единственным терапевтическим вариантом для улучшения симптоматической анемии у онкологических больных. Переливание эритроцитов особенно полезно в случае тяжелой симптоматической анемии или анемии, угрожающей жизни пациента (HGB <7-8 г/дл). Эти пороговые значения не могут применяться к людям, страдающим острым коронарным синдромом, а также к пациентам с осложнениями, подверженным риску кровотечения, - у них переливание крови может быть показано при значениях HGB \geq 8 г/дл. Необходимость переливания крови зависит от других факторов, таких как возраст, ухудшение жизненно важных функций и тяжелая гипероксигенация тканей [44, 145]. Примечательно, что в последних опубликованных рекомендациях NCCN указано, что переливание эритроцитов следует рассматривать не на основе определенного порогового значения HGB, а у пациентов с симптоматической анемией, у пациентов с высоким риском, проходящих ХТ или лучевую терапию с кумулятивным снижением уровня HGB, или бессимптомных пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, сердечные заболевания, ХОБЛ, сосудистые заболевания головного мозга). Несомненно, пациенты с положительным результатом на наличие нескольких аллоантител и пациенты с определенными религиозными убеждениями не могут получать переливание крови. У пациентов с распространенным раком, которым необходимо хирургическое вмешательство, переливание крови обычно используется для лечения предоперационной анемии и минимизации кровопотери, связанной с хирургическими процедурами. Стратегии периоперационного контроля крови, такие как предоперационное донорство аутологичной крови, острое нормоволемическое разведение крови, интраоперационный сбор клеток, терапия rHuEPO, оптимальный гемостаз, миниинвазивные операции, могут минимизировать потребность в переливании аллогенной крови в случае запланированных хирургических процедур [77]. Некоторые исследования, оценивающие клинический эффект переливаний,

показали улучшение выживаемости у пациентов с опухолями, получавших переливания [20, 130]. Кроме того, переливание крови эффективно с точки зрения устранения субъективных симптомов пациента, таких как одышка и усталость. Однако, переливание крови сопряжено с острыми и долгосрочными рисками, которые включают лихорадку, потенциально смертельные аллергические реакции, передачу инфекционных заболеваний, аллоиммунизацию, перегрузку железом и иммуносупрессию с потенциальным положительным влиянием на прогрессирование опухолевого заболевания [81]. Риск перегрузки железом увеличивается у пациентов, которым требуются частые переливания крови: избыточное количество железа сбрасывается в критически важные части тела, такие как сердце и печень, вызывая кумулятивную токсичность. Более того, переливание крови коррелирует с большим количеством тромбоэмболических событий и связанной с ними смерти у госпитализированных пациентов с опухолями [119]. В 2012 году систематический обзор, в котором оценивалась польза и риски переливания крови у очень запущенных онкологических пациентов, показал значительное повышение уровня HGB и частоту субъективных симптомов, особенно в плане утомляемости и одышки. Выживаемость пациентов варьировала от двух до 293 дней, и высокий процент пациентов (23–35%) умер всего через 2 недели после переливания. В обзоре сделан вывод о том, что необходимы высококачественные исследования для определения рисков и эффективности переливания крови у пациентов с поздними стадиями ЗНО [43]. Примечательно, что озабоченность по поводу преждевременной смерти после лечения анемии у очень запущенных онкологических пациентов поднимает вопрос о том, может ли лечение анемии быть причиной повышенного риска смерти.

Рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) получил первое одобрение для терапии анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В 1993 г. FDA одобрило рЭПО также для лечения анемии у онкологических больных. В настоящее время доступны различные препараты рЭПО короткого и длительного действия: r-HuEPO α , r-HuEPO β и дарбопоэтин α . Из-за глицидного компонента r-

HuEPO имеет более длительный период полувыведения после подкожного введения по сравнению с естественным ЭПО, который имеет период полураспада 8,5 часов (24 часа для r-HuEPO α и 20,5 часов для r-HuEPO β). В качестве препаратов короткого действия рЭПО первого поколения требовали повторных доз для поддержания необходимого уровня HGB. И наоборот, дарбопоэтин- α представляет собой модифицированный гипергликозилированный эпоэтин и имеет более длительный период полувыведения после его подкожного введения (около 49 часов): это позволяет увеличить интервал режима дозирования, необходимый для поддержания уровня HGB [30,98]. Рекомбинантный ЭПО являются биологически и фармакологически активным при введении внутривенно, внутривенно, но особенно подкожно. Стандартный терапевтический режим составляет 150 МЕ/кг три раза в неделю для r-HuEPO α , или 40000 МЕ один раз в неделю для r-HuEPO α , или 30000 МЕ один раз в неделю для r-HuEPO β . Рекомендуемая доза дарбопоэтина α составляет 2,25 мкг/кг еженедельно или 500 мкг каждые 3 недели.

Совсем недавно было разработано и внедрено в клиническую практику несколько биоаналогичных ЭПО: биоаналог эпоэтина альфа (например, Binocrit, Sandoz) и эпоэтинзета (например, Retacrit, Hospira). Биоаналог - это биологический препарат, который по первичной структуре, механизму действия и цели лечения в значительной степени совпадает с утвержденным референсным биологическим препаратом. Большая степень сходства выявлена по результатам обширного клинического сравнения фармакокинетики и фармакодинамических свойств. Тем не менее, в ходе клинических испытаний у пациентов, получавших препарат подкожно, была зарегистрирована одна подтвержденная чистая аплазия эритроцитов и одно подозрение на данную патологию [86]. В результате биоаналог эпоэтина альфа теперь доступен только для внутривенного введения, тогда как эпоэтин зета представлен как в препаратах для внутривенного, так и подкожного введения. Рандомизированные клинические исследования показали, что рЭПО повышает уровень HGB и снижает количество переливаний крови у онкологических больных с анемией [69]. В частности, что касается опухолей-

ассоциированной анемии, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы II продемонстрировало, что большее количество пациентов в группе, получавшей дарбопоэтин- α , достигли гемопоэтического ответа и целевых уровней HGB по сравнению с группой плацебо [142]. Другое рандомизированное двойное слепое исследование фазы III, проведенное у пациентов с запущенным раком легких, продемонстрировало, что лечение эпоэтином- α было связано с меньшим количеством переливаний и приводило к более высокому повышению HGB по сравнению с плацебо. Способность рЭПО значительно сокращать количество трансфузий эритроцитов была подтверждена большим Кокрановским метаанализом, в котором проанализировано общее количество 20102 пациентов из 91 рандомизированного клинического исследования и была произведена оценка тяжести анемии при терапии у онкологических пациентов [120]. Кроме того, существуют значимые доказательства в пользу того, что рЭПО повышает качество жизни, снижает астенический синдром и другие клинические проявления анемии (например, головокружение, головная боль, дискомфорт в груди, нарушение координации при ходьбе). Ряд открытых нерандомизированных исследований на уровне сообществ с участием пациентов с прогрессирующим раком продемонстрировали, что прогрессирующее улучшение качества жизни, полученное с помощью эритропоэтинстимулирующих агентов, значительно коррелировало с повышенными уровнями HGB [42, 100]. В частности, Crawford с соавт. зафиксировали, что наибольшее улучшение качества жизни было обнаружено, если значение HGB повышалось с 11,0 до 12,0 г/дл и ≥ 1 г/дл. В 2014 году систематический метаанализ подтвердил, что эритропоэтинстимулирующие агенты определяют клинически значимое улучшение симптомов, связанных с анемией [97]. Опухоль-ассоциированная анемия характеризуется как недостаточным включением железа в развивающиеся эритроциты, так и дефицитом ЭПО. Таким образом, была выдвинута гипотеза, что лечение данного вида анемии может включать комбинацию рЭПО и железа. Препараты железа, используемые для коррекции анемии у онкологических больных, включают в себя пероральные и парентеральные формы (низкомолекулярный декстран железа,

глюконат железа и сахара железа). На сегодняшний день в систематическом метаанализе было показано, что добавление железа к рЭПО по сравнению с одними рЭПО при анемии, вызванной ХТ, связано с усилением гемопоэтического ответа, снижением частоты трансфузий эритроцитов и положительной динамикой изменения уровня HGB [61]. Доступны различные способы введения железа: пероральный, внутримышечный или внутривенный. Двухвалентная форма перорального железа имеет лучшую биодоступность, чем трехвалентная. Что касается безопасности, глюконат двухвалентного железа более безопасен, чем декстран железа [36]. Что касается переносимости, парентеральное введение железа может быть связано с тошнотой, рвотой и/или диареей, гипотонией, болью, гипертонией, одышкой, зудом, головной болью и головокружением. Большинство нежелательных явлений в литературе было связано с использованием декстрана железа с высоким молекулярным весом, который больше не рекомендуется и сегодня заменен в клинической практике другими препаратами [34]. Тем не менее, использование железа при опухолеассоциированной анемии вызывает споры. Фактически, помимо абсолютного дефицита железа из-за пониженного потребления пищи или кровопотери, у этих пациентов может быть функциональный дефицит железа с пониженным насыщением трансферрина и высоким уровнем ФР, который развивается как следствие хронического воспалительного процесса. Это состояние характеризуется увеличением запасов железа с ограниченной доступностью железа. Кроме того, он характеризуется нарушенной системой абсорбции железа в кишечнике, опосредованной ГП-25. В частности, это свидетельствует о том, что больные не должны получать никакой пользы от перорального приема железа, но им следует вводить железо внутривенно. В нескольких исследованиях сравнивали внутривенное и пероральное введение железа в сочетании с рЭПО при анемии, вызванной ХТ. Большинство этих исследований продемонстрировали, что добавление железа внутривенно по сравнению с пероральным введением железа или отсутствием железа увеличивает ответ HGB на рЭПО и снижает количество переливаний крови [91, 111]. Примечательно, что крупнейшее клиническое

исследование, проведенное Steensma с соавт. в 2011 г. продемонстрировало отсутствие пользы от добавления внутривенного железа к рЭПО у больных раком при анемии с признаками функционального дефицита железа. Эти противоречивые результаты могут быть, по крайней мере, частично связаны с тем фактом, что клинические испытания, оценивающие эффективность комбинации рЭПО с пероральным или внутривенным введением железа при анемии, вызванной ХТ, включали гетерогенную популяцию - пациентов как на ранних, так и на поздних стадиях, где патогенез анемии и изменений метаболизма железа существенно различается. В связи с этим было проведено рандомизированное ретроспективное когортное исследование в избранной популяции больных раком на поздней стадии с хроническим воспалением, у которых еще до начала ХТ была выявлена опухоль-ассоциированная анемия [93]. Целью исследования была оценка, является ли добавка перорально вводимого лактоферрина к рЭПО по сравнению с внутривенным железом с рЭПО эффективной и безопасной для терапии в когорте из 148 пациентов с прогрессирующим неопластическим заболеванием, получающих ХТ. Зарегистрированные пациенты были рандомизированы для внутривенного введения глюконата железа (125 мг/неделя) или лактоферрина (200 мг/день), каждый в сочетании с подкожно вводимым рЭПО, 30000 МЕ/неделя, в течение 12 недель. Обе группы достигли аналогичного улучшения уровня HGB, гемопозитического ответа, времени до гемопозитического ответа или среднего изменения сывороточного железа, СРБ или скорости оседания эритроцитов. Результаты этого исследования показали, что пероральный лактоферрин, как внутривенное введение железа, эффективны с точки зрения повышения уровня HGB. Снижение ФР в группе лактоферрина, вероятно, предполагает, что ФР лучше способен модулировать метаболизм железа и улучшать его рециркуляцию.

1.10. Заключение

Анемия при ЗНО имеет высокую частоту и оказывает значительное клиническое влияние на прогноз пациентов и качество жизни. Однако, до сих пор клинические исследования, посвященные применению рЭПО, ограничивались анемией, связанной с ХТ. Следует помнить, что рЭПО показаны для значений HGB <10 г/дл, не учитывая, что многие пациенты, особенно на поздних стадиях заболевания, уже страдают анемией до начала ХТ, со значениями HGB равными или ниже этого порога. Принимая во внимание данные о железо-ограниченном эритропоэзе, в нескольких исследованиях было обнаружено, что внутривенное введение железа имеет более высокую эффективность, чем пероральное введение железа для терапии анемии. Однако, в последнее время оспаривается роль внутривенного введения железа в случае функционального дефицита железа, типичного для опухоль-ассоциированной анемии. Очень важно подчеркнуть, что рост опухоли и связанная с ним воспалительная реакция определяют изменения энергетического обмена и питания (анорексия и кахексия, связанные с раком), которые потенциально могут вызывать анемию. До сих пор связь статуса питания с уровнем HGB у онкологических больных не была достаточно оценена. И, наоборот, у людей с хронической почечной недостаточностью, у которых эта корреляция была в значительной степени обнаружена, роль адекватного нутритивного статуса в улучшении анемии, особенно у пациентов-кандидатов на лечение препаратами рЭПО, в настоящее время признана.

Таким образом, необходима надлежащая характеристика онкологических больных с анемией на основе стадии опухоли и симптомов, связанных с воспалением/метаболизмом, для определения конкретных параметров, которые позволят разработать и реализовать лучшую терапевтическую стратегию для лечения опухоль-ассоциированной анемии, при которой воспаление и метаболические нарушения похоже, играют решающую роль. В этом контексте большое значение имеет вывод о том, что лечение антогонистами ИЛ-6 у пациентов с запущенным раком может значительно повысить уровень HGB. В

заклучение, на основе данных, описанных выше, можно сделать вывод, что понимание многофакторных патогенетических путей, ведущих к опухоли-ассоциированной анемии, имеет решающее значение для определения наиболее адекватных и эффективных методов лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное когортное рандомизированное клиническое исследование. Материалом для данной работы стали пациенты, проходившие комплексное обследование и последующее лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017 по 2019 гг. В исследование включались больные колоректальным раком, а также РМЖ (люминальным Б Her2neu негативным, люминальным Б Her2neu позитивным, базальноподобным, трижды негативным) в возрасте 18-80 лет, получавшие адъювантную ХТ, вне зависимости от стадии заболевания. Критериями включения также являлось наличие письменного информированного добровольного согласия на участие, наличие морфологического подтверждения диагноза и отсутствие серьезных сопутствующих патологий, кровопотеря при операции не более 200 мл. Из исследования исключались пациенты, которым по той или иной причине пришлось прервать прохождение курса противоопухолевого лечения, а также при отказе от дальнейшего участия, больные старше 80 лет. Также критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО).

2.1. Оцениваемые параметры

В алгоритм диагностики АС с использованием лабораторных методов исследования входит оценка следующих показателей в крови: уровня гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего объема эритроцита (MCV), распределения эритроцитов по объему (анизоцитоз эритроцитов) (RDW), уровня ретикулоцитов (RET), описание морфологической характеристики эритроцитов, наличие включений в эритроцитах (телец Жолли, колец Кебота, базофильной пунктации, фрагментации эритроцитов), определение содержания нормобластов, ФР в сыворотке крови (показывает запас железа), РФФ (позволяет дифференцировать

ЖДА и АХЗ), ЭПО (гормона дифференцировки клеток эритроидного ряда), проведение пробы Кумбса (оценка наличия аутоиммунной гемолитической анемии), определение концентрации свободного HGB в плазме крови (гемолиз), ИЛ-6, СРБ и ГП-25 (последние 3 показателя позволяют дифференцировать ЖДА и АХЗ).

Основными оцениваемыми параметрами были исходные уровни таких провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа, как ГП-25, эритропоэтин, ФР, ИЛ-6, СРБ, РТФ, а также железа, и их динамика в процессе противоопухолевого лечения в зависимости от наличия либо отсутствия проведения противоанемической терапии. Также оценивали 5-летнюю общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Мы провели одно- и многофакторный анализ критериев, которые могли влиять на риск тромбообразования. Кроме того, определили связь между изменением уровня маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов и наличием функционального дефицита железа (ФДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА).

2.2. Общая характеристика пациентов

Исходно в исследование были включены 133 пациентов РМЖ и колоректальным раком из архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N) N=133	Процент (%)
Пол		
• женский	115	86,5
• мужской	18	13,5
Возраст		

Продолжение таблицы 1

• < 30 лет	8	6,0
• 30-50 лет	37	27,8
• 50-70 лет	72	54,1
• > 70 лет	16	12,0
Диагноз		
• Колоректальный рак	52	39,1
• Рак молочной железы, Люминальный Б Her2neu негативный	49	36,8
• Рак молочной железы, Люминальный Б Her2neu позитивный	12	9,0
• Рак молочной железы, Базальноподобный или трижды негативный	20	15,0
Клиническая стадия		
• II	38	28,6
• III	91	68,4
• IV	4	3,0
Степень дифференцировки		
• G-2	114	85,8
• G-3	19	14,2
HGB*		
• В норме	63	47,4
• Понижен	70	52,6
Ферритин		
• В норме	86	64,7

Продолжение таблицы 1

• Понижен	47	35,3
СРБ*		
• В норме	99	74,4
• Повышен	34	25,6
Гепсидин-25		
• В норме	38	28,6
• Повышен	43	32,3
• Понижен	52	39,1
Интерлейкин-6		
• В норме	88	66,2
• Повышен	43	32,3
• Понижен	2	1,5
Эритропоэтин		
• В норме	65	48,9
• Повышен	62	46,6
• Понижен	6	4,5
RBC*		
• В норме	34	25,6
• Понижены	96	72,2
• Повышены	3	2,3

* HGB – гемоглобин, СРБ – С-реактивный белок, RBC – эритроциты

Медиана возраста составила 58,0 лет (от 25 до 79 лет). Более чем у половины исследуемых пациентов был РМЖ (60,8%), у остальных – колоректальный рак (Рисунок 1). У подавляющего большинства пациентов была II и III стадии заболевания (97%). У 4 (3,0%) пациентов – колоректальный рак IV стадии, при этом солитарные метастазы в печени были резецированы, поэтому они тоже получали адьювантную терапию. У 70 (52,6%) больных изначально был понижен уровень гемоглобина (HGB). Степень дифференцировки опухоли у 114 (85,8%) пациентов была G-2, у остальных – G-3.



Рисунок 1 – Распределение включенных в исследование пациентов по диагнозу

2.3. Статистические методы обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0. Все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования в базу данных на основе электронных таблиц SPSS Statistics 26.0. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции, а также Bivariate Correlation (Pearson). Медиану наблюдения оценивали обратным методом Kaplan-Meier. Кривые общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости построены по методу Kaplan-Meier (ОВ рассчитывали от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента, БРВ – от даты начала лечения до даты прогрессирования, даты смерти или даты последнего наблюдения). Сох-регрессия использовалась для оценки параметров, способных оказывать влияние на выживаемость. Для оценки параметров, влияющих на риск тромбообразования, использовали логистическую регрессию. Диаграммы были построены с использованием программы PowerPoint, boxplot – с помощью SPSS

Statistics 26.0. Критерий χ^2 , точный тест Фишера, двухсторонний p-value с помощью построения таблиц сопряженности признаков использовались для оценки качественных параметров, тест Манна-Уитни использовался для оценки непараметрических критериев. Различия оценивались по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

2.4. Характеристика исследуемых групп пациентов

Мы проанализировали данные 170 пациентов, однако 5 из них были исключены в связи с обнаружением ПМЗНО, 3 в связи с сопутствующими заболеваниями, был удлиннен интервал ХТ, 14- в связи с воспалением легких, 15 отказались от дальнейшего участия. В результате мы включили в исследование 133 пациентов, которых поделены на 2 группы. В первой группе 68, у 34 пациентов исходно анемия 1-2 степени, у 34 нормальный уровень гемоглобина, но были диагностированы у 13 пациентов латентная стадия дефицита железа. Во второй группе 65 пациентов из них у 32 пациентов исходно анемия 1-2 степени, у 34 нормальный уровень гемоглобина, у 12 человек латентная стадия дефицита железа. В процессе дифференциальной диагностики и патогенетической терапии, сформировали пациентов на 6 групп (Рисунок 2).

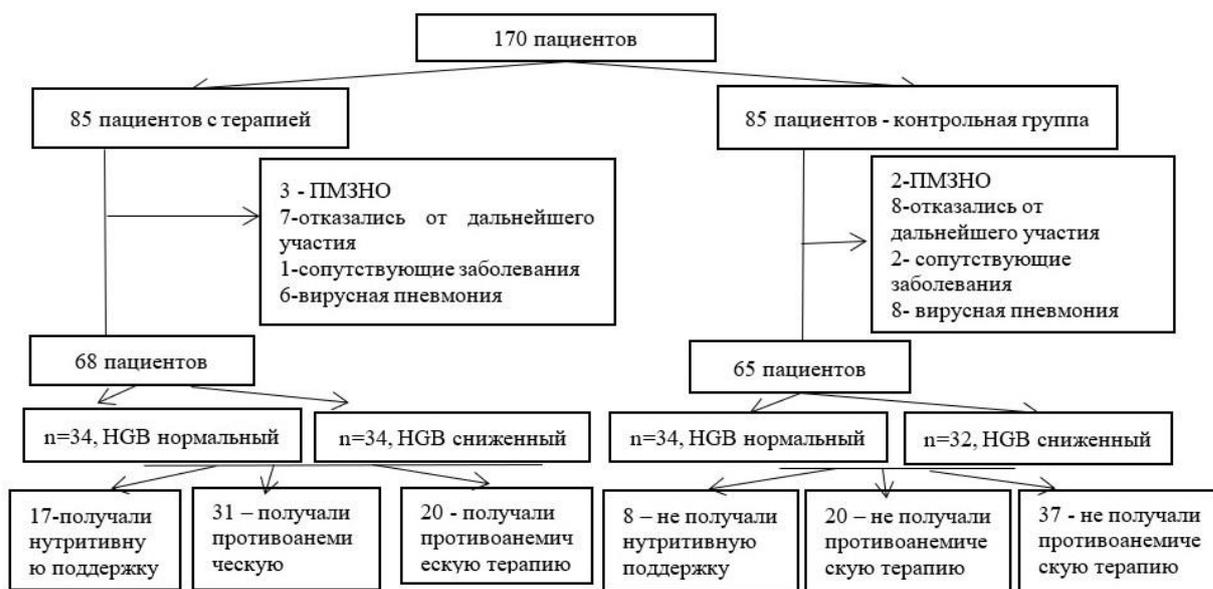


Рисунок 2 – Схема набора пациентов в группы исследования

В 1 группу вошли пациенты с отсутствием анемии (имели исходно нормальный уровень гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне ХТ (эта группа получала нутритивную поддержку нутридринк компакт протеин с расчетом 1-1,5 г/кг дополнительного белка в сутки, с учетом порционности сиппингов, в зависимости от степени нутритивной недостаточности пациентам назначалось от одного до трёх сиппингов в день). Во 2 группу включили пациентов без анемии (с исходно нормальным уровнем гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне ХТ (эта группа не получала нутритивную поддержку). В 3 группу включили пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА), получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для ее устранения). В 4 группу вошли пациенты с ЖДА, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо, либо переливание крови, либо позднее начало внутривенного введения железа). В 5 группу включили пациентов с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии 2-3 степени не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для устранения анемии). В 6 группу вошли больные с ФДЖ, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо, либо переливание крови). Характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Следует отметить, что только у 25 (12,8%) пациентов из 133 не было анемии на протяжении всего времени наблюдения. При этом, 17 (68,0%) из них получали нутритивную поддержку на фоне проведения ХТ.

Большинство исследуемых пациентов имели ЖДА, часть из них (31 пациент, 23,3%) получали антианемическую терапию и нутритивную поддержку, остальные не получали адекватную терапию. В качестве терапии использовались пероральные препараты железа, позже применяли ЭПО, без сочетания с внутривенным введением препаратов железа. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 9 пациентам.

Таблица 2 – Характеристики групп пациентов в зависимости от исходного наличия и развития анемии на фоне химиотерапии

Характеристика	Без анемии, с поддержкой N=17 (100%)	Без анемии, без поддержк и N=8 (100%)	ЖДА*, с терапией N=31 (100%)	ЖДА*, без терапии N=37 (100%)	ФДЖ*, с терапией N=20 (100%)	ФДЖ*, без терапии N=20 (100%)	P
Пол							
• Женский	16 (94,1%)	7 (87,5%)	29 (93,5%)	31 (83,8%)	17 (85,0%)	15 (75,0%)	0,454
• Мужской	1 (5,9%)	1 (12,5%)	2 (6,5%)	6 (16,2%)	3 (15,0%)	5 (25,0%)	
Возраст							
• <30 лет	2 (11,8%)	0 (0%)	3 (9,7%)	3 (8,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0,003
• 30-50 лет	10 (58,8%)	2 (25,0%)	9 (29,0%)	6 (16,2%)	7 (35,0%)	3 (15,0%)	
• 50-70 лет	5 (29,4%)	6 (75,0%)	16 (51,6%)	24 (64,9%)	12 (60,0%)	9 (45,0%)	
• >70 лет	0 (0%)	0 (0%)	3 (9,7%)	4 (10,8%)	1 (5,0%)	8 (40,0%)	
Диагноз							
• Колоректальный рак	7 (41,2%)	1 (12,5%)	11 (35,5%)	17 (45,9%)	5 (25,0%)	11 (55,0%)	0,167
• Рак молочной железы, Люминальный B Her2neu негативный	6 (35,3%)	6 (75,0%)	15 (48,4%)	12 (32,4%)	6 (30,0%)	4 (20,0%)	

Продолжение таблицы 2

• Рак молочной железы, Люминальный B Her2neu позитивный	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (3,2%)	4 (10,8%)	5 (25,0%)	1 (5,0%)	
• Рак молочной железы, Базальноподобный или трижды негативный	3 (17,6%)	1 (12,5%)	4 (12,9%)	4 (10,8%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	
Клиническая стадия							
• II	9 (52,9%)	4 (50,0%)	12 (38,7%)	6 (16,2%)	6 (30,0%)	1 (5,0%)	0,003
• III	8 (47,1%)	4 (50,0%)	19 (61,3%)	30 (81,1%)	14 (70%)	16 (80,0%)	
• IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,7%)	0 (0%)	3 (15,0%)	
Степень дифференцировки							
• G-2	17 (100%)	7 (87,5%)	27 (87,1%)	34 (91,9%)	15 (75,0%)	14 (70,0%)	0,076
• G-3	0 (0%)	1 (12,5%)	4 (12,9%)	3 (8,1%)	5 (25,0%)	6 (30,0%)	

* ЖДА – железодефицитная анемия, ФДЖ – функциональный дефицит железа

Среди пациентов с ФДЖ, половина (20 пациентов, 50,0%) получала противоанемическую терапию, остальные не получали лечения. Была выраженная тенденция к большему числу пациентов колоректальным раком в группах пациентов с ЖДА и ФДЖ, которым не проводилась адекватная терапия для коррекции показателей крови.

Достоверные различия между изучаемыми группами были зафиксированы по показателю возраста пациентов ($p=0,003$). Медиана возраста в 1 группе составила 43 года (от 28 до 62 лет), во 2 группе – 53 года (от 42 до 61 года), в 3 группе – 56 лет (от 25 до 75 лет), в 4 группе – 60 лет (от 28 до 79 лет), в 5 группе –

57,5 лет (от 34 до 71 года), в 6 группе – 66 лет (от 41 до 75 лет). Таким образом, отмечается тенденция к большему числу молодых пациентов в группе больных без анемии на всем протяжении наблюдения, получавших нутритивную поддержку, и большему числу пациентов старше 60 лет в группе пациентов с ФДЖ, которым не проводилась адекватная терапия.

Различия между группами по показателю стадии заболевания также были достоверны ($p=0,003$). В группах пациентов с ЖДА, не получавших противоанемическую терапию, пациентов с ФДЖ, получавших и не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, преобладали пациенты с III-IV стадией заболевания (83,8%, 70,0% и 95,0%, соответственно). II стадия заболевания преобладала у пациентов без анемии на протяжении всего периода наблюдения, которым проводилась нутритивная поддержка (9 пациентов, 52,9%). У половины (4 пациента, 50%) группы пациентов, у которых отсутствовала анемия и не проводилась противоанемическая терапия, была зафиксирована II стадия заболевания. Полученные нами данные позволяют предположить, что более ранние стадии заболевания могут коррелировать с отсутствием анемического синдрома, и, наоборот, наличие различных форм анемии чаще наблюдается при более поздних стадиях.

Мы не отметили других значимых различий в клинических характеристиках сравниваемых групп.

ГЛАВА 3. АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕОАДЬЮВАНТНУЮ И АДЬЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Введение

Анемический синдром – распространённое осложнение как самого опухолевого процесса, так и проводимого лекарственного лечения. Анемия значительно ухудшает качество жизни и сказывается на продолжительности жизни. Поэтому, наряду с лечением основного заболевания, рассматривается проведение противоанемической терапии. Обоснованность такой стратегии требует научного подтверждения, что мы и планируем сделать в рамках настоящего анализа.

Данный раздел диссертационной работы посвящён дифференциальной диагностике анемии, вызванной различными причинами у пациентов колоректальным раком и РМЖ, оценке динамического развития АС в процессе терапии, исследованию потенциальных возможностей определения прогноза развития анемии и эффективности ранних методов ее лечения.

3.2. Изучение показателей биохимического анализа крови на момент начала терапии

Мы проанализировали взаимосвязь уровней определенных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа, таких как ГП-25, эритропоэтин, ФР, ИЛ-6, СРБ, растворимые рецепторы трансферрина (РТФ), а также уровня железа с развитием у пациентов анемии во всех исследуемых группах.

Уровни изучаемых медиаторов и маркеров обмена железа в данных подгруппах на момент начала лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристики групп пациентов в зависимости от исходного наличия и развития анемии на фоне химиотерапии

Характеристика	Без анемии с терапией N=17 M±m	Без анемии без терапии N=8 M±m	ЖДА* с терапией N=31 M±m	ЖДА* без терапии N=37 M±m	ФДЖ* с терапией N=20 M±m	ФДЖ* без терапии N=20 M±m
Ферритин, нг/мл	72,2 ± 28,3	78,04 ± 3,4	15,55 ± 5,4	29,5 ± 25,6	65,1 ± 5,5	51,63 ± 29,8
СРБ*, мг/л	0,66 ± 0,4	1,1 ± 0,58	2,51 ± 4,1	1,42 ± 0,94	13,41 ± 10,7	15,5 ± 6,2
Гепсидин-25, нг/мл	6,1 ± 3,43	6,6 ± 1,01	5,23 ± 8,98	4,06 ± 1,74	37,5 ± 14,85	25,8 ± 3,23
Интерлейкин-6, пг/мл	1,32 ± 0,62	1,9 ± 0,73	2,5 ± 3,14	2,71 ± 2,97	13,54 ± 6,42	14,24 ± 4,42
Эритропоэтин, МЕ/мл	21,5 ± 7,1	15,8 ± 4,0	98,5 ± 32,1	37,8 ± 15,14	14,62 ± 15,8	12,44 ± 7,3
RBC*, *10 ¹² /л	3,86 ± 0,24	4,18 ± 0,4	3,4 ± 0,44	3,54 ± 0,37	3,31 ± 0,38	3,42 ± 0,27
РТФ*, мг/л	1,09 ± 0,42	0,69 ± 0,14	3,56 ± 1,36	2,26 ± 1,05	1,64 ± 1,32	1,2 ± 0,55
Железо, нмоль/л	11,6 ± 4,1	14,89 ± 3,87	4,15 ± 1,01	6,5 ± 3,6	4,35 ± 1,45	7,6 ± 4,18

* ЖДА – железодефицитная анемия, ФДЖ – функциональный дефицит железа, СРБ – С-реактивный белок, RBC – эритроциты, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина

Следует отметить, что в группах пациентов без анемии исходно отмечались наиболее высокие показатели ФР и железа, при этом наиболее низкие показатели СРБ и РТФ.

Уровни СРБ, ГП-25, ИЛ-6 были максимальными в группах пациентов с ФДЖ, получавших и не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку.

При изучении уровня ФР в группах пациентов с ЖДА, получавших и не получавших противоанемическую терапию, отмечалась следующая закономерность: в данных группах его концентрация была самой низкой в сравнении с остальными ($15,55 \pm 5,4$ нмоль/л и $29,5 \pm 25,6$ нмоль/л, соответственно). В группах пациентов с ЖДА также были зарегистрированы самые низкие уровни ГП-25: $5,23 \pm 8,98$ нг/мл у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, и $4,06 \pm 1,74$ нг/мл у больных, не получавших адекватной терапии.

Концентрация эритропоэтина была наивысшей в группах пациентов с ЖДА, получавших и не получавших лечение ($98,5 \pm 32,1$ МЕ/мл и $37,8 \pm 15,14$ МЕ/мл, соответственно). Это можно объяснить компенсаторными реакциями организма при анемическом синдроме.

Сходная закономерность была зафиксирована при изучении исходного уровня РТФ: он был максимальным у пациентов с ЖДА среди всех исследуемых групп ($3,56 \pm 1,36$ мг/л у тех, кому проводилась терапия для коррекции анемии и нутритивная поддержка, и $2,26 \pm 1,05$ мг/л – у пациентов с ЖДА без адекватного лечения анемического синдрома).

3.3 Изучение показателей крови в динамике в процессе лечения.

Оценка эффективности противоанемической терапии

Динамика медиан значений показателей в процессе прохождения ХТ у пациентов без анемии на протяжении всего времени наблюдения, получавших нутритивную поддержку, представлена на рисунке 3.

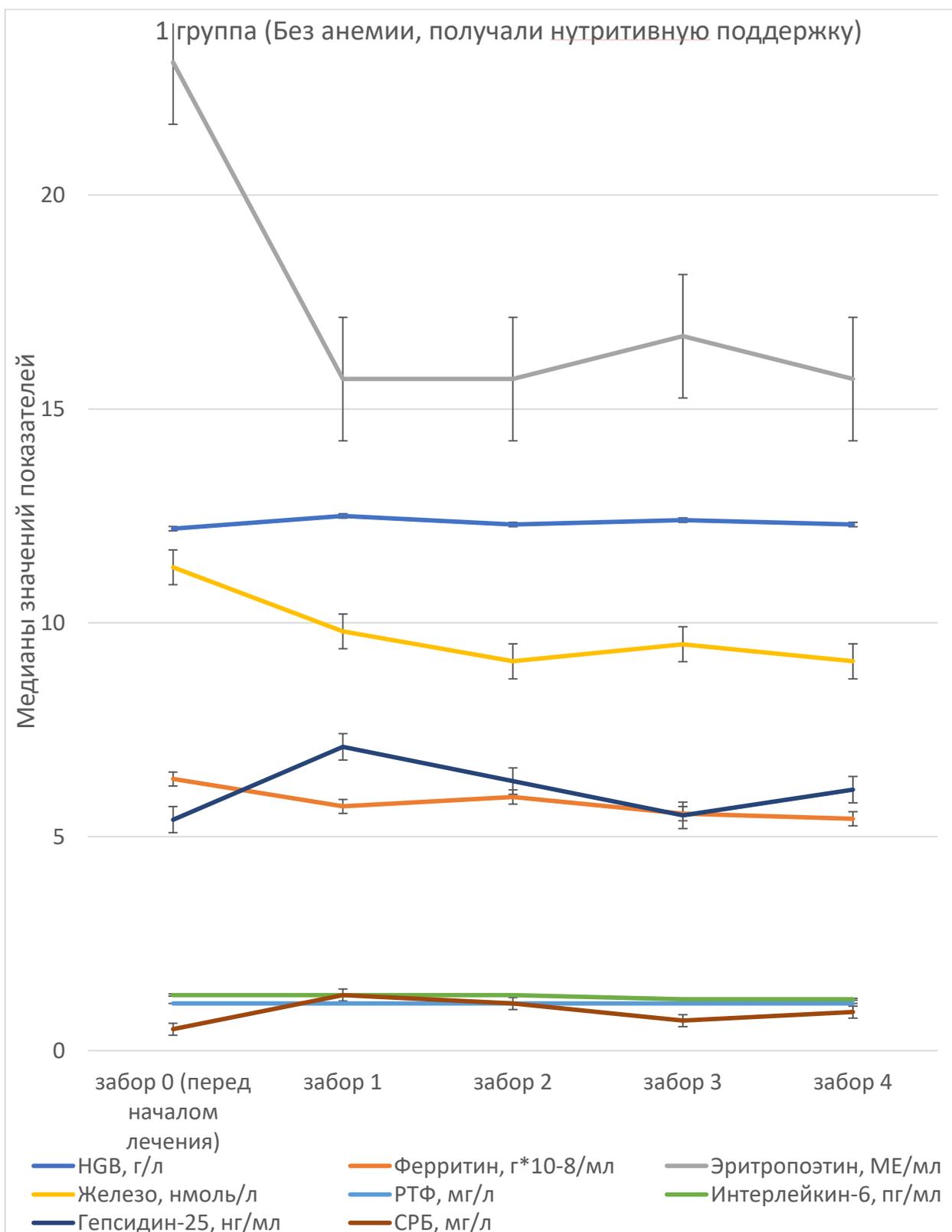


Рисунок 3 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов без анемии на протяжении всего времени наблюдения, получавших нутритивную поддержку

При анализе динамики показателей в группе пациентов без анемии на протяжении всего периода наблюдения, получавших нутритивную поддержку, отмечается стабильность всех рассматриваемых показателей, за исключением снижения уровня эритропоэтина сразу после начала противоопухолевого лечения (до начала лечения медиана уровня данного показателя составляла 23,1 МЕ/мл, после 2 курсов ХТ – 15,7 МЕ/мл) (Рисунок 3). Однако, данный показатель находился в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Сходная тенденция была зарегистрирована при изучении динамики уровня железа в данной группе пациентов: до начала терапии концентрация железа составляла 11,3 нмоль/л, после 3 курсов ХТ – 9,8 нмоль/л. Снижение уровня железа также было незначительным. Значения данного показателя не выходили за пределы нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Отмечалась незначительная вариабельность уровня СРБ: сразу после начала проведения противоопухолевого лечения показатель незначительно повысился (медиана уровня СРБ после 2 курсов ХТ составила 1,3 мг/л), однако находился в пределах нормальных значений все время наблюдения. Незначительное повышение концентрации СРБ можно связать с реакцией организма на начало проведения ХТ.

Уровень РТФ в данной группе был стабильно в норме (медиана – 1,1 мг/л).

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку, исходно и после завершения лечения (Таблица 4).

На фоне проведения нутритивной поддержки у пациентов без анемии отмечается повышение уровня СРБ (с $0,5 \pm 0,42$ мг/л до начала лечения до $0,9 \pm 0,56$ мг/л после 8 курсов ХТ; $p=0,031$), однако, значения данного показателя оставались в пределах нормы как перед лечением, так и в конце терапии.

Таблица 4 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина до лечения и после завершения лечения у пациентов без анемии на протяжении всего времени наблюдения, получавших нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M \pm m	После 8 курсов ХТ M \pm m	P
Ферритин, нг/мл	63,5 \pm 28,32	54,2 \pm 15,7	0,438
Эритропоэтин, МЕ/мл	23,1 \pm 7,1	15,7 \pm 9,0	0,152
Железо, нмоль/л	11,3 \pm 4,1	9,1 \pm 6,1	0,112
РТФ*, мг/л	1,1 \pm 0,42	1,1 \pm 0,53	0,602
Интерлейкин-6, пг/мл	1,3 \pm 0,62	1,2 \pm 0,8	0,765
Гепсидин-25, нг/мл	5,4 \pm 3,43	6,1 \pm 7,73	0,125
СРБ*, мг/л	0,5 \pm 0,42	0,9 \pm 0,56	0,031

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

Анализ показателей крови группы пациентов без анемии, которым не проводилась нутритивная поддержка, выявил исходно нормальный уровень РТФ (медиана - 0,65 мг/л) (Рисунок 4).

Данный показатель был в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения, однако наблюдалась незначительная динамика его повышения (после 2 курсов ХТ медиана уровня РТФ составляла 0,75 мг/л, после 4 курсов – 0,85 мг/л).

Несмотря на то, что уровень ФР находился в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения, наблюдалась динамика его снижения с каждым последующим курсом ХТ (медиана до начала лечения – 72,5 нг/мл, после 2 курсов ХТ – 68,3 нг/мл, после 4 курсов – 62,8 нг/мл, после 6 курсов – 45,2 нг/мл, после 8 курсов – 32,6 нг/мл). В группе пациентов без анемии, получавших нутритивную поддержку, такой динамики не было. В связи с этим, есть основание полагать, что проводимая нутритивная поддержка позволяет предотвратить снижение концентрации ФР.

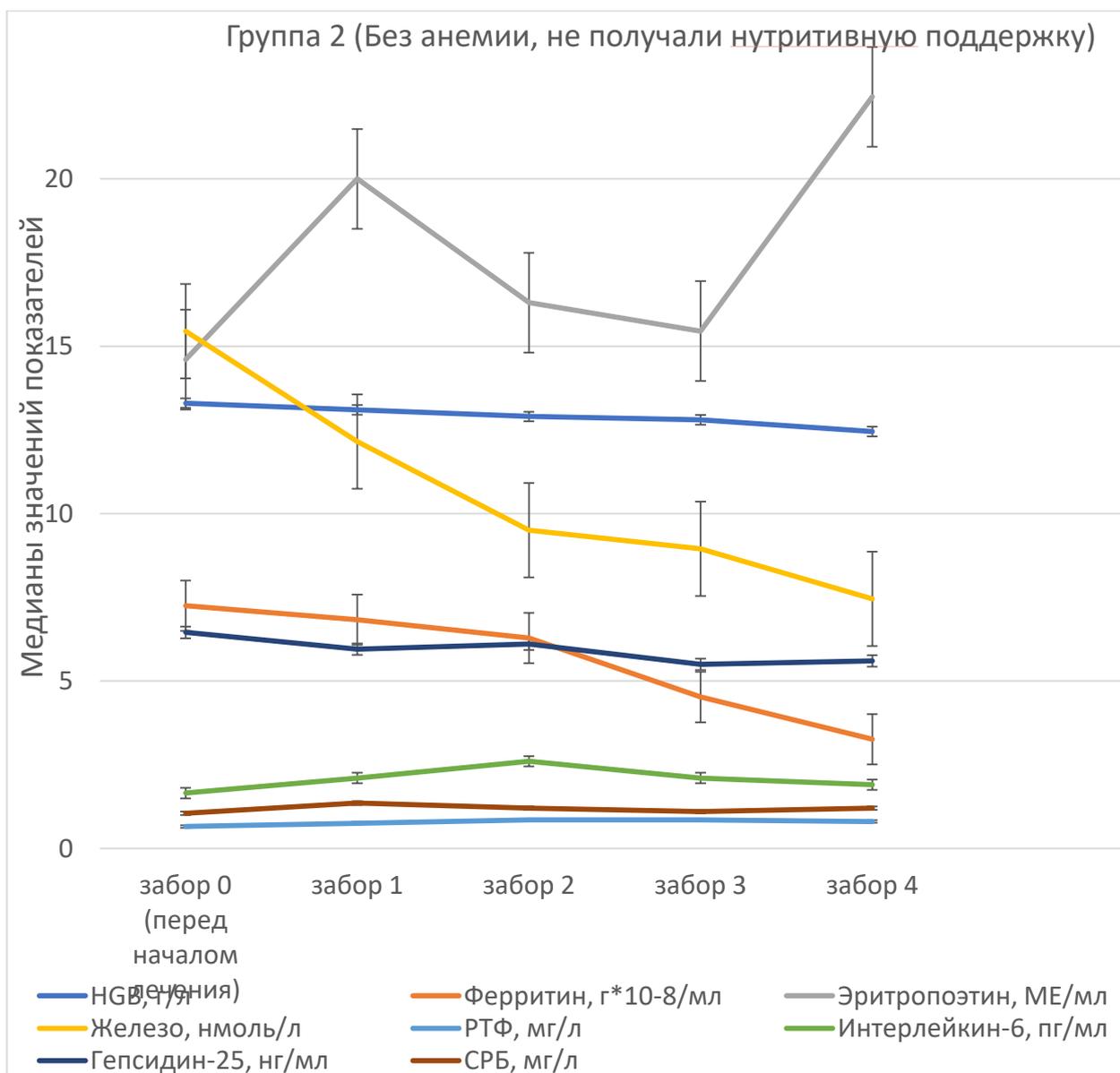


Рисунок 4 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов без анемии на протяжении всего времени наблюдения, не получавших нутритивную поддержку

При исследовании изменения уровня железа в данной группе наблюдалась следующая закономерность: этот показатель постепенно снижался с каждым последующим курсом ХТ (до начала лечения медиана составляла 15,45 нмоль/л, после 8 курсов ХТ – 7,45 нмоль/л). Однако, несмотря на отрицательную динамику, на протяжении всего лечения концентрация железа сохранялась в пределах нормальных значений. Это наблюдение также указывает на

необходимость проведения нутритивной поддержки пациентам, получающим противоопухолевое лечение.

В отличие от группы пациентов без анемии, которым проводилась нутритивная поддержка (в этой группе уровень эритропоэтина постоянно снижался), в группе пациентов с отсутствием нутритивной поддержки наблюдалась обратная динамика: после начала лечения уровень эритропоэтина повысился с 14,6 МЕ/мл до 20,0 МЕ/мл, а в конце наблюдения медиана данного показателя составляла 22,45 МЕ/мл. Этот факт можно связать с активацией компенсаторных механизмов организма для предотвращения развития анемии при отсутствии коррекции извне.

Значимой динамики в изменении уровней ИЛ-6, ГП-25 и СРБ зафиксировано не было. Данные показатели находились в пределах нормальных значений весь период наблюдения.

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов без анемии, не получавшей нутритивную поддержку, исходно и после завершения лечения (Таблица 5).

Таблица 5 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, ЭПО, железа, РТФ, СРБ, HGB до лечения и после завершения лечения ХТ у пациентов без анемии на протяжении всего времени наблюдения, не получавших нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M _± m	После 8 курсов ХТ M _± m	P
Ферритин, нг/мл	72,5 ± 23,44	32,55 ± 36,12	0,016
Эритропоэтин, МЕ/мл	14,6 ± 4,0	22,45 ± 10,35	0,226
Железо, нмоль/л	15,45 ± 3,87	7,45 ± 3,57	0,005
РТФ, мг/л	0,65 ± 0,14	0,8 ± 0,32	0,307
Интерлейкин-6, пг/мл	1,65 ± 0,73	1,9 ± 0,69	0,874
Гепсидин-25, нг/мл	6,45 ± 1,01	5,6 ± 0,93	0,023
СРБ, мг/л	1,05 ± 0,58	1,2 ± 0,6	0,460

У данной группы пациентов без анемии и без адекватной терапии отмечается снижение уровней ФР (с $72,5 \pm 23,44$ нг/мл до начала лечения до $32,55 \pm 36,12$ нг/мл после завершения лечения; $p=0,016$), железа (с $15,45 \pm 3,87$ нмоль/л до начала лечения до $7,45 \pm 3,57$ нмоль/л после завершения лечения; $p=0,005$), ГП-25 (с $6,45 \pm 1,01$ нг/мл до начала лечения до $5,6 \pm 0,93$ нг/мл после завершения лечения; $p=0,023$).

У пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, отмечается значительная вариабельность уровня гемоглобина (Рисунок 5). Исходно данный показатель был значительно ниже нормы (медиана – 10,5 г/л), однако в конце периода наблюдения концентрация гемоглобина была в пределах нормы (медиана после завершения лечения – 12,2 г/л).

Аналогичная динамика наблюдалась при изучении изменения уровня ФР: медиана данного показателя перед началом лечения была ниже нормы (16,7 нг/мл), однако уже после 2 курсов ХТ значения были в пределах нормальных значений (медиана – 56,4 нг/мл) и больше не снижались на протяжении всего проводимого лечения.

Уровень железа исходно был ниже нормы в данной группе (медиана – 4,1 нмоль/л), но с началом ХТ, и, соответственно, противоанемической терапии, значения были в пределах нормы.

Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении уровня ГП-25. Перед началом терапии данный показатель был понижен (медиана – 3,1 нг/мл), однако, после начала ХТ концентрация ГП-25 повысилась до нормальных значений.

Уровень эритропоэтина, наоборот, снижался в процессе наблюдения: перед лечением и после 2 курсов ХТ данный показатель превышал нормальные значения (медианы – 98,3 МЕ/мл и 51,8 МЕ/мл, соответственно), далее – продолжал снижаться, но уже в пределах нормальных значений.

Эти закономерности указывают на эффективность проводимой противоанемической терапии в данной группе пациентов.

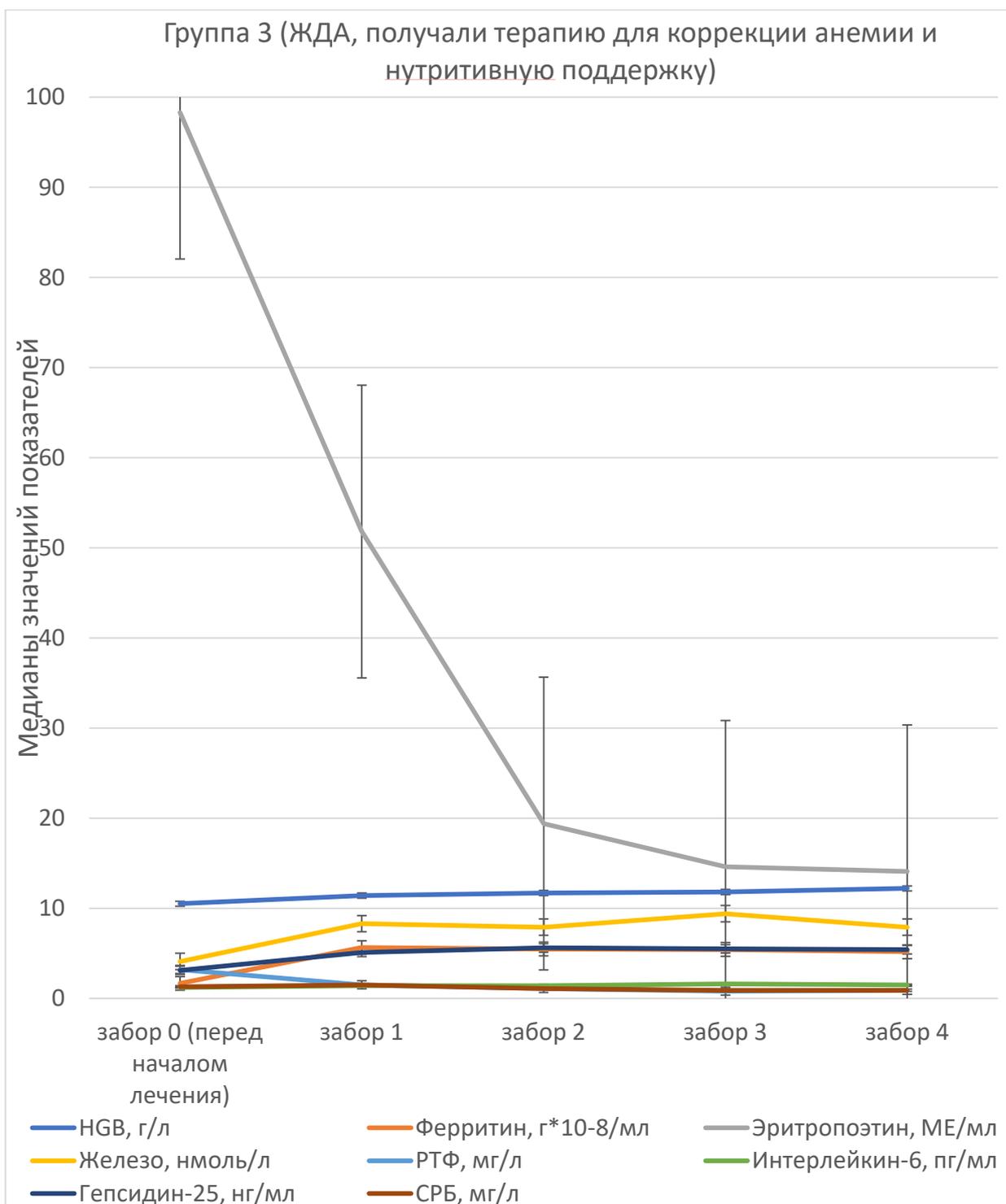


Рисунок 5 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

Показатель РТФ был повышен только перед началом лечения (медиана – 3,2 мг/л), после начала противоопухолевой терапии значения снизились (медиана – 1,5 мг/л – после 2 курсов ХТ, 0,9 мг/л – после завершения терапии). Уровни СРБ и

ИЛ-6 стабильно находились в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения. Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации эритропоэтина (Рисунок 6).

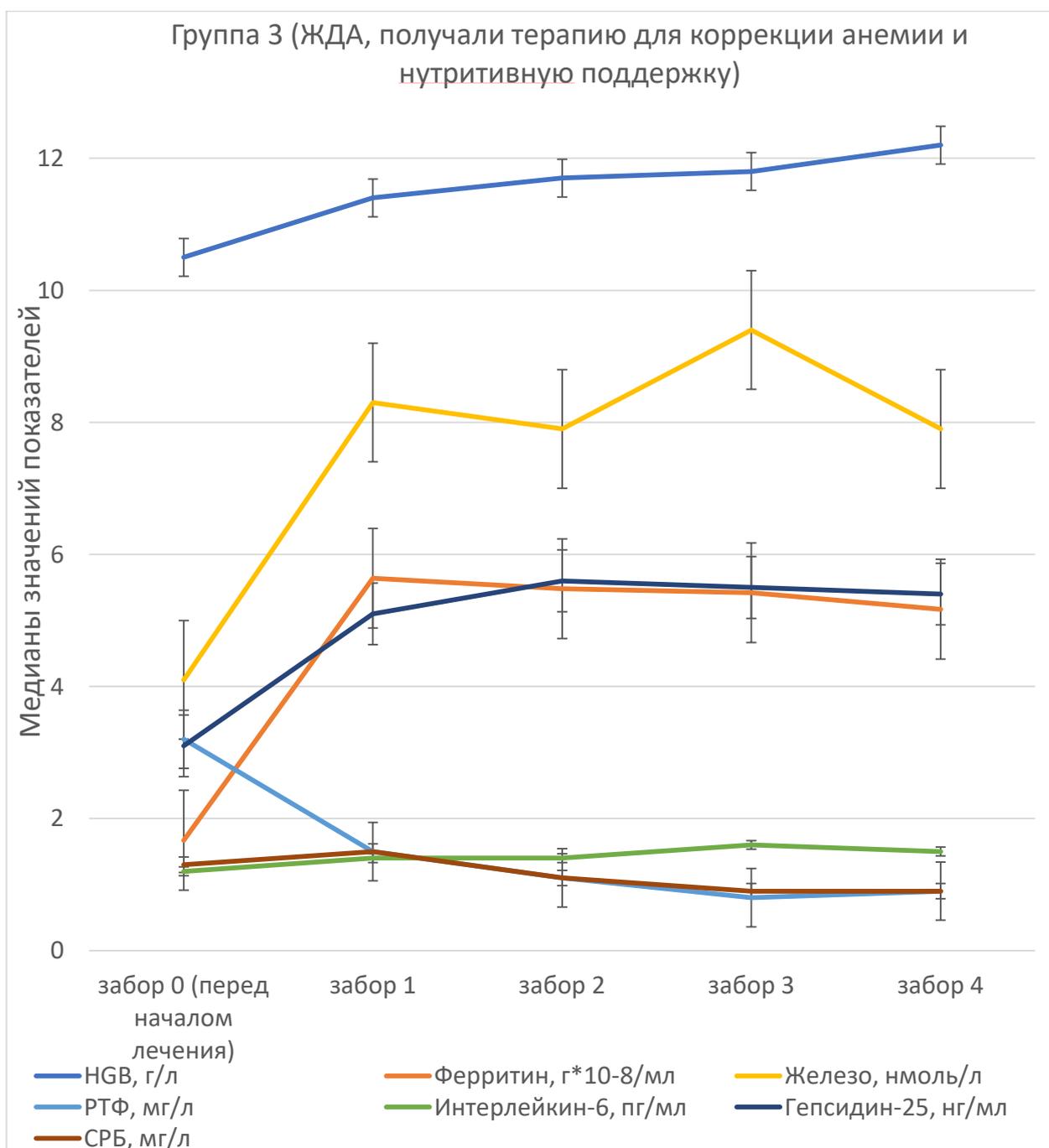


Рисунок 6 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (без указания эритропоэтина)

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов с ЖДА, получавшей противоанемическую терапию и нутритивную поддержку, исходно и после завершения ХТ (Таблица 6).

Таблица 6 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина до лечения и после завершения лечения ХТ у пациентов с ЖДА, получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку.

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M±m	После завершения терапии M±m	P
Ферритин, нг/мл	16,7 ± 5,4	51,7 ± 23,14	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	98,3 ± 32,1	14,1 ± 7,9	<0,001
Железо, нмоль/л	4,1 ± 1,01	7,9 ± 3,6	<0,001
РТФ*, мг/л	3,2 ± 1,36	0,9 ± 0,47	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	1,2 ± 3,14	1,5 ± 2,54	0,666
Гепсидин-25, нг/мл	3,1 ± 9,0	5,4 ± 9,1	<0,001
СРБ*, мг/л	1,3 ± 4,1	0,9 ± 1,8	0,008

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

На фоне проведения терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки у пациентов с ЖДА отмечается повышение показателей ФР (с 16,7 ± 5,4 нг/мл до начала лечения до 51,7 ± 23,14 нг/мл после завершения лечения ХТ; $p < 0,001$), железа (с 4,1 ± 1,01 нмоль/л до начала лечения до 7,9 ± 3,6 нмоль/л после завершения лечения ХТ; $p < 0,001$), ГП-25 (с 3,1 ± 9,0 нг/мл до начала лечения до 5,4 ± 9,1 нг/мл после завершения лечения ХТ; $p < 0,001$). Кроме того, на фоне противоанемической терапии наблюдается снижение уровней эритропоэтина (с 98,3 ± 32,1 МЕ/мл до начала лечения до 14,1 ± 7,9 МЕ/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), РТФ (с 3,2 ± 1,36 мг/л до начала лечения до 0,9 ± 0,47 мг/л после 8 курсов ХТ; $p < 0,001$), СРБ (с 1,3 ± 4,1

мг/л до начала лечения до $0,9 \pm 1,8$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p=0,008$).

При наличии у пациентов ЖДА и отсутствии адекватной противоанемической терапии наблюдались следующие закономерности (Рисунок б).

Уровень гемоглобина был ниже нормы исходно (медиана – 11,4 г/л), благодаря чему пациенты и были объединены в данную группу, а с началом противоопухолевого лечения показатель продолжал снижаться.

Аналогичная картина наблюдалась при изучении динамики концентрации ФР в данной группе пациентов: исходно показатель находился на нижней границе нормы (медиана – 21,3 нг/мл), однако после начала противоопухолевого лечения был ниже нормальных значений (медиана – 16,9 нг/мл) и продолжал снижаться.

В группе пациентов с ЖДА, которым проводилась противоанемическая терапия, была отмечена обратная тенденция: концентрация гемоглобина и ФР возрастала на фоне лечения. Эти факты указывают на необходимость проведения терапии для коррекции анемии у пациентов с ЖДА.

Уровень эритропоэтина в данной группе был повышен на протяжении всего периода наблюдения, кроме того, с каждым последующим курсом ХТ концентрация данного показателя продолжала расти, что указывает на активацию резервов организма.

Концентрация СРБ и ИЛ-6 была в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Уровни железа и ГП-25 в этой группе были также стабильны, однако были ниже нормы.

Концентрация РТФ варьировала незначительно: перед лечением была в норме (медиана – 2,1 мг/л), с началом противоопухолевой терапии – повышена (медиана данного показателя после 2 курсов ХТ – 3,5 мг/л).

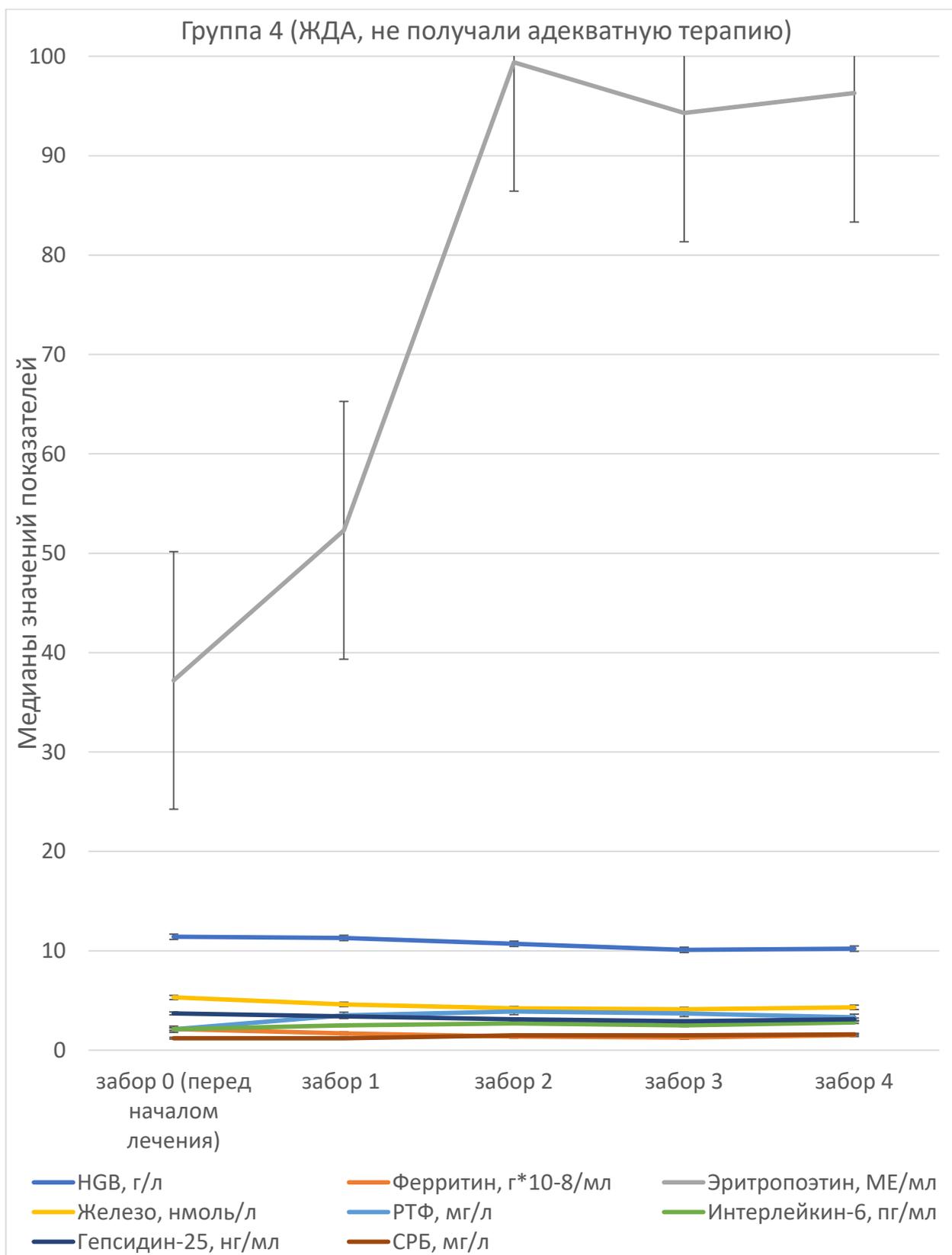


Рисунок 6 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию

Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации эритропоэтина (Рисунок 7).

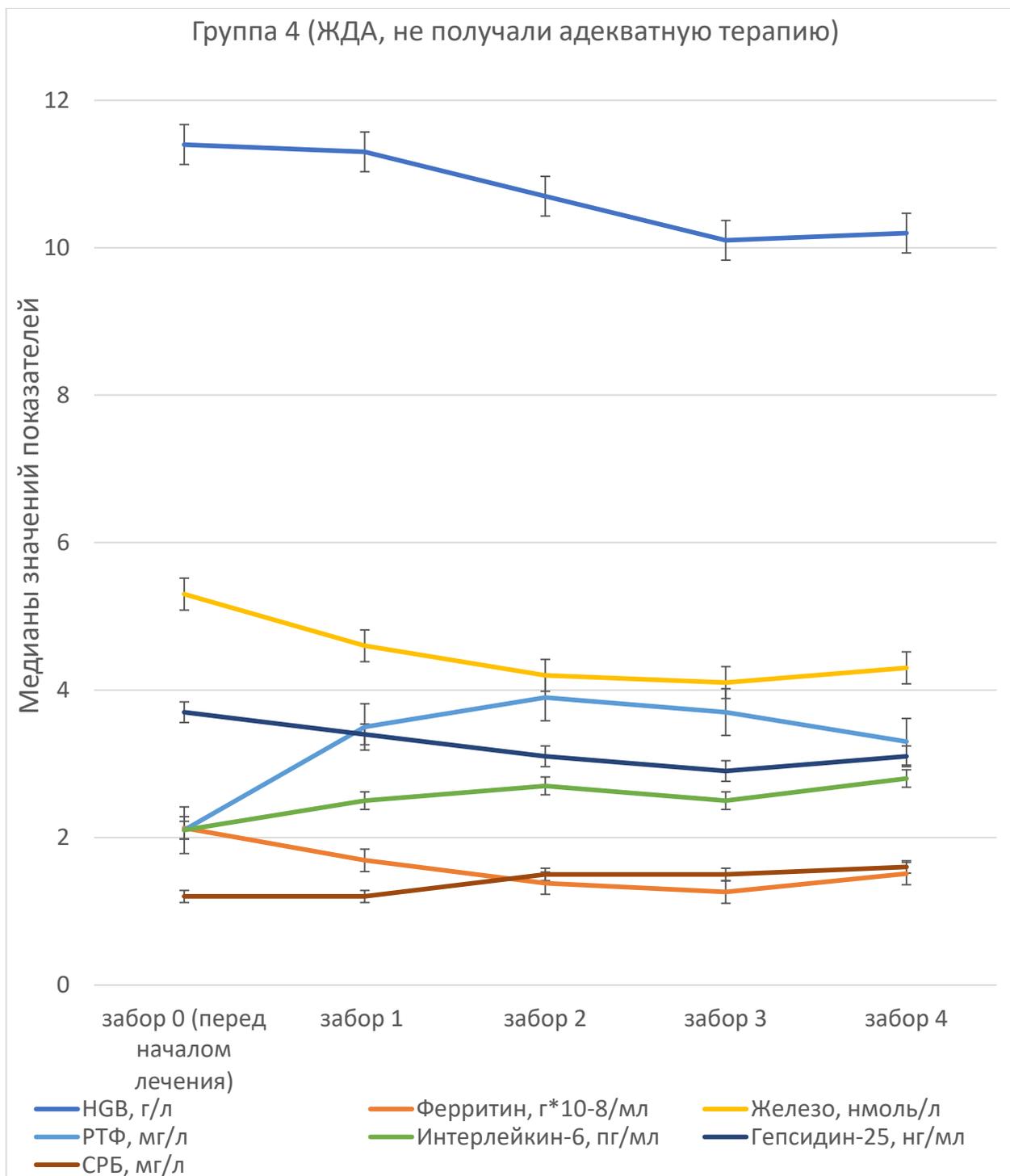


Рисунок 7 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию (без указания эритропоэтина)

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов с ЖДА, не получавшей терапии для коррекции анемии и нутритивную поддержку, исходно и после завершения противоопухолевой терапии (Таблица 7).

Таблица 7 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина до лечения и после завершения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, не получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M \pm m	После завершения противоопухолевой терапии M \pm m	P
Ферритин, нг/мл	21,3 \pm 25,59	15,1 \pm 14,53	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	37,2 \pm 15,14	96,3 \pm 37,38	<0,001
Железо, нмоль/л	5,3 \pm 3,6	4,3 \pm 1,95	<0,001
РТФ*, мг/л	2,1 \pm 1,05	3,3 \pm 1,07	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	2,1 \pm 3,0	2,8 \pm 1,39	0,057
Гепсидин-25, нг/мл	3,7 \pm 1,74	3,1 \pm 1,32	0,015
СРБ*, мг/л	1,2 \pm 0,94	1,6 \pm 1,04	0,003

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

У данной группы пациентов с ЖДА и без адекватной терапии отмечается повышение уровней эритропоэтина (с 37,2 \pm 15,14 МЕ/мл до начала лечения до 96,3 \pm 37,38 МЕ/мл после завершения противоопухолевой терапии; p<0,001), РТФ (с 2,1 \pm 1,05 мг/л до начала лечения до 3,3 \pm 1,07 мг/л после завершения противоопухолевой терапии; p<0,001), СРБ (с 1,2 \pm 0,94 мг/л до начала лечения до 1,6 \pm 1,04 мг/л после завершения противоопухолевой терапии; p=0,003). Также, отмечается снижение концентрации ФР (с 21,3 \pm 25,59 нг/мл до начала лечения до 15,1 \pm 14,53 нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; p<0,001), железа (с 5,3 \pm 3,6 нмоль/л до начала лечения до 4,3 \pm 1,95 нмоль/л после

завершения лечения ХТ; $p < 0,001$), ГП-25 (с $3,7 \pm 1,74$ нг/мл до начала лечения до $3,1 \pm 1,32$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,015$).

В группе пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, уровень гемоглобина был снижен исходно (медиана – 10,35 г/л), однако, в связи с проводимым лечением, к концу периода наблюдения повысился до нормальных значений (медиана после завершения противоопухолевой терапии – 12,2 г/л) (Рисунок 8).

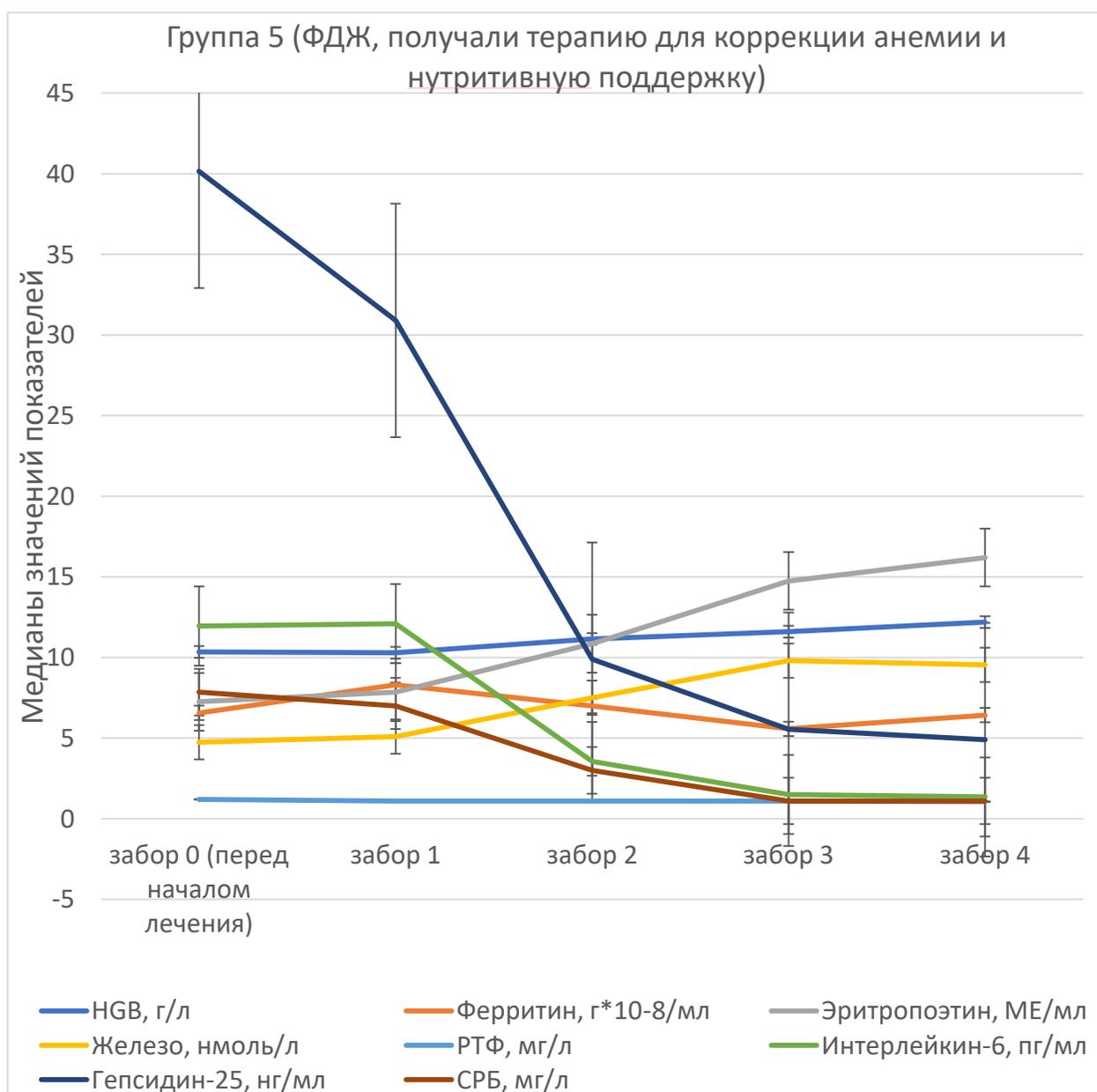


Рисунок 8 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении динамики уровня железа: исходно он был снижен (медиана – 4,75 нмоль/л), но постепенно повышался на фоне проводимого лечения и уже к середине терапии был в пределах нормальных значений (медиана – 7,5 нмоль/л).

Уровень СРБ был также выше нормы изначально в данной группе пациентов (медиана – 7,85 мг/л), но уже после к середине терапии был в пределах нормы (медиана – 3,0 мг/л).

Все эти закономерности указывают на эффективность проводимой в данной группе терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки.

Уровень эритропоэтина был в норме все время исследования, но также постепенно незначительно повышался на фоне ХТ. Возможно, сдерживающим фактором для резкого подъема данного показателя являлось проведение противоанемической терапии.

Уровень ИЛ-6 был повышен в начале наблюдения (медиана на момент начала лечения составляла 11,95 пг/мл), однако уже к середине терапии данный показатель снизился до нормальных значений (медиана - 3,55 пг/мл) и продолжал снижаться далее (1,5 пг/мл и 1,35 пг/мл – после завершения лечения, соответственно).

Сходная динамика наблюдалась при изучении уровня ГП-25: был значительно повышен исходно (медиана – 40,15 нг/мл) и постепенно снижался на фоне лечения (медиана после завершения противоопухолевой терапии – 4,9 нг/мл).

Концентрация ФР была в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения и значительно не варьировала, а уровень РТФ был стабильно в норме.

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов с ФДЖ, получавшей противоанемическую терапию и нутритивную поддержку, исходно и после завершения противоопухолевой терапии (Таблица 8).

Таблица 8 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина до лечения и после завершения противоопухолевой терапии у пациентов с ФДЖ, получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M \pm m	После завершения противоопухолевой терапии M \pm m	P
Ферритин, нг/мл	65,55 \pm 35,48	64,15 \pm 19,0	0,989
Эритропоэтин, МЕ/мл	7,25 \pm 15,8	16,2 \pm 6,25	0,029
Железо, нмоль/л	4,75 \pm 1,45	9,55 \pm 2,44	<0,001
РТФ*, мг/л	1,2 \pm 1,32	1,06 \pm 0,27	0,108
Интерлейкин-6, пг/мл	11,95 \pm 6,4	1,35 \pm 1,12	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	40,15 \pm 14,9	4,9 \pm 5,05	<0,001
СРБ*, мг/л	7,85 \pm 10,67	1,1 \pm 3,73	<0,001

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

На фоне проведения терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки у пациентов с ФДЖ отмечается повышение уровней эритропоэтина (с 7,25 \pm 15,8 МЕ/мл до начала лечения до 16,2 \pm 6,25 МЕ/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p=0,029$), железа (с 4,75 \pm 1,45 нмоль/л до начала лечения до 9,55 \pm 2,44 нмоль/л после завершения противоопухолевой терапии; $p<0,001$). Кроме того, наблюдается снижение концентраций интерлейкина (с 11,95 \pm 6,4 пг/мл до начала лечения до 1,35 \pm 1,12 пг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p<0,001$), ГП-25 (с 40,15 \pm 14,9 нг/мл до начала лечения до 4,9 \pm 5,05 нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p<0,001$), СРБ (с 7,85 \pm 10,67 мг/л до начала лечения до 1,1 \pm 3,73 мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p<0,001$).

Анализ показателей крови группы пациентов с ФДЖ, которым не проводилась адекватная терапия, выявил исходно пониженный уровень

гемоглобина (медиана – 10,75 г/л), который продолжал снижаться с каждым следующим курсом ХТ, что связано с отсутствием проведения адекватной противоанемической терапии в данной группе пациентов (Рисунок 9).

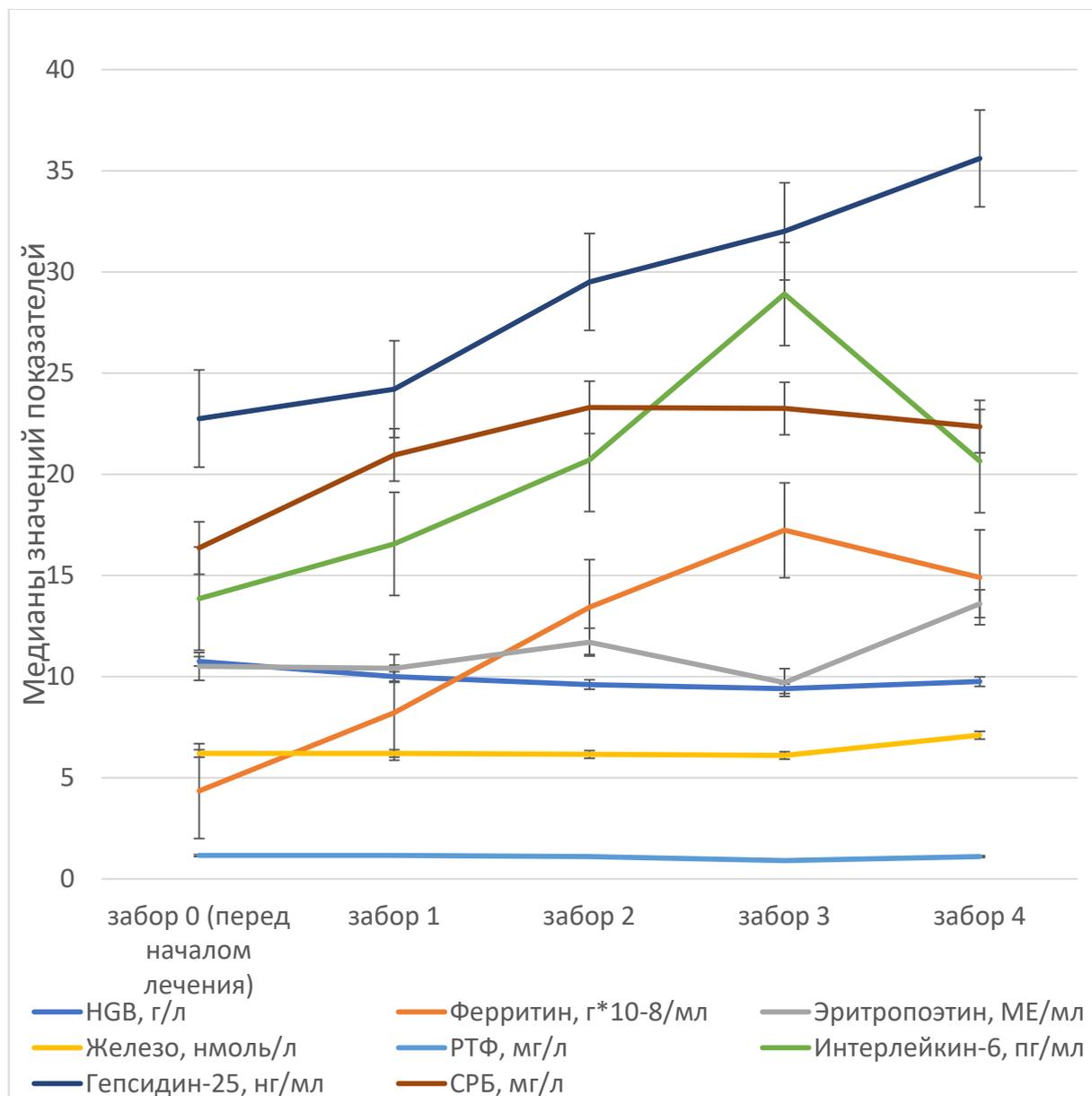


Рисунок 9 – Динамика медиан значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, не получавших адекватную терапию

Наблюдалась значительная вариабельность уровня ФР в данной подгруппе пациентов: исходно данный показатель был в пределах нормы (медиана – 43,4

нг/мл), затем постепенно повышался и к середине противоопухолевой терапии превысил норму (медиана – 172,3 нг/мл).

Уровень эритропоэтина в данной группе пациентов был стабилен и находился в пределах нормальных значений.

Концентрация железа также практически не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и находилась на нижней границе нормы.

Уровень РТФ был стабильно в пределах нормальных значений все время наблюдения.

Напротив, уровни ИЛ-6, ГП-25 и СРБ были повышены как исходно (медианы – 13,85 пг/мл, 22,75 нг/мл и 16,35 мг/л, соответственно), так и на фоне противоопухолевого лечения (медианы после 4 курсов ХТ – 20,7 пг/мл, 29,5 нг/мл и 23,3 мг/л, соответственно).

Данные наблюдения указывают на необходимость проведения адекватной противоанемической терапии у больных, получающих противоопухолевое лечение.

Мы проанализировали уровни данных показателей у группы пациентов с ФДЖ, не получавшей терапии для коррекции анемии и нутритивную поддержку, исходно и после завершения противоопухолевой терапии (Таблица 9).

У данной группы пациентов с ФДЖ и без адекватной терапии отмечается повышение уровней ФР (с $43,4 \pm 29,8$ нг/мл до начала лечения до $148,95 \pm 253,61$ нг/мл после 8 курсов ХТ; $p < 0,001$), ИЛ-6 (с $13,85 \pm 6,42$ пг/мл до начала лечения до $20,65 \pm 7,64$ пг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,002$), ГП-25 (с $22,75 \pm 13,23$ нг/мл до начала лечения до $35,6 \pm 14,75$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,014$), СРБ (с $16,35 \pm 6,2$ мг/л до начала лечения до $22,35 \pm 8,32$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,003$).

Таблица 9 – Медианы значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина до лечения и после завершения противоопухолевой терапии у пациентов с ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M \pm m	После завершения противоопухолевой терапии M \pm m	P
Ферритин, нг/мл	43,4 \pm 29,8	148,95 \pm 253,61	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	10,5 \pm 7,3	13,6 \pm 11,36	0,588
Железо, нмоль/л	6,2 \pm 4,18	7,1 \pm 12,83	0,063
РТФ*, мг/л	1,15 \pm 0,55	1,1 \pm 0,48	0,645
Интерлейкин-6, пг/мл	13,85 \pm 6,42	20,65 \pm 7,64	0,002
Гепсидин-25, нг/мл	22,75 \pm 13,23	35,6 \pm 14,75	0,014
СРБ*, мг/л	16,35 \pm 6,2	22,35 \pm 8,32	0,003

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

Мы изучили уровень ГП-25 в зависимости от наличия анемии или наличия либо отсутствия ее лечения и проследили динамику изменения данного показателя в процессе терапии (Рисунок 10).

Исследование показало, что отмечалась значительная вариабельность уровня ГП-25 с тенденцией к снижению с каждым последующим забором крови в группе пациентов с ФДЖ, которым проводилась терапия для коррекции анемии и нутритивная поддержка. Исходно, а также на протяжении первых 4 курсов ХТ в данной группе этот показатель был значительно выше нормы, а затем снизился до нормальных значений.

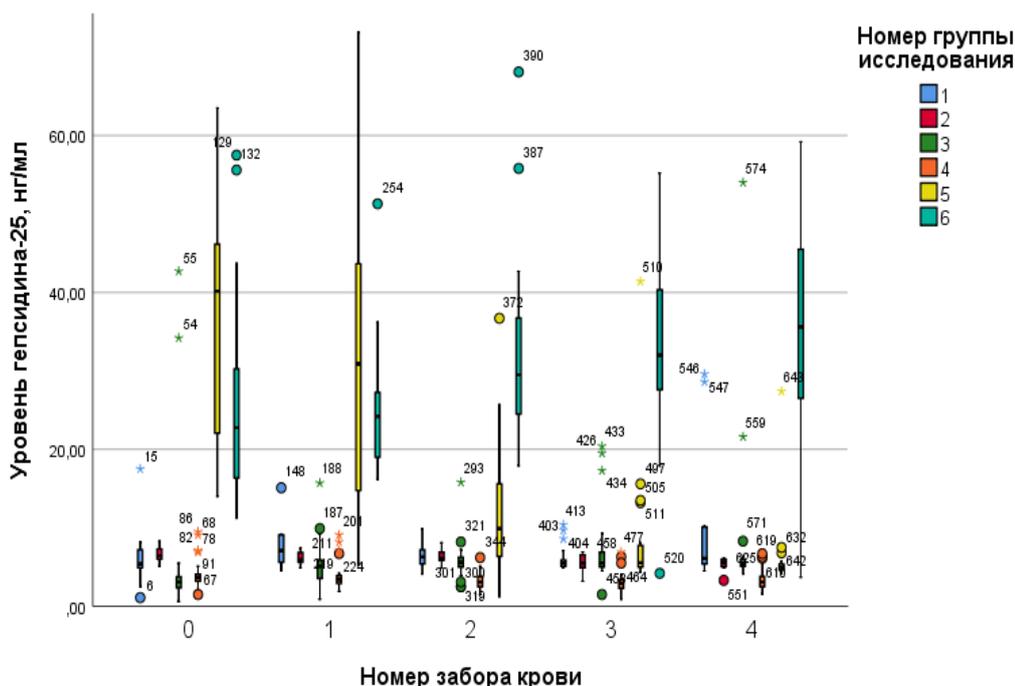


Рисунок 10 – Динамика уровня ГП-25 в процессе противоопухолевого лечения

Отличная тенденция наблюдалась у пациентов с ФДЖ, не получавших адекватную терапию. В этой группе концентрация ГП-25 была повышена все время наблюдения. Кроме того, с каждым следующим курсом противоопухолевого лечения наблюдался рост данного показателя с достижением максимальных значений в конце периода наблюдения.

У пациентов без анемии и с ЖДА вне зависимости от проведения терапии или ее отсутствия отмечалась стабильность уровня ГП-25 на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, отмечается следующая закономерность: уровень ГП-25 значительно выше при ФДЖ, однако при проведении адекватной противоанемической терапии данный показатель постепенно снижается до нормальных значений, что позволяет говорить об эффективности ее проведения.

Мы также изучили уровень ИЛ-6 в зависимости от наличия анемии или ее терапии и проследили динамику изменения данного показателя (Рисунок 11).

При исследовании уровня ИЛ-6 были отмечены сходные с ГП-25 тенденции.

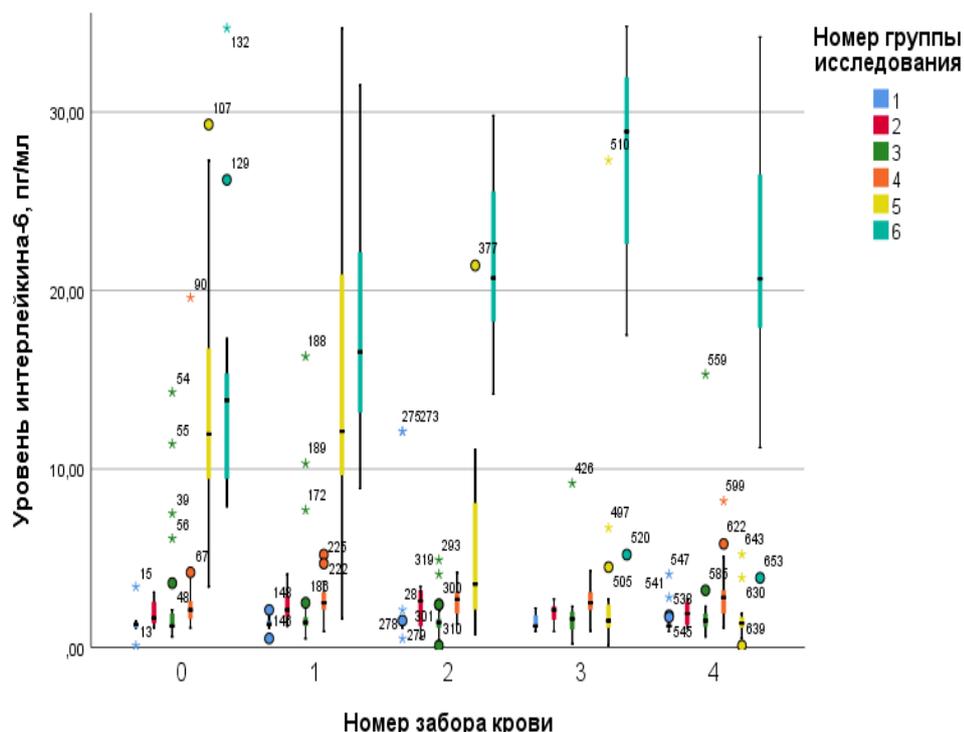


Рисунок 11 - Динамика уровня ИЛ-6 в процессе противоопухолевого лечения

Анализ уровня ИЛ-6 в группе больных с ФДЖ, не получавших адекватной противоанемической терапии, выявил превышение нормы данного показателя на протяжении всего периода лечения с постоянной тенденцией к росту.

У пациентов с ФДЖ, которым проводилась терапия для коррекции анемии и нутритивная поддержка, были зафиксированы значения ИЛ-6, превышающие норму. Однако эта закономерность прослеживалась не на протяжении всего периода наблюдения, а только перед началом лечения и после 2 курсов ХТ (медиана составила 11,95 пг/мл и 12,1 пг/мл, соответственно). Затем, в связи с проводимой противоанемической терапией, показатели в данной группе пришли в норму.

В группах пациентов без анемического синдрома и с наличием ЖДА уровень ИЛ-6 сохранялся в пределах нормальных значений все время наблюдения.

При исследовании динамики уровня эритропоэтина мы отметили значительную вариабельность уровней данного показателя при ЖДА (Рисунок 12).

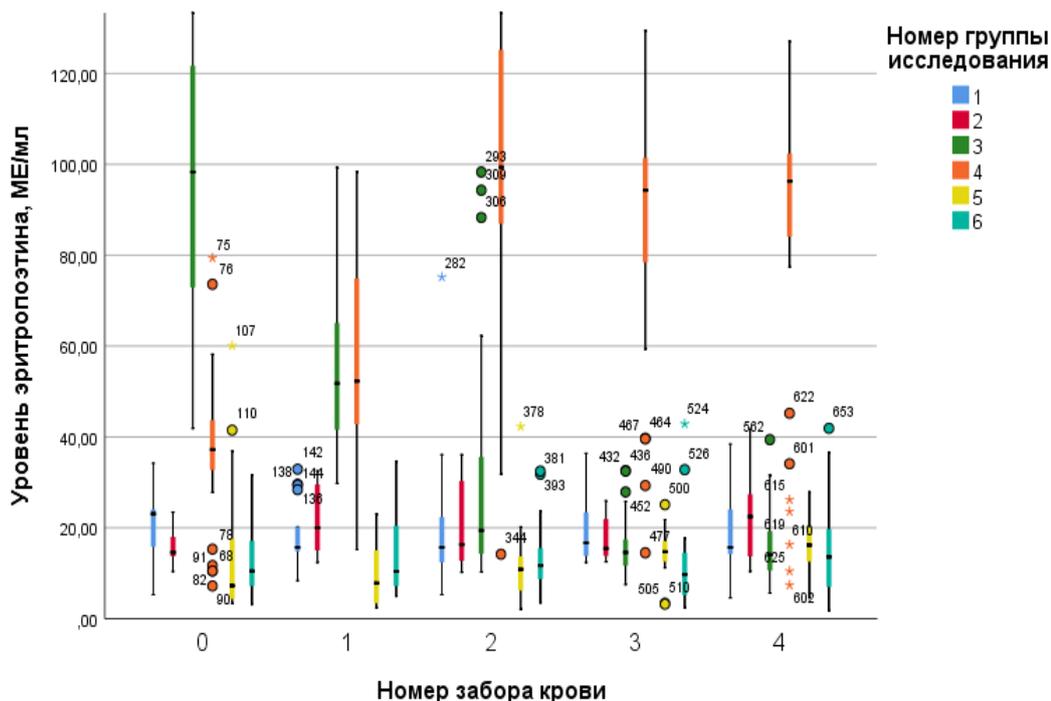


Рисунок 12 - Динамика уровня эритропоэтина в процессе противоопухолевого лечения

При первичном заборе крови, а также через полтора месяца, в группе пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, уровень ЭПО был существенно повышен (медианы составили 98,3 МЕ/мл и 51,8 МЕ/мл, соответственно), при этом, стоит отметить, что при оценке после 4 и 6 курсов ХТ и после завершения лекарственного лечения уровень ЭПО был в пределах референсных значений.

Также были зафиксированы повышенные концентрации данного показателя в группе больных с ЖДА, не получавших лечение. Однако, в этой группе, напротив, наблюдалась тенденция к росту уровня эритропоэтина с каждым последующим курсом противоопухолевого лечения. Максимальные значения достигались после к середине противоопухолевой терапии (медиана – 99,4 МЕ/мл), затем сохранялись на таком же высоком уровне.

У пациентов без анемии и с наличием ФДЖ значения данного показателя были стабильны: сохранялись в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Эти факты позволяют предположить, что более высокий уровень эритропоэтина наблюдается у пациентов с ЖДА, а его снижение может быть связано с проведением противоанемического лечения.

Следующую закономерность прослеживали при изучении динамики уровня ФР (Рисунок 13).

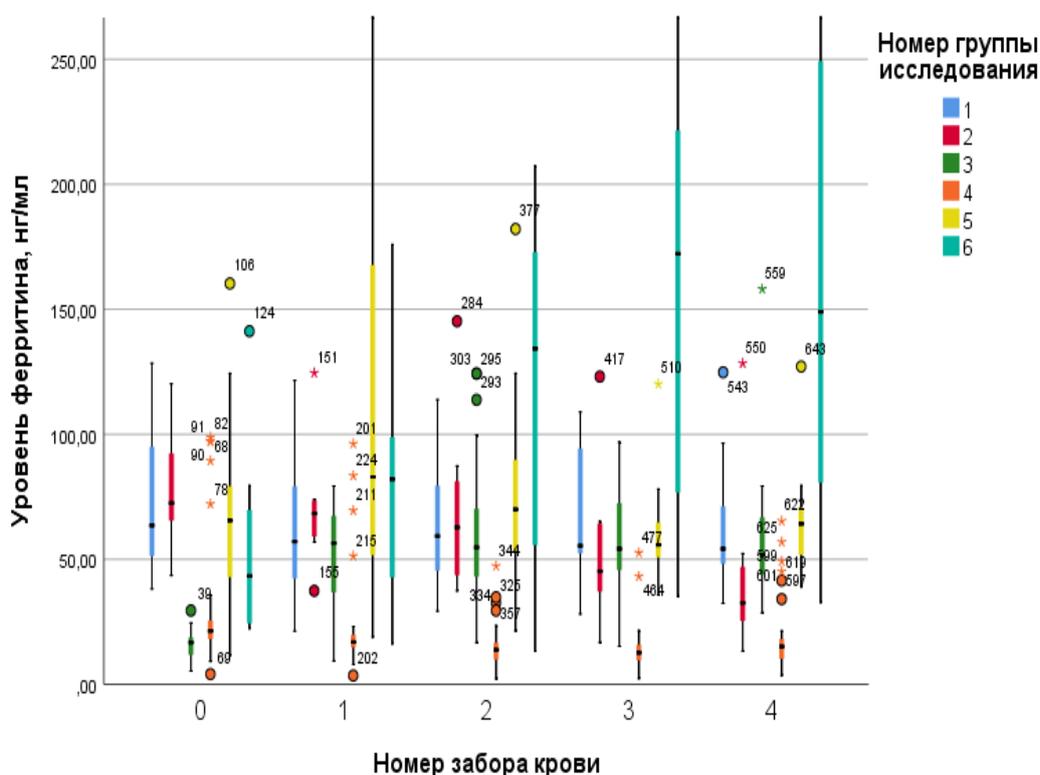


Рисунок 13 - Динамика уровня ФР в процессе противоопухолевого лечения

В группе пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию, уровень ФР исходно находился на нижней границе нормы (медиана - 21,3 нг/мл), а на протяжении всего времени после начала лечения был ниже нормы.

У пациентов с ЖДА, которым проводилась терапия для коррекции анемического синдрома и нутритивная поддержка, данный показатель исходно

был ниже нормы, однако, сразу после начала терапии повысился до нормальных значений и больше не снижался.

Сходная динамика наблюдалась в группе ФДЖ без адекватной терапии: с каждым последующим курсом ХТ уровень ФР значительно увеличивался и даже превысил норму (медиана после завершения лечения – 172,3 нг/мл).

У пациентов без анемии, получавших нутритивную поддержку, и с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии, регистрировались стабильно нормальные значения уровня ФР.

Тенденция к снижению данного показателя с каждым следующим курсом ХТ наблюдалась у пациентов без анемии, не получавших лечения, однако, в этой группе значения не выходили за пределы нормальных на протяжении всего периода наблюдения.

Представленный анализ исходного уровня ФР позволяет предположить, что проводимая терапия для коррекции анемии и нутритивная поддержка позволяют предотвратить дальнейшее снижение уровня ФР у пациентов, получавших противоопухолевое лечение, в особенности у пациентов с наличием ЖДА.

Мы также проанализировали изменение уровня РТФ в ходе проведения противоопухолевого лечения (Рисунок 14).

На протяжении всего периода наблюдения данный показатель находился в пределах нормы только в группах пациентов без анемии и с ФДЖ.

Исходно повышенные значения были зафиксированы у пациентов с ЖДА, которым проводилась противоанемическая терапия (медиана – 3,2 мг/л), однако сразу после начала противоопухолевого лечения данный показатель начал снижаться и находился в норме все время проведения ХТ.

Практически идентичные друг другу низкие концентрации РТФ регистрировались у пациентов с ФДЖ, получавших и не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку на протяжении всего периода наблюдения.

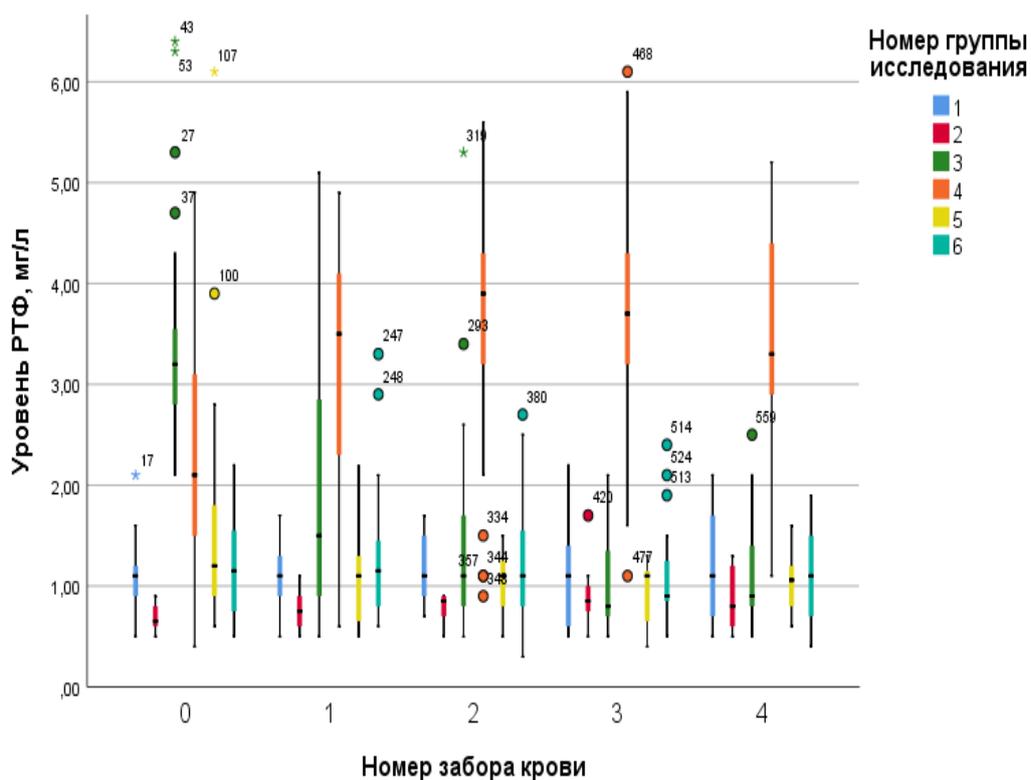


Рисунок 14 – Динамика уровня РТФ на фоне противоопухолевого лечения

При ЖДА значения данного показателя исходно были выше нормы, однако при проведении противоанемической терапии уровень РТФ уже через 2 месяца был в пределах нормальных значений.

Следует заключить, что, ориентируясь исключительно на уровень РТФ, мы не можем судить об эффективности проведения противоанемической терапии при ФДЖ, однако, данный показатель показывает эффективность терапии для коррекции анемии при ЖДА.

Изучив динамику уровня СРБ в группах пациентов без анемии и с наличием ЖДА, вне зависимости от того, получали они терапию или нет, была отмечена стабильность данного показателя: концентрация СРБ находилась в пределах нормальных значений на протяжении всего периода наблюдения (Рисунок 15).

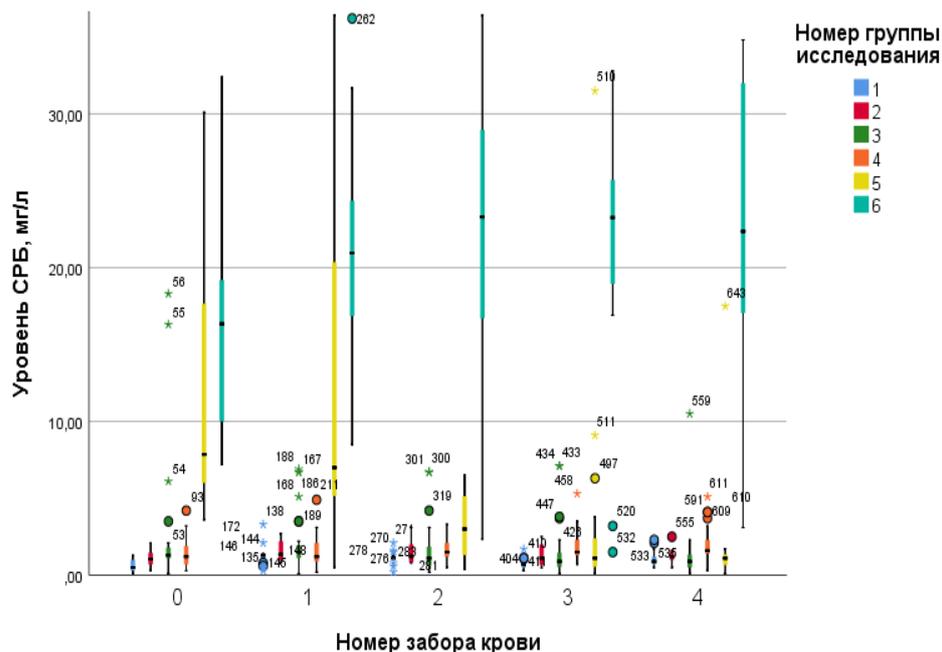


Рисунок 15 – Динамика уровня СРБ на фоне противоопухолевого лечения

У пациентов с ФДЖ, которым проводили коррекцию анемического синдрома, исходный уровень СРБ был повышен (медиана – 7,85 мг/л), однако, уже после к середине противоопухолевой терапии данный показатель понизился (медиана – 3,0 мг/л) и был в норме на протяжении всего дальнейшего противоопухолевого лечения.

Повышенный уровень СРБ также наблюдался и в группе больных с ФДЖ без проведения адекватной терапии, однако, в этой группе была тенденция к росту данного показателя с каждым следующим курсом ХТ (медиана уровня СРБ исходно составляла 16,35 мг/л, к середине противоопухолевой терапии– 23,3 мг/л).

Таким образом, проанализировав динамику уровня СРБ, можно заключить, повышенный уровень данного показателя наблюдается у пациентов с ФДЖ. У той части пациентов с ФДЖ, которым проводили противоанемическую терапию, наблюдалась положительная динамика изменения концентрации СРБ. Этот факт позволяет говорить об эффективности проводимого лечения для коррекции анемического синдрома.

Мы также изучили изменение уровня железа в исследуемых группах (Рисунок 16).

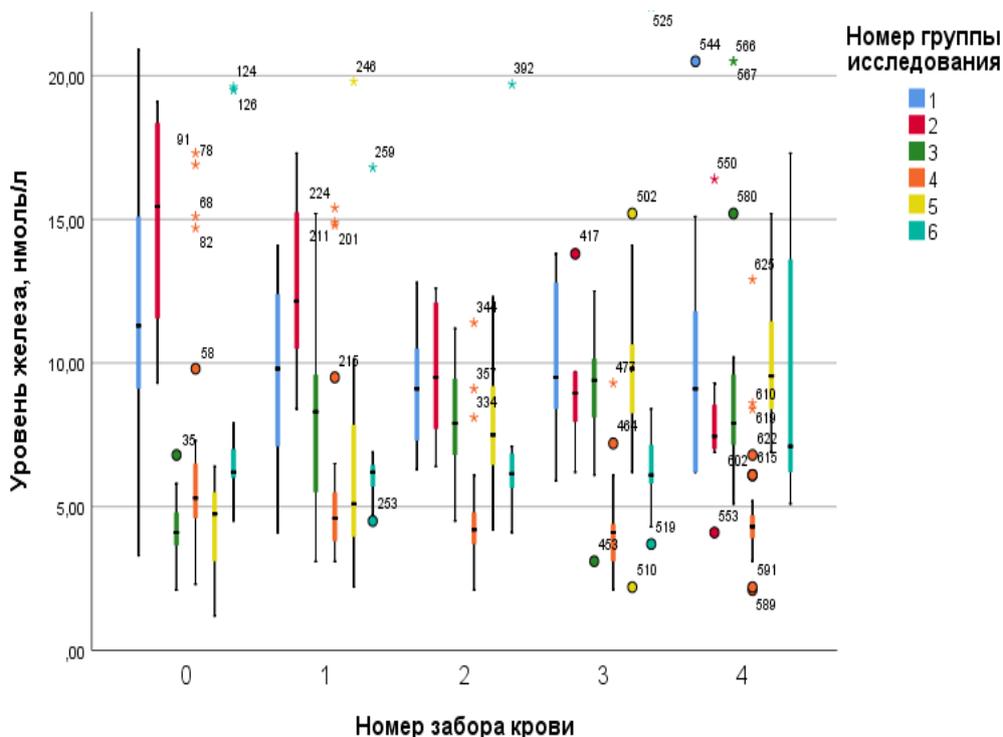


Рисунок 16 – Динамика уровня железа на фоне противоопухолевого лечения

У пациентов без анемии, получавших и не получавших противоанемическую терапию, значения были в пределах нормальных на протяжении всего периода наблюдения, однако, наблюдалась тенденция к снижению уровня железа с каждым последующим забором крови.

Исходно пониженный уровень железа наблюдался у пациентов с ЖДА и ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемического синдрома (медианы – 4,1 нмоль/л и 4,75 нмоль/л, соответственно). Проводимое лечение показало свою эффективность: на фоне нутритивной поддержки значения данного показателя вернулись в норму после 2-4 курса ХТ.

У пациентов с ФДЖ, не получавших адекватную терапию, уровень железа сохранялся на нижней границе нормы на протяжении всего периода наблюдения.

А у пациентов с ЖДА без адекватной терапии наблюдалась отрицательная динамика: исходно сниженная концентрация железа (медиана – 5,3 нмоль/л) продолжала уменьшаться с каждым последующим курсом противоопухолевого лечения.

Полученные нами данные позволяют однозначно судить об эффективности проведения терапии для коррекции анемического синдрома.

3.4 Частота гемотрансфузий и осложнений у пациентов в процессе противоопухолевой терапии

Среди исследуемых пациентов были те, кто получал хирургическое лечение по поводу основного заболевания. Отмечено, что у больных как при ЖДА, так и при ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию, было выше количество койко-дней, проведённых в хирургическом отделении стационара (Рисунок 17).

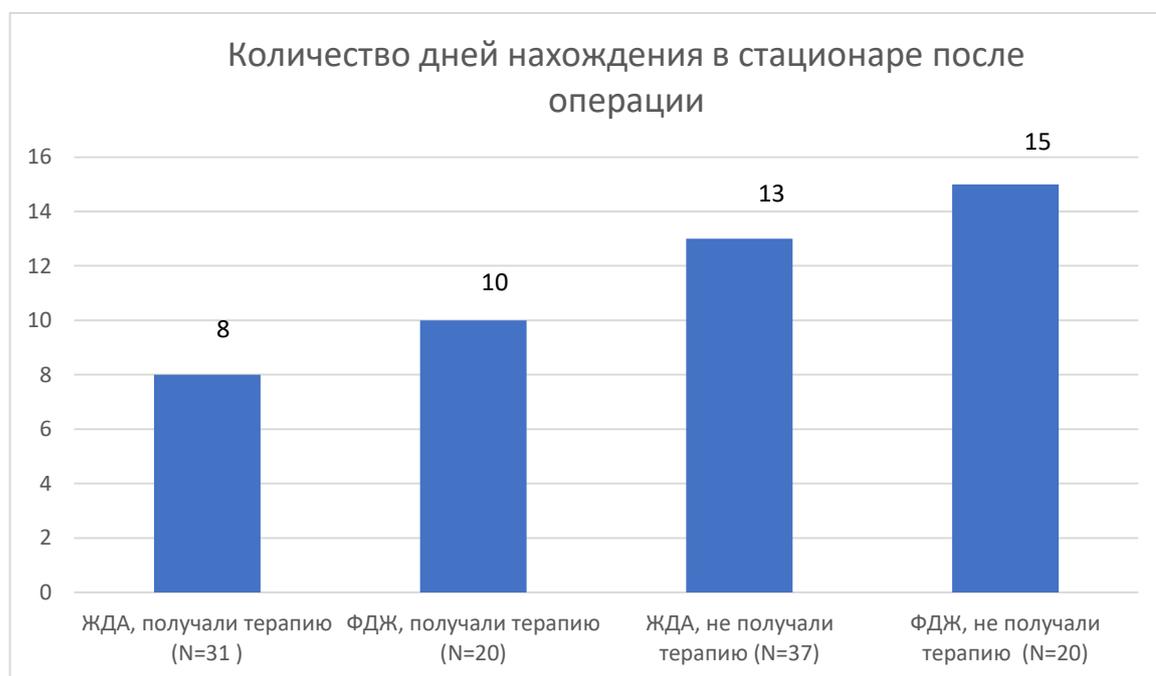


Рисунок 17 – Медиана количества дней нахождения в стационаре после хирургического лечения в зависимости от получения противоанемической терапии

Так, медиана количества дней у больных ЖДА, получивших антианемическую терапию, составила 8 дней, в то время как этот же показатель у больных, которым соответствующее лечение назначено не было, составил 13 дней. Схожий тренд отмечается у больных ФДЖ: медиана нахождения в стационаре после операции при отсутствии противоанемической терапии – 15 дней, а при её наличии – 10 дней.

Мы проанализировали частоту проведения гемотрансфузий в зависимости от проведения противоанемической терапии методом логистической регрессии: достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (OR=9,4; 95%ДИ 1,142-77,46; p=0,037). Одним из наиболее важных выводов исследования является снижение частоты гемотрансфузий в течение противоопухолевой терапии или хирургического лечения у больных, получивших необходимый объём антианемической терапии (Рисунок 18).

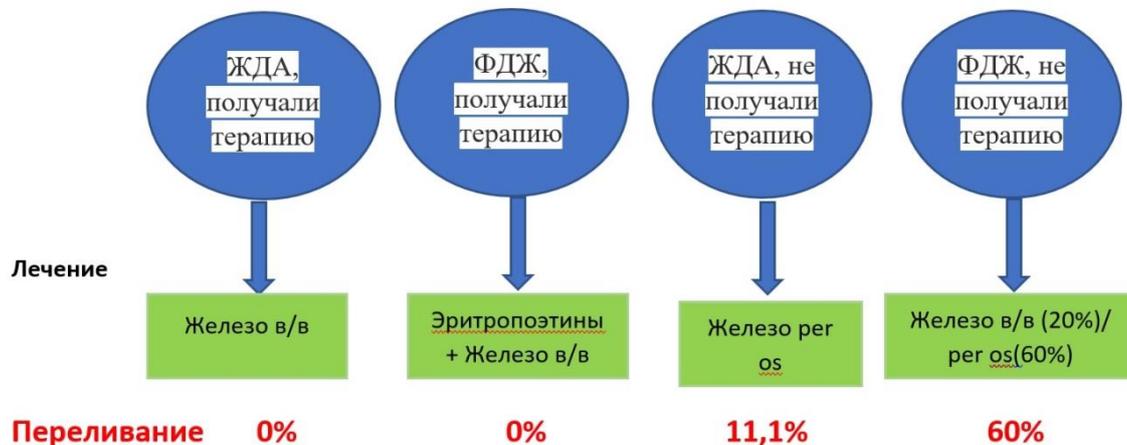


Рисунок 18 – Частота гемотрансфузий у пациентов в процессе противоопухолевой терапии с анемией 2 степени по критериям STCAE v. 5.0, в зависимости от объёма предшествовавшей антианемической терапии

Особенно ярко этот показатель отличается в группе больных с ФДЖ: при получении эритропоэтинов частота гемотрансфузий была равна 0%, в то время как без их применения переливание эритроцитарной массы потребовалось 60% больных.

3.5 Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

Был проведён анализ приверженности противоопухолевому лечению у больных, получающих и не получающих противоанемическую терапию. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией зарегистрировано у 11% больных, получивших антианемическую терапию. Редукция дозы ХТ в связи с анемией отмечена у 15% данной группы пациентов. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией у больных, не получивших противоанемическую терапию, достигло 49%, а редукция дозы ХТ в связи с анемией потребовалась 37% пациентов. Это позволяет сделать следующий вывод: проведение антианемической терапии достоверно повышает приверженность пациентов к противоопухолевому лечению, снижает частоту редукции доз химиопрепаратов, повышает дозоинтенсивность ХТ вследствие меньшей потребности в увеличении интервалов между курсами. Данные проиллюстрированы на рисунке 19.

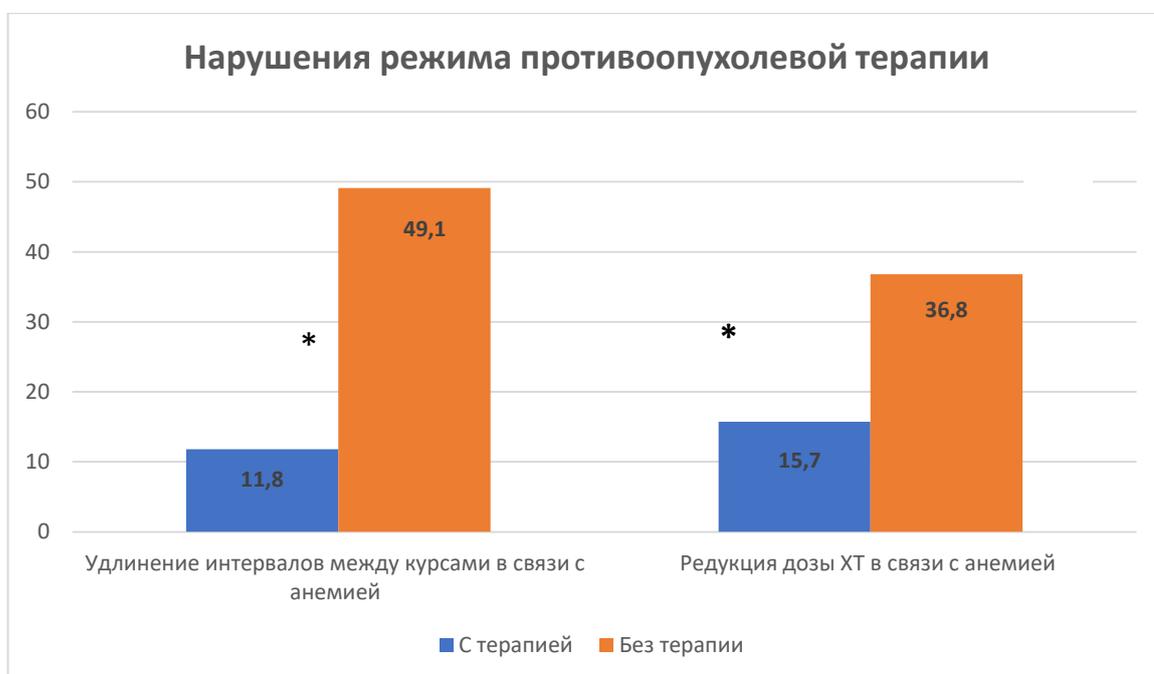


Рисунок 19 – Частота нарушений режима противоопухолевой терапии в зависимости от получения антианемической терапии

Проведение антианемической терапии больным ЗНО молочной железы и колоректальным раком в процессе противоопухолевого лекарственного лечения позволило сократить частоту непосредственных побочных эффектов ХТ (Рисунок 20). Оценка токсичности производилось каждые 3 недели по критерию токсичности NCI CTCAE 5.0. Так, в группе больных, получавших соответствующую антианемическую терапию, токсичность 3 степени по критерию токсичности CTCAE 5.0. частота тахикардии составила 23%, усталости - 36%, одышки - 16%, миалгии - 18%, тревожность - 11%. Те же симптомы у больных, не получавших противоанемическое лечение, зафиксированы со следующей частотой: тахикардия - 49%, усталость - 73%, одышка - 40%, миалгия - 43%, тревожность - 30%. Это подтверждает факт улучшения качества жизни больных, получающих показанную им терапию, что является одним из главных факторов, убеждающих в необходимости коррекции явлений анемии у больных злокачественными новообразованиями.

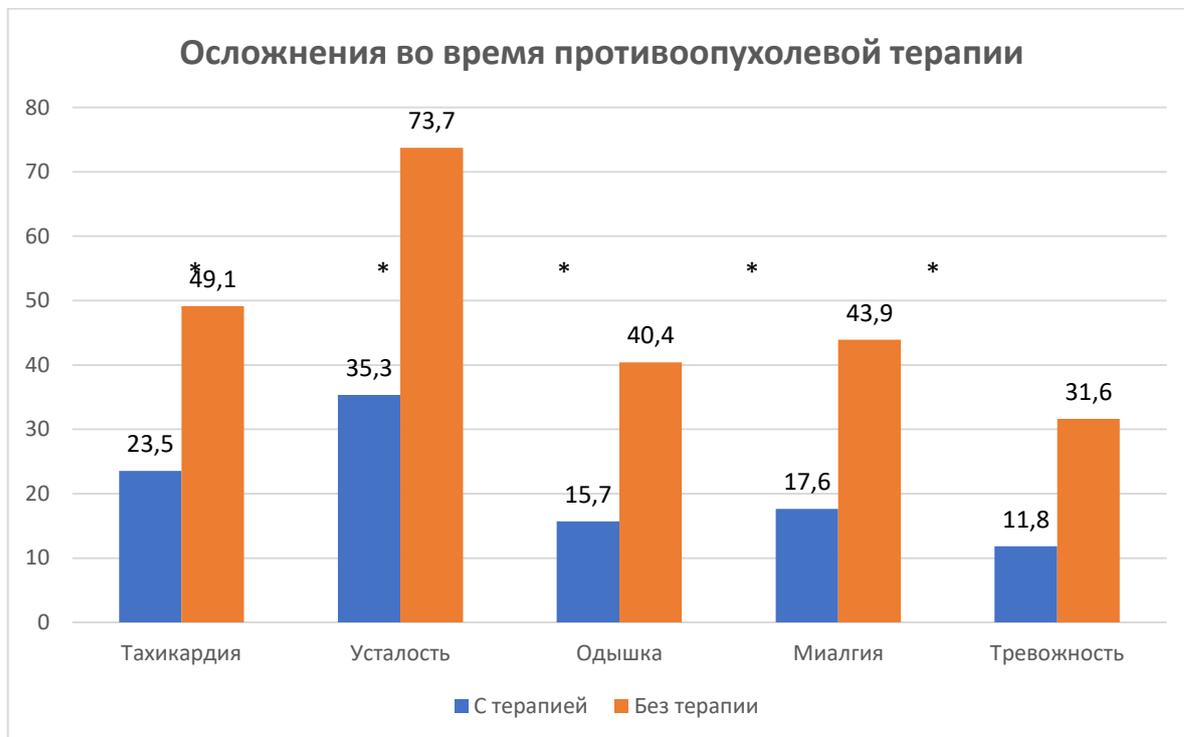


Рисунок 20 – Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

3.6 Дифференциальная диагностика анемического синдрома между пациентами, имеющими анемию до начала лечения, и пациентами с анемией, развившейся на фоне ХТ

Для проведения дифференциальной диагностики между пациентами с исходным наличием анемического синдрома и больными, у которых анемия развилась на фоне лечения, мы выделили пациентов, имеющих анемию на момент начала лечения, и тех, у кого анемический синдром развился в процессе противоопухолевого лечения. В процессе создания второй исследуемой группы мы ориентировались на уровень гемоглобина после 6 курсов ХТ, так как именно при этом заборе крови анемия регистрировалась у большего числа больных. Проанализировав параметры исследуемых групп, мы получили следующие результаты (Таблица 10). При оценке показателей крови использовались данные 3 забора крови, оценивались средние значения с указанием среднеквадратического отклонения.

Таблица 10 – Сравнительная характеристика пациентов с исходной анемией и анемией, развившейся на фоне ХТ

Параметр	Анемия исходная N=70 (100%)	Анемия, развившаяся на фоне ХТ N= 29 (100%)	P
Пол			
• Женский	61 (87,1%)	23 (79,3%)	0,323
• Мужской	9 (12,9%)	6 (20,7%)	
Возраст			
• До 30 лет	6 (8,6%)	0 (0%)	0,164
• 30-50 лет	15 (21,4%)	9 (31,0%)	
• 50-70 лет	37 (52,9%)	18 (62,1%)	
• Старше 70 лет	12 (17,1%)	2 (6,9%)	

Диагноз			
• Рак молочной железы (люминальный Б Her2neu-негативный)	27 (38,6%)	7 (24,1%)	0,141
• Рак молочной железы (люминальный Б Her2neu-позитивный)	6 (8,6%)	5 (17,2%)	
• Рак молочной железы (базальноподобный или трижды негативный)	12 (17,1%)	2 (6,9%)	
• Колоректальный рак	25 (35,7%)	15 (51,7%)	
Степень дифференцировки опухоли			
• G-2	59 (84,3%)	23 (79,3%)	0,550
• G-3	11 (15,7%)	6 (20,7%)	
Клиническая стадия заболевания			
• II	15 (21,4%)	7 (24,1%)	0,600
• III	53 (75,7%)	20 (69,0%)	
• IV	2 (2,9%)	2 (6,9%)	
HGB*, г/л	10,5 ± 1,41	10,8 ± 0,77	0,661
Ферритин, нг/мл	70,64 ± 73,4	60,4 ± 100,45	0,029
Железо, нмоль/л	7,2 ± 3,31	6,54 ± 6,4	0,035
РТФ*, мг/л	1,9 ± 1,7	2,37 ± 1,2	0,013
Интерлейкин-6, пг/мл	7,71 ± 11,4	6,6 ± 8,94	0,060
Гепсидин-25, нг/мл	10,6 ± 12,02	11,64 ± 16,1	0,580
СРБ*, мг/л	6,4 ± 10,5	5,66 ± 8,32	0,210
Эритропоэтин, МЕ/мл	37,84 ± 39,55	52,3 ± 40,03	0,050

* HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

При оценке таких характеристик пациентов, как пол, возраст, диагноз, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, достоверных различий

между группами с исходной анемией и анемией, развившейся в процессе прохождения ХТ, зафиксировано не было. Однако, наблюдалась тенденция к большему числу пациентов колоректальным раком в группе пациентов с развившейся анемией (15 пациентов, 51,7%) в сравнении с группой с наличием исходной анемии (25 пациентов, 35,7%) ($p=0,141$).

При сравнительной оценке исследуемых групп достоверные различия были зарегистрированы по следующим показателям. Уровни ФР были достоверно выше в группе пациентов с исходной анемией в сравнении с пациентами, у которых анемический синдром развился на фоне проведения противоопухолевой терапии ($70,64 \pm 73,4$ нг/мл и $60,4 \pm 100,45$ нг/мл, соответственно; $p=0,029$). Концентрации железа также были достоверно выше у пациентов с исходной анемией, чем при развитии анемии на фоне ХТ ($7,2 \pm 3,31$ нмоль/л и $6,54 \pm 6,4$ нмоль/л, соответственно; $p=0,035$). Обратная тенденция наблюдалась при изучении уровня РТФ: в группе пациентов с исходным наличием анемического синдрома данный показатель был достоверно ниже ($1,9 \pm 1,7$ мг/л), чем у пациентов, у которых анемия развилась на фоне ХТ ($2,37 \pm 1,2$ мг/л) ($p=0,013$).

Таким образом, можно заключить, что при наличии исходной анемии в сравнении с анемией, развившейся в процессе противоопухолевого лечения, концентрации ФР и железа достоверно выше, а уровень РТФ – достоверно ниже. Кроме того, уровень эритропоэтина значительно превышает норму у пациентов с развившейся на фоне ХТ анемией ($52,3 \pm 40,03$ МЕ/мл), у пациентов с исходной анемией значения данного показателя были чуть выше нормальных ($37,84 \pm 39,55$ МЕ/мл) ($p=0,050$).

3.7 Взаимосвязь уровня провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа с функциональным и абсолютным дефицитом железа

Мы проанализировали, связано ли наличие ФДЖ и ЖДА с другими показателями анализа крови. Для этого всех исследуемых пациентов поделили на 3 группы: в 1 группу включили пациентов без анемии, во 2 группу – с ЖДА (HGB

ниже нормы, железо < 6 нмоль/л, ФР < 20 нг/мл, ГП-25 < 4,3 нг/мл, ИЛ-6 < 7 пг/мл, эритропоэтин > 32 МЕ/мл, РТФ > 1,52), в 3 группу – с ФДЖ (HGB ниже нормы, Fe < 6 нмоль/л, ФР в норме или > 150 нг/мл, ИЛ-6 > 7 пг/мл, ГП-25 > 11,8 нг/мл, эритропоэтин < 15 МЕ/мл, РТФ < 1,52 мг/л). Характеристики групп пациентов с наличием ЖДА и ФДЖ представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристики исследуемых групп пациентов в зависимости от наличия ЖДА и ФДЖ

Медиана показателя, единицы измерения	ЖДА* (N=66) M _{±m}	ФДЖ* (N=41) M _{±m}	P
RBC*, *10 ¹² /л	3,41 ± 0,42	3,41 ± 0,33	0,339
HGB*, г/л	10,9 ± 1,21	10,7 ± 1,31	0,244
Ферритин, нг/мл	18,25 ± 19,72	57,1 ± 33,12	<0,001
Железо, нмоль/л	4,7 ± 2,64	5,7 ± 3,46	0,038
РТФ*, мг/л	2,8 ± 1,35	1,2 ± 1,06	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	1,75 ± 3,07	13,6 ± 6,51	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	3,4 ± 6,26	25,3 ± 15,51	<0,001
СРБ*, мг/л	1,25 ± 2,92	12,5 ± 8,8	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	50,5 ± 38,8	9,2 ± 12,7	<0,001

* ЖДА – железодефицитная анемия, ФДЖ – функциональный дефицит железа, RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

Следует отметить, железодефицит наблюдался только у 107 (80,45%) пациентов из 133. Из них у 41 (38,3%) определялся функциональный дефицит железа.

При анализе показателей крови пациентов можно заключить, что при наличии и ФДЖ, и ЖДА наблюдались сниженные значения железа ($5,7 \pm 3,46$ нмоль/л и $4,7 \pm 2,64$ нмоль/л, соответственно), в связи с чем и были сформированы группы. Однако, при ФДЖ концентрация данного показателя была достоверно выше, чем при ЖДА ($p=0,038$).

В группе ЖДА преобладали пониженные значения ФР ($18,25 \pm 19,72$ нг/мл), а в группе ФДЖ у большинства пациентов ФР был в норме ($57,1 \pm 33,12$ нг/мл). Различия между группами по уровню данного показателя были достоверны ($p<0,001$).

Обратную закономерность прослеживали по уровню РТФ: пониженные значения данного показателя наблюдались у пациентов с ФДЖ ($1,2 \pm 1,06$ мг/л), в группе пациентов с ЖДА у большинства уровень РТФ был в пределах нормы ($2,8 \pm 1,35$ мг/л) ($p<0,001$).

Следующую тенденцию наблюдали при изучении уровня эритропоэтина: у пациентов с ЖДА концентрация данного показателя значительно превышала норму ($50,5 \pm 38,8$ МЕ/мл), а при ФДЖ – была в пределах нормальных значений ($9,2 \pm 12,7$ МЕ/мл) ($p<0,001$).

В группе ФДЖ у большей части пациентов наблюдался повышенный уровень ГП-25 ($25,3 \pm 15,51$ нг/мл), ИЛ-6 ($13,6 \pm 6,51$ пг/мл) и СРБ ($12,5 \pm 8,8$ мг/л). В группе ЖДА не было зарегистрировано снижения данных показателей. Различия были статистически значимы ($p<0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что при ФДЖ у большинства пациентов наблюдается повышение уровней ИЛ-6, ГП-25 и СРБ, снижение уровня РТФ. При ЖДА, напротив, повышается уровень эритропоэтина, а понижается – ФР и ГП-25.

Мы также провели корреляционный анализ для изучения связи уровня железа и маркеров его обмена, а также провоспалительных медиаторов.

Отмечались тесные корреляционные связи между уровнями железа и ФР ($r=0,568$; $p<0,001$) (Рисунок 21), железа и РТФ ($r=-0,533$; $p<0,001$) (Рисунок 22), железа и эритропоэтина ($r=-0,410$; $p<0,001$) (Рисунок 23).

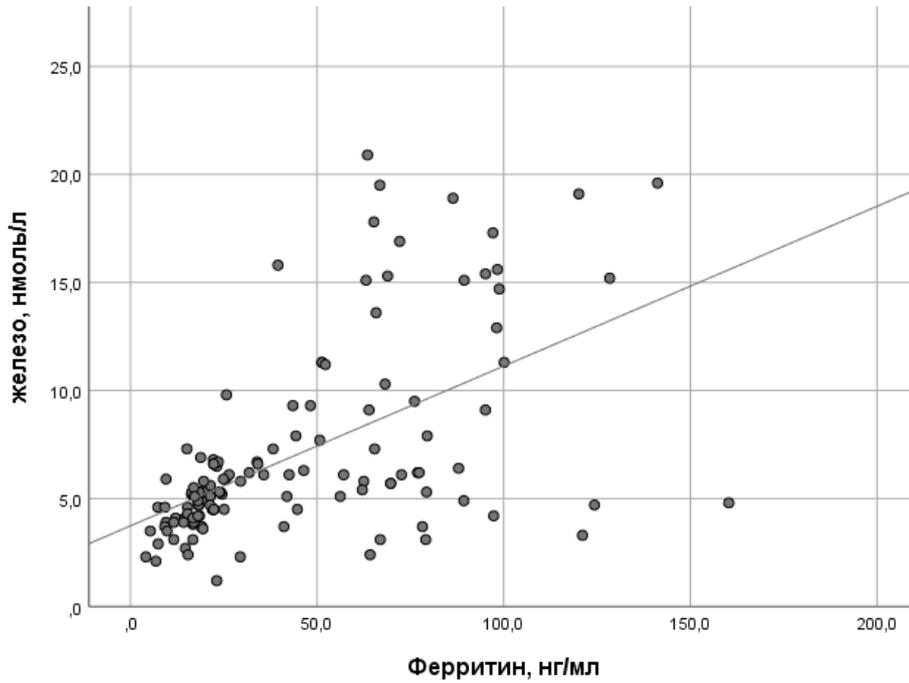


Рисунок 21– Корреляционная связь между уровнем железа и ФР

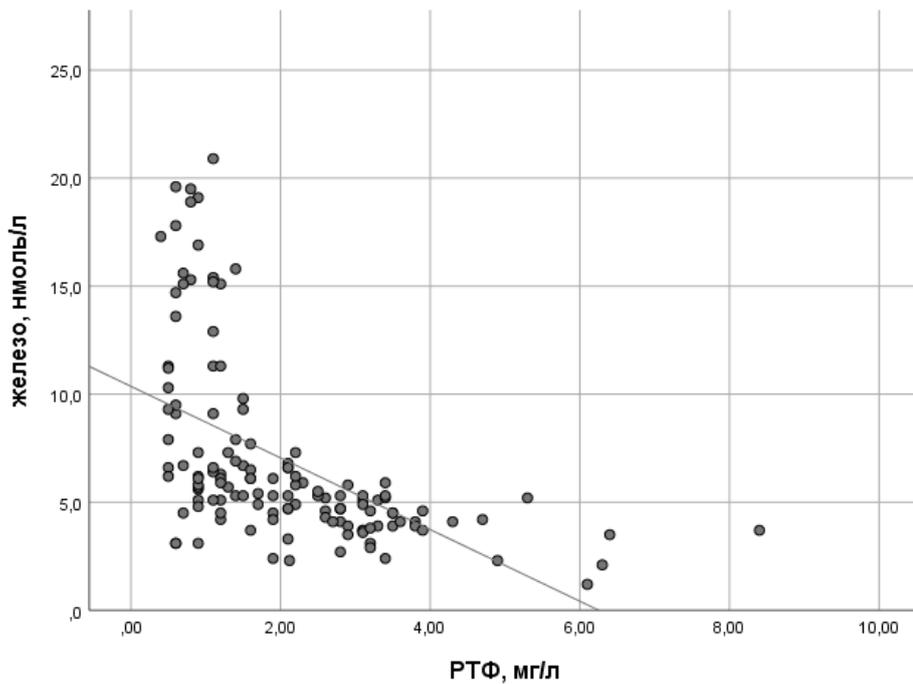


Рисунок 22 – Корреляционная связь между уровнем железа и РТФ

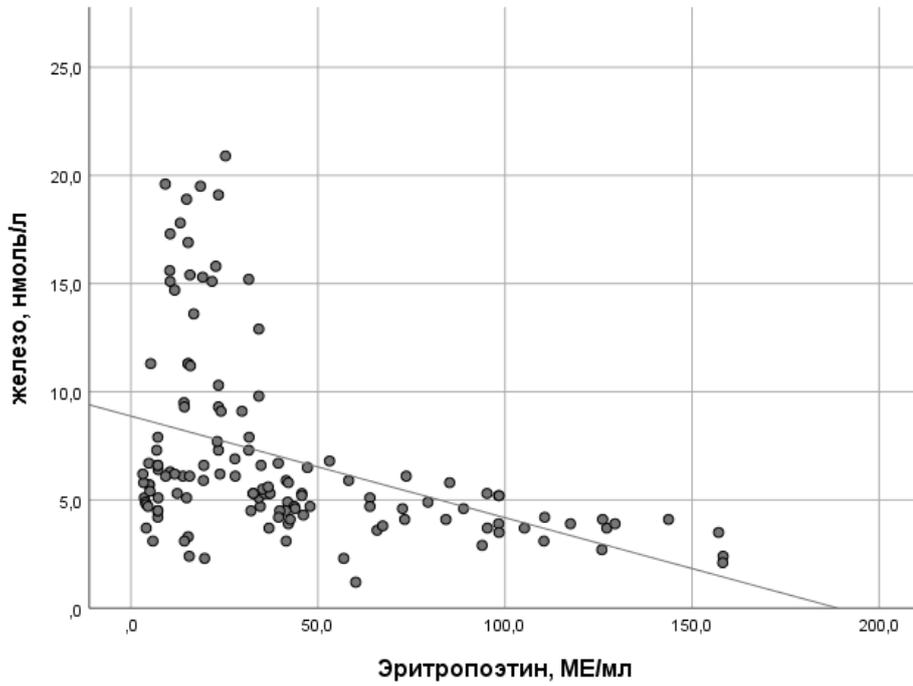


Рисунок 23 – Корреляционная связь между уровнем железа и эритропоэтина

Средняя корреляционная связь была зафиксирована между концентрацией железа и ИЛ-6 ($r=-0,210$; $p=0,015$) (Рисунок 24).

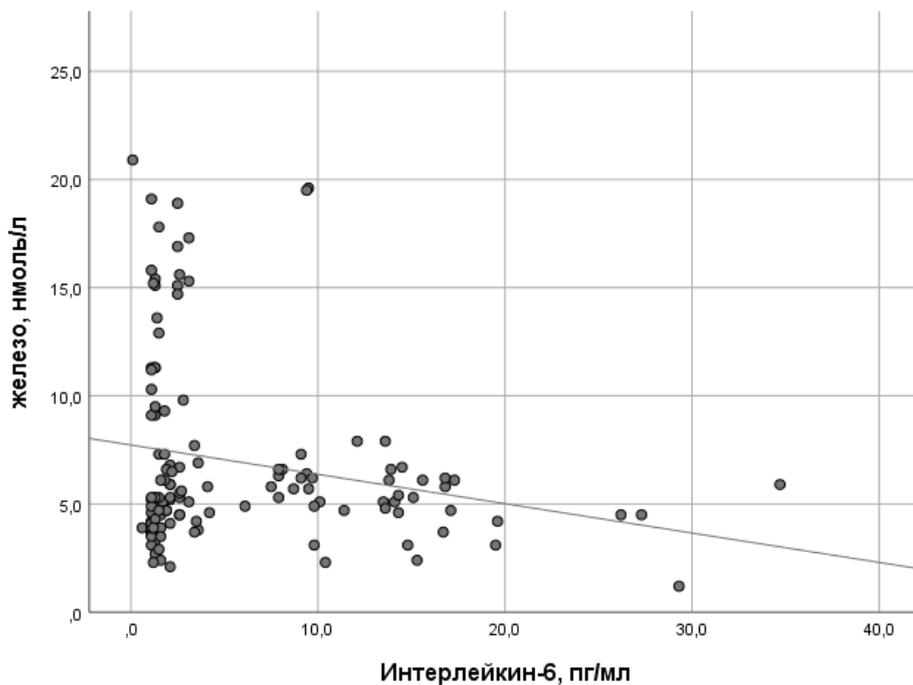


Рисунок 24 – Корреляционная связь между уровнем железа и ИЛ-6

Между уровнями железа и ГП-25 (Рисунок 25), железа и СРБ (Рисунок 26) корреляции не наблюдалось ($r=-0,169$; $p=0,052$; и $r=-0,129$; $p=0,139$, соответственно).

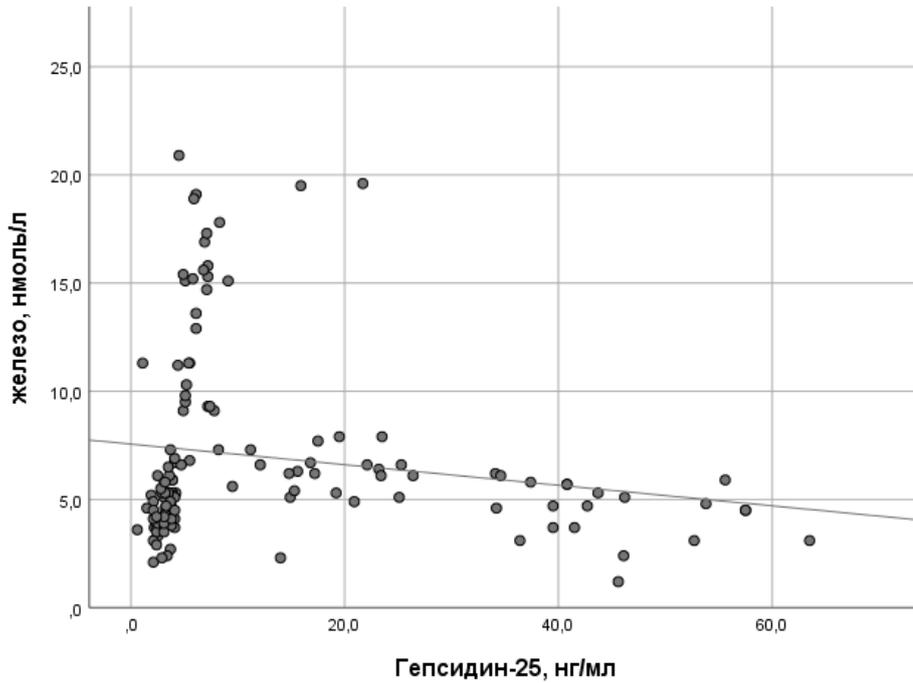


Рисунок 25 – Корреляционная связь между уровнем железа и ГП-25

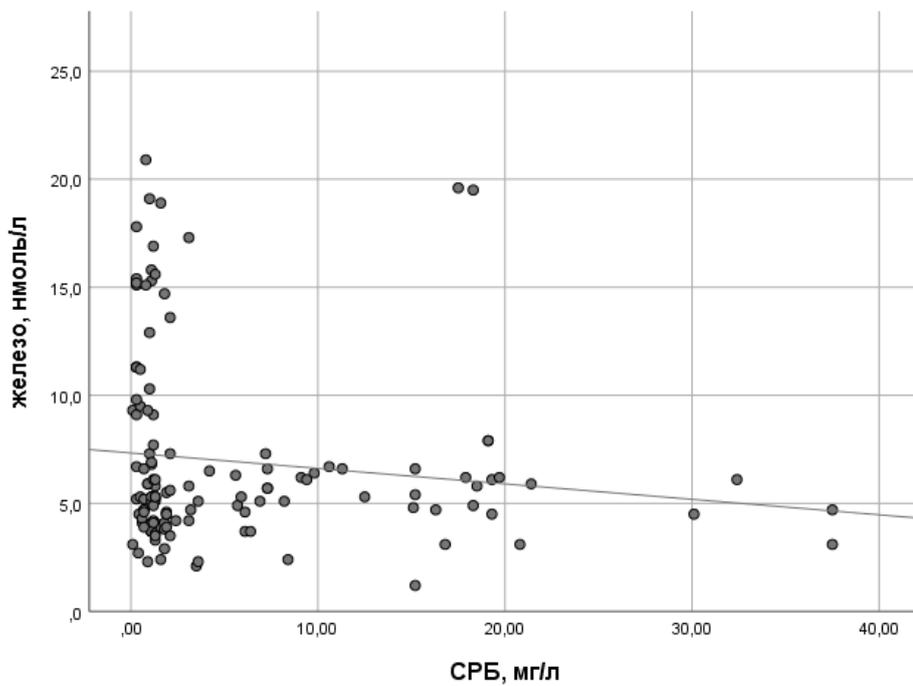


Рисунок 26 – Корреляционная связь между уровнем железа и СРБ

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕОАДЪЮВАНТНУЮ АДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

4.1. Введение

Прогнозирование риска развития анемии у пациентов, которым проводится противоопухолевое лечение, является важнейшей задачей, решение которой поможет улучшить результаты лечения онкологических пациентов. Одна из задач данной диссертационной работы – определение группы пациентов с предрасположенностью к развитию анемии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями.

4.2. Характеристики групп пациентов

Для того, чтобы оценить, какие показатели крови у пациентов, не имеющих исходно анемии, могут спрогнозировать развитие анемии на фоне проведения ХТ, мы поделили всех пациентов без анемии на момент начала лечения на 2 группы. В 1 группу вошли пациенты, у которых анемия не развилась за весь период наблюдения, во 2 группу – те, у кого в процессе лечения развился дефицит гемоглобина. Характеристики анализов крови пациентов данных групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристики пациентов без исходной анемии в зависимости от развития у них анемии на фоне ХТ

Характеристика	Анемия не развилась N=26 M \pm m	Анемия развилась N=37 M \pm m	P
Железо, нмоль/л	11,97 \pm 4,83	7,44 \pm 4,02	<0,001

Ферритин, нг/мл	69,15 ± 30,72	50,36 ± 36,7	0,021
СРБ*, мг/л	1,54 ± 3,46	4,17 ± 4,27	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	5,87 ± 3,0	13,46 ± 13,99	0,167
Интерлейкин-6, пг/мл	1,99 ± 1,64	4,86 ± 3,74	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	25,3 ± 17,1	27,26 ± 24,7	0,675
РТФ*, мг/л	1,2 ± 0,7	1,56 ± 0,8	0,043

* СРБ – С-реактивный белок, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина

Между исследуемыми группами по показателям уровня железа ($p < 0,001$), ФР ($p = 0,021$), СРБ ($p < 0,001$), ИЛ-6 ($p < 0,001$), РТФ ($p = 0,043$) были зафиксированы достоверные различия. Следует заключить, что, ориентируясь на исходный уровень этих показателей, мы можем судить о вероятности развития анемии у пациентов. Показатели железа выше $11,97 \pm 4,83$ нмоль/л, ФР выше $69,15 \pm 30,72$ нг/мл, СРБ ниже $1,54 \pm 3,46$ мг/л, ИЛ-6 ниже $1,99 \pm 1,64$ пг/мл, РТФ ниже $1,2 \pm 0,7$ мг/л до начала лечения связаны с низким риском развития анемии на фоне противоопухолевого лечения.

4.3. Прогнозирование развития анемии у онкологических пациентов

Проведя корреляционный анализ, мы установили, что между показателями концентрации гемоглобина и ФР (Рисунок 27), гемоглобина и эритропоэтина (Рисунок 28) выявляется средняя корреляционная связь – коэффициенты корреляции Пирсона (r) составили $0,365$ ($p < 0,001$) и $-0,411$ ($p < 0,001$), соответственно.

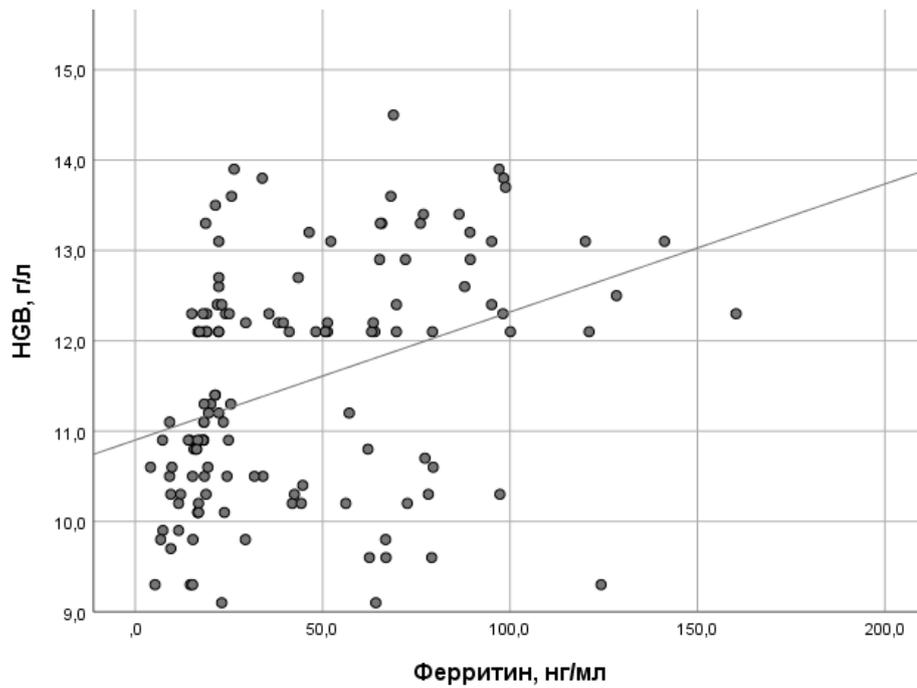


Рисунок 27 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и ФР

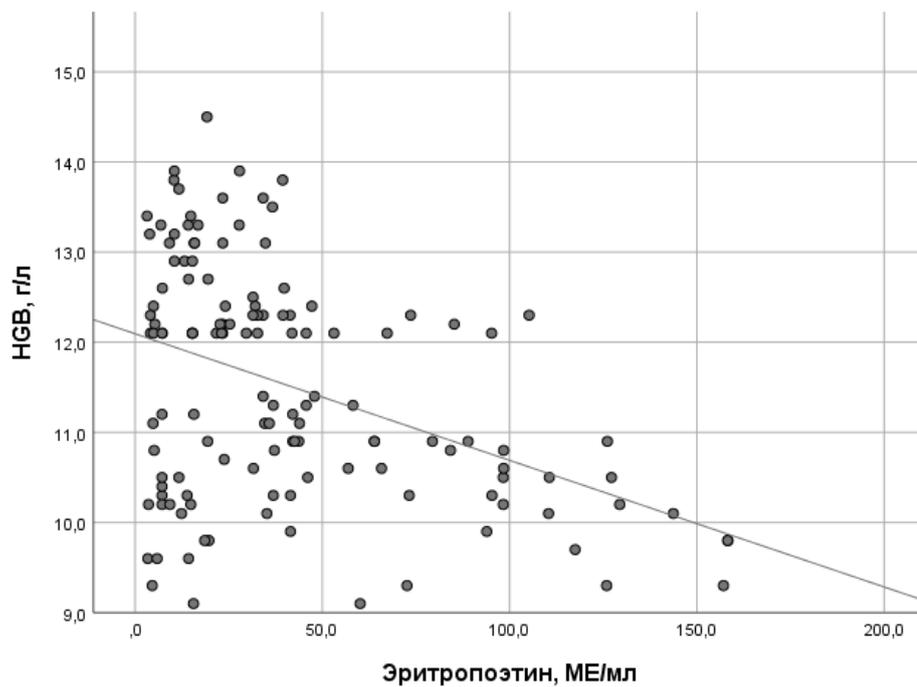


Рисунок 28 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и эритропоэтина

Также средняя корреляция наблюдалась между уровнями гемоглобина и ИЛ-6 (Рисунок 29), гемоглобина и СРБ (Рисунок 30): $r=-0,327$; $p<0,001$; и $r=-0,345$; $p<0,001$, соответственно.

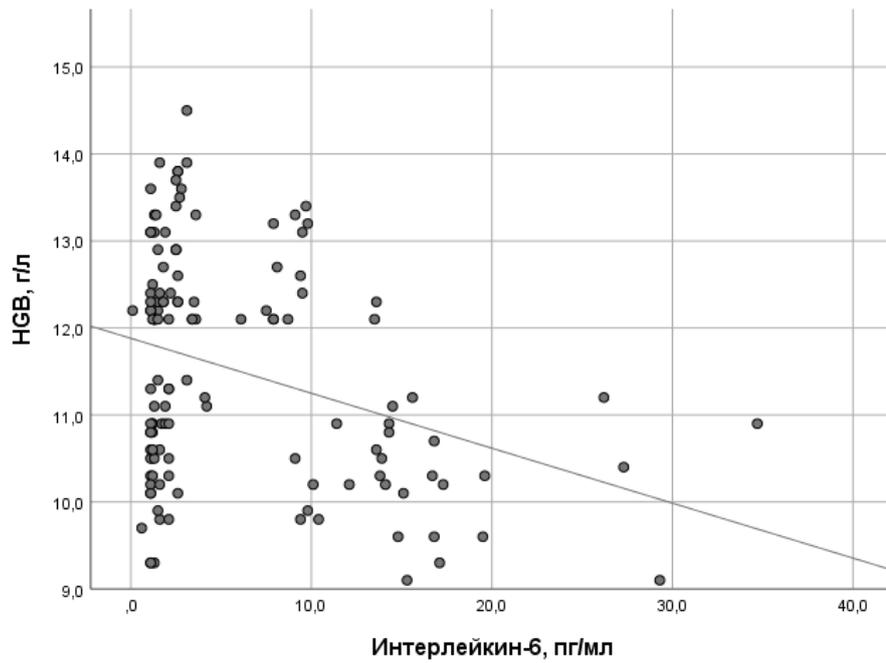


Рисунок 29 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и ИЛ-6

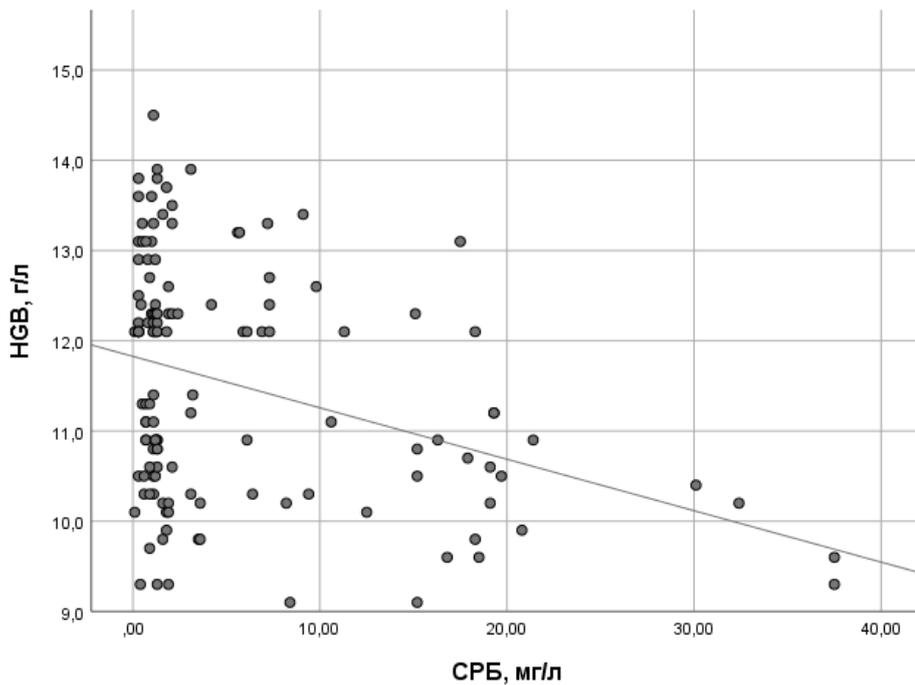


Рисунок 30 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и СРБ

Между уровнем гемоглобина и железа (Рисунок 31), гемоглобина и РТФ (Рисунок 32) наблюдались наиболее тесные корреляционные связи ($r=0,574$; $p<0,001$; и $r=0,465$; $p<0,001$, соответственно).

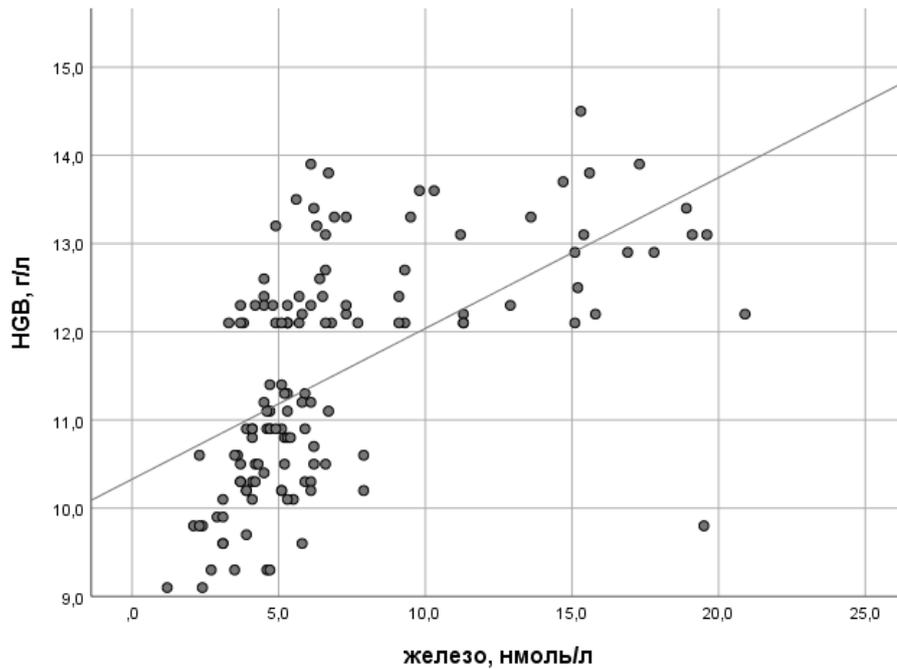


Рисунок 31 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и железа

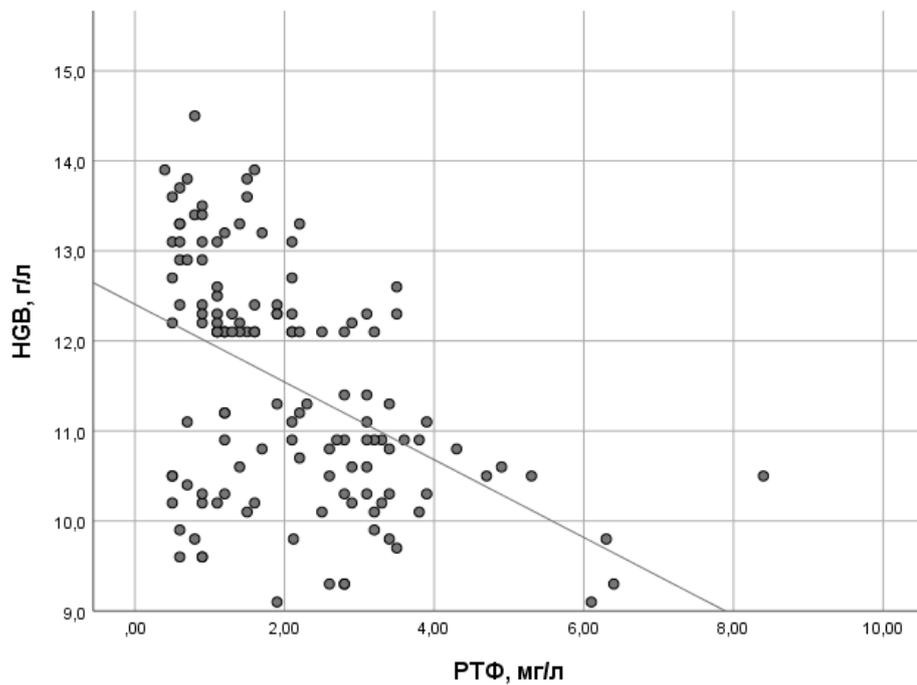


Рисунок 32 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и РТФ

Слабая корреляция была зафиксирована между концентрациями гемоглобина и ГП-25 ($r=-0,255$; $p=0,003$) (Рисунок 33).

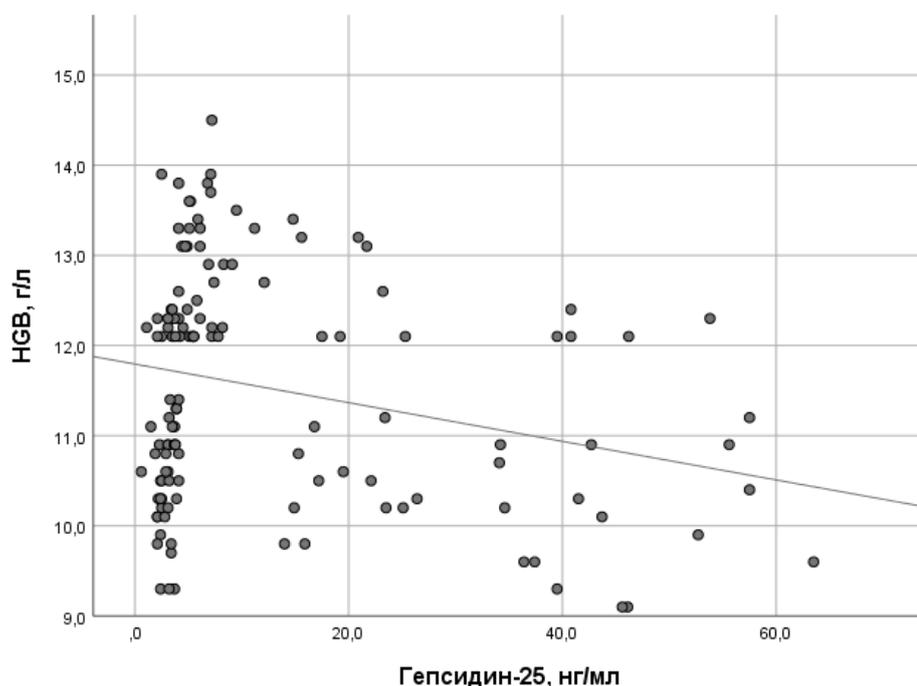


Рисунок 33 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и ГП-25

Кроме того, для оценки корреляционных связей между уровнем гемоглобина после прохождения противоопухолевого лечения и исходным уровнем провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа, мы провели корреляционный анализ среди пациентов, не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку.

Между уровнем гемоглобина после ХТ и исходными концентрациями ФР ($r=0,340$; $p=0,006$) (Рисунок 34), гемоглобина и ИЛ-6 ($r=-0,408$; $p=0,001$) (Рисунок 35), гемоглобина и СРБ ($r=0,431$; $p<0,001$) (Рисунок 36), гемоглобина и РТФ ($r=-0,247$; $p=0,047$) (Рисунок 37), гемоглобина и ГП-25 ($r=-0,266$; $p=0,032$) (Рисунок 38) были отмечены средние корреляционные связи.

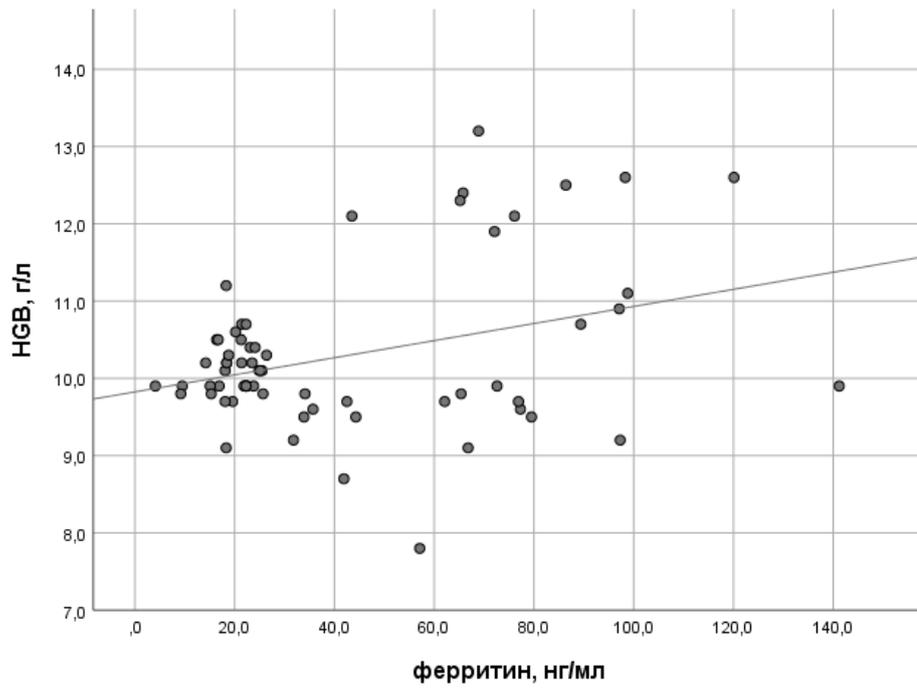


Рисунок 34 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем ФР

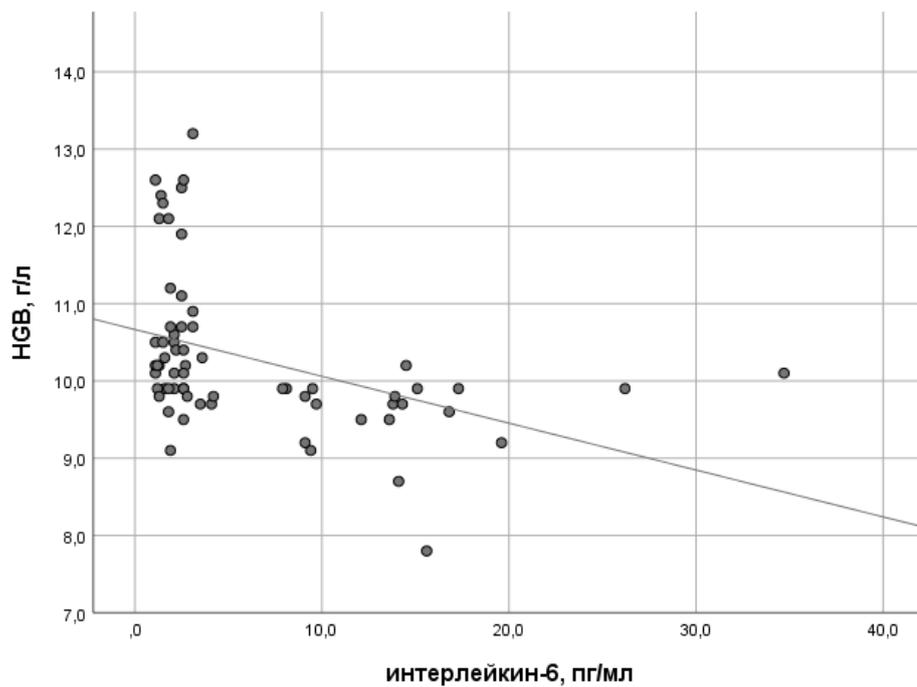


Рисунок 35 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем ИЛ-6

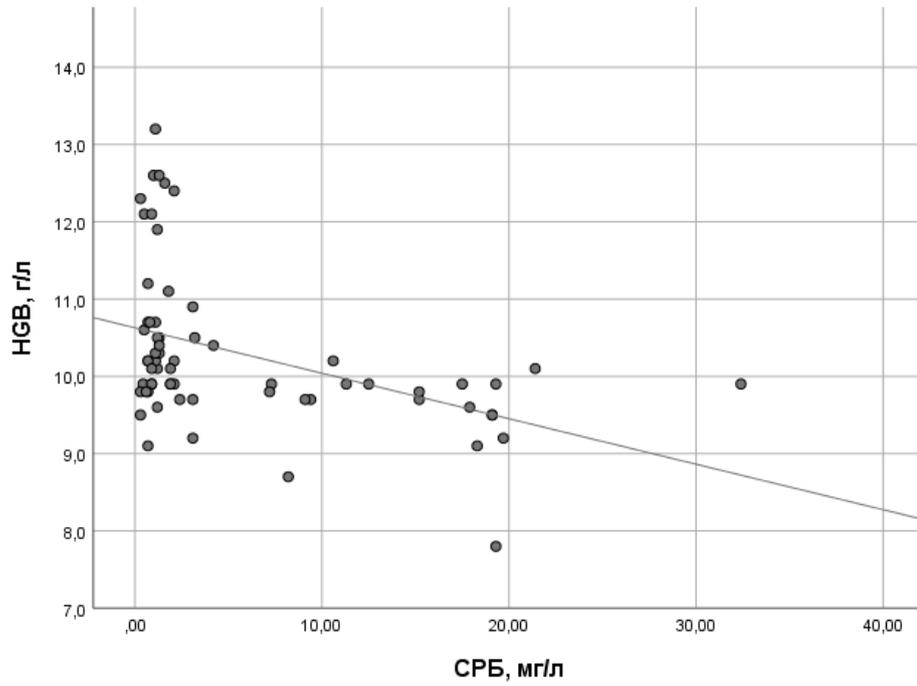


Рисунок 36 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем СРБ

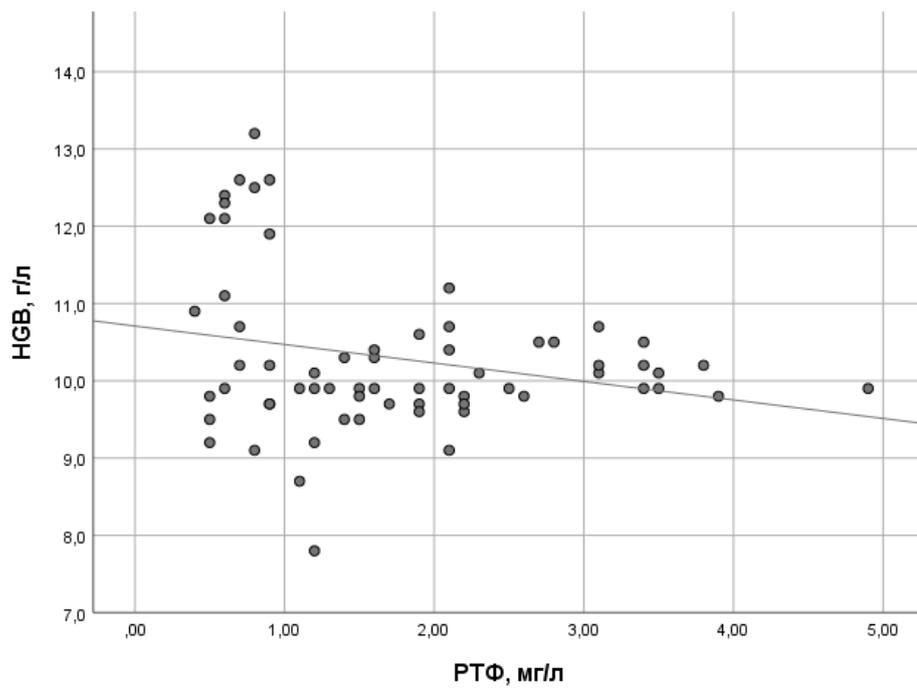


Рисунок 37 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем РТФ

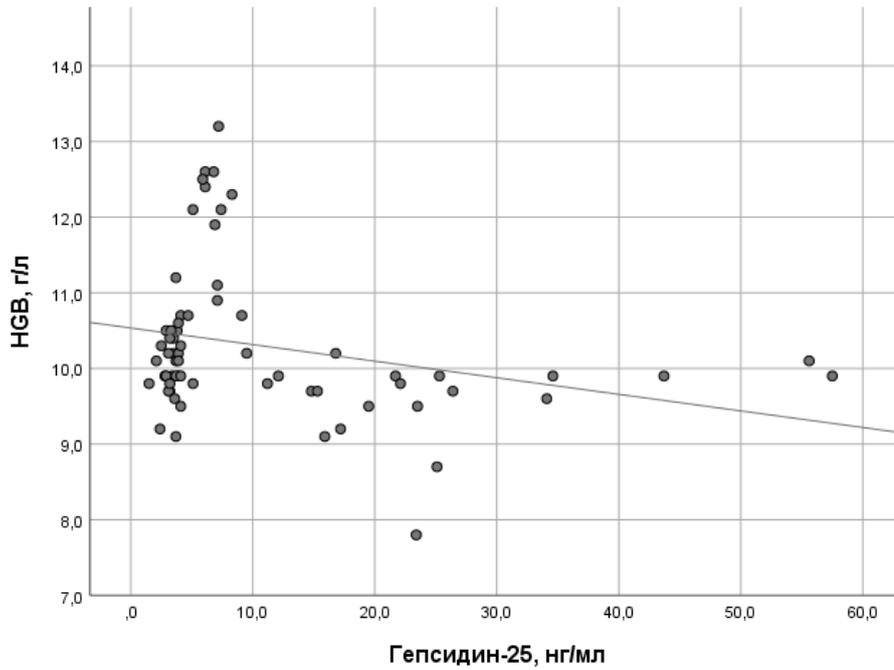


Рисунок 38 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем ГП-25

Слабая корреляционная связь наблюдалась между уровнями гемоглобина после ХТ и эритропоэтина исходно ($r=-0,141$; $p=0,263$) (Рисунок 39).

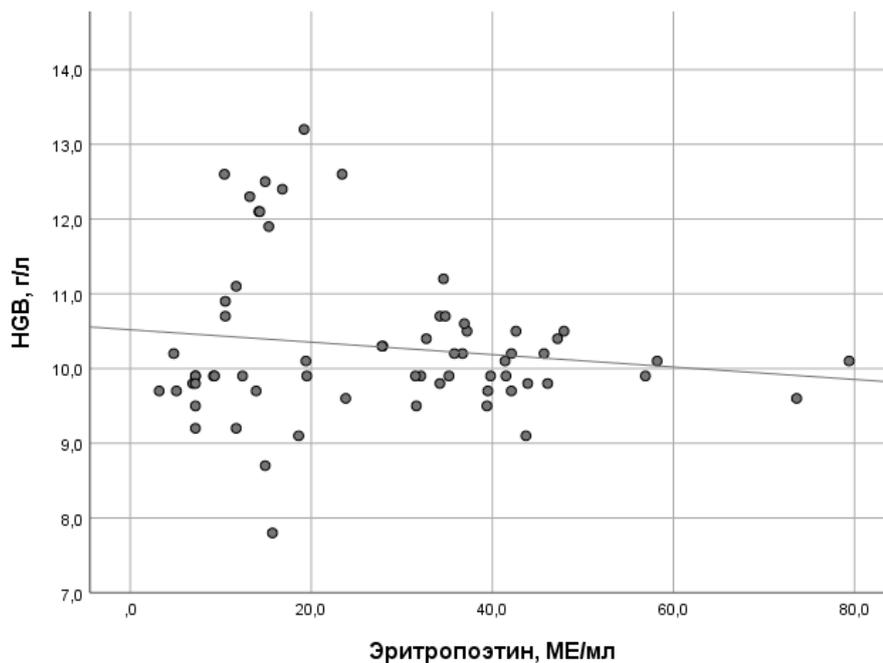


Рисунок 39 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем эритропоэтина

Наиболее тесная корреляция наблюдалась между уровнем гемоглобина после ХТ и исходной концентрацией железа ($r=0,585$; $p<0,001$) (Рисунок 40).

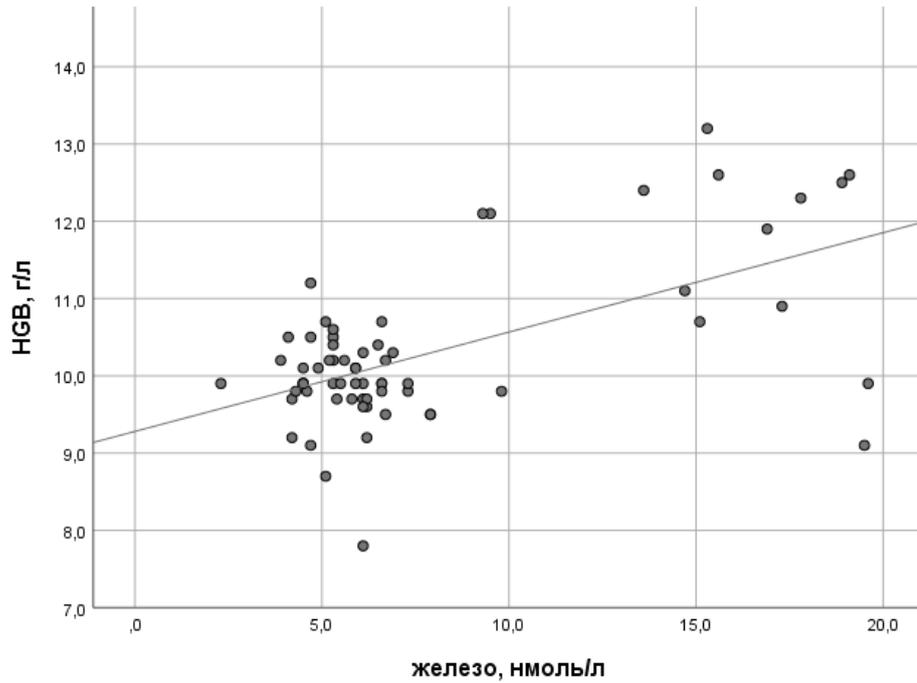


Рисунок 40 – Корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходным уровнем железа

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, НЕОАДЪЮВАНТНУЮ И АДЪЮВАНТНУЮ ХИМИОТЕРАПИЮ

5.1. Введение

Венозные тромбозы являются одними из самых тяжелых осложнений, возникающих у онкологических пациентов с анемией на фоне лекарственного противоопухолевого лечения. В рамках данной главы нами проведен анализ факторов, влияющих на риск развития тромбоза.

5.2. Характеристика исследуемых групп

Для оценки факторов оказывающих влияние на риск венозных тромбозов, пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты, у которых во время терапии развился венозный тромбоз, а во вторую группу – те, у кого не было тромбозов за весь период наблюдения. Клинические характеристики данных групп пациентов представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Клинические характеристики исследуемых групп в зависимости от развития или отсутствия тромбозов

Параметр	Не развились венозные тромбозы N=103 (100%)	Развились венозные тромбозы N=30 (100%)	P
Пол			
• Женский	90 (87,4%)	25 (83,3%)	0,569

Продолжение таблицы 13

• Мужской	13 (12,6%)	5 (16,7%)	
Возраст			
• До 30 лет	6 (5,8%)	2 (6,7%)	0,155
• 30-50 лет	33 (32,0%)	4 (13,3%)	
• 50-70 лет	54 (52,4%)	18 (60,0%)	
• Старше 70 лет	10 (9,7%)	6 (20,0%)	
Диагноз			
• Рак молочной железы (люминальный B Her2neu-негативный)	38 (36,9%)	11 (36,7%)	0,989
• Рак молочной железы (люминальный B Her2neu-позитивный)	9 (8,7%)	3 (10,0%)	
• Рак молочной железы (базальноподобный или трижды негативный)	16 (15,5%)	4 (13,3%)	
• Колоректальный рак	40 (38,8%)	12 (40,0%)	
Степень дифференцировки опухоли			
• G-2	91 (88,3%)	23 (76,7%)	0,108
• G-3	12 (11,7%)	7 (23,3%)	
Клиническая стадия заболевания			
• II	33 (32,0%)	5 (16,7%)	0,015
• III	69 (67,0%)	22 (73,3%)	
• IV	1 (1,0%)	3 (10,0%)	

Стоит отметить, что венозные тромбозы развились только у 30/133 пациентов (22,6%). Кроме того, у пациентов, у которых отмечалось тромбообразование, в сравнении с пациентами без тромбозов за весь период наблюдения, достоверно чаще встречалась IV стадия заболевания (3/30 пациента, 10% и 1/103 пациент, 1%, соответственно; $p=0,015$) и реже встречалась II стадия заболевания (5/30 пациентов, 16,7% и 33/103 пациента, 32%, соответственно; $p=0,015$). Достоверных различий по остальным клиническим характеристикам между группами пациентов зафиксировано не было ($p>0,05$).

Также мы сравнили исходные показатели анализа крови в исследуемых группах (Таблица 14).

Таблица 14 – Медианы исходных значений показателей ГП-25, ИЛ-6, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в зависимости от наличия или отсутствия венозного тромбообразования

Медиана показателя, ед. изм.	Не развились тромбозы M \pm m	Развились тромбозы M \pm m	p
Ферритин, нг/мл	24,1 \pm 32,15	43,4 \pm 37,1	0,158
Эритропоэтин, МЕ/мл	34,2 \pm 39,0	19,35 \pm 32,82	0,052
Железо, нмоль/л	5,3 \pm 4,35	6,1 \pm 4,43	0,386
РТФ*, мг/л	1,9 \pm 1,44	1,45 \pm 1,2	0,117
Интерлейкин-6, пг/мл	2,1 \pm 6,4	8,6 \pm 7,07	0,001
Гепсидин-25, нг/мл	4,7 \pm 15,74	13,45 \pm 14,31	0,246
СРБ*, мг/л	1,3 \pm 6,1	8,2 \pm 10,7	0,001
Д-димер, мкг/мл	0,44 \pm 0,47	0,48 \pm 0,92	0,002

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

В группе пациентов без тромбозов за весь период наблюдения уровень эритропоэтина был достоверно выше, чем у пациентов с развившимися тромбозами (34,2 \pm 39,0 МЕ/мл и 19,35 \pm 32,82 МЕ/мл, соответственно; $p=0,052$),

уровень ИЛ-6 – ниже ($2,1 \pm 6,4$ пг/мл и $8,6 \pm 7,07$ пг/мл, соответственно; $p=0,001$). Концентрации СРБ ($1,3 \pm 6,1$ мг/л и $8,2 \pm 10,7$ мг/л, соответственно; $p=0,001$) и Д-димера ($0,44 \pm 0,47$ мкг/мл и $0,48 \pm 0,92$ мкг/мл, соответственно; $p=0,002$) также были ниже у пациентов без тромбозов, чем при наличии тромбообразования. Таким образом, можно заключить, что уровни эритропоэтина ниже $19,35 \pm 32,82$ МЕ/мл, ИЛ-6 выше $8,6 \pm 7,07$ пг/мл, СРБ выше $8,2 \pm 10,7$ мг/л, Д-димера выше $0,48 \pm 0,92$ мкг/мл могут использоваться для прогнозирования риска развития тромбозов.

Проанализировав данные группы пациентов в зависимости от проведения противоанемической и антикоагулянтной терапии, мы получили следующие результаты (Таблица 15).

Таблица 15 – Противоанемическая и антикоагулянтная терапия в исследуемых группах в зависимости от наличия или отсутствия венозного тромбообразования

Противоанемическая и антикоагулянтная терапия	Не развились тромбозы N=103 (100%)	Развились тромбозы N=30 (100%)	P
Введение эритропоэтина			
• Не вводили	77 (74,8%)	24 (80,0%)	0,554
• Вводили	26 (25,2%)	6 (20,0%)	
Введение препаратов железа внутривенно (в/в)			
• Не вводили	54 (52,4%)	15 (50,0%)	0,815
• Вводили	49 (47,6%)	15 (50,0%)	
Прием препаратов железа внутрь			
• Не принимали	70 (68,0%)	10 (33,3%)	0,001
• Принимали	33 (32,0%)	20 (66,7%)	
Трансфузия эритроцитарной массы			
• Не проводилось	98 (95,1%)	26 (86,7%)	0,104
• Проводилось	5 (4,9%)	4 (13,3%)	

Применение витамина В ₁₂			
• Не применяли	63 (61,2%)	25 (83,3%)	0,024
• Применяли	40 (38,8%)	5 (16,7%)	
Применение антикоагулянтов			
• Не применяли	13 (12,6%)	1 (3,3%)	0,145
• Применяли	90 (87,4%)	29 (96,7%)	
Белковое питание перорально			
• Не получали	41 (39,8%)	22 (73,3%)	0,001
• Получали	62 (60,2%)	8 (26,7%)	

В группе пациентов с тромбозами, в сравнении с пациентами без тромбообразования, достоверно чаще использовали пероральные формы препаратов железа (20/30 пациентов, 66,7% и 33/103 пациента, 32%, соответственно; $p=0,001$), реже витамин В₁₂ (5/30 пациентов, 16,7% и 40/103 пациентов, 38,8%, соответственно; $p=0,024$) и белковое питание (8/30 пациентов, 26,7% и 62/103 пациента, 60,2%, соответственно; $p=0,001$).

5.3. Влияние факторов на риск венозного тромбообразования

Для проведения однофакторного регрессионного анализа мы выделили параметры, потенциально способные влиять на риск развития тромбоза:

1. возраст пациента,
2. концентрация HGB (гемоглобина),
3. показатели значений:
 - ФР,
 - эритропоэтина,
 - железа сыворотки крови,
 - РТФ,

- ИЛ-6,
 - ГП-25,
 - СРБ,
 - Д-димера,
4. проводимая антикоагулянтная терапия.

Результаты анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Влияние факторов на риск развития тромбоза – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,061	1,033	0,998-1,069
HGB*, г/л	0,168	0,796	0,576-1,101
Ферритин, нг/мл	0,158	1,008	0,997-1,020
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,101	0,989	0,976-1,002
Железо сыворотки крови, нмоль/л	0,760	1,014	0,926-1,112
РТФ*, мг/л	0,134	0,765	0,540-1,085
Интерлейкин-6, пг/мл	0,011	1,077	1,017-1,140
Гепсидин-25, нг/мл	0,312	1,013	0,988-1,038
СРБ*, мг/л	<0,001	1,100	1,044-1,159
Д-димер, мкг/мл	0,009	2,636	1,274-5,456
Введение эритропоэтина	0,555	1,351	0,497-3,668
Введение препаратов железа в/в	0,815	1,102	0,489-2,486
Прием препаратов железа внутри	0,001	4,242	1,787-10,072
Трансфузия эритроцитарной массы	0,118	3,015	0,756-12,035
Применение витамина В12	0,029	0,315	0,111-0,890

Продолжение таблицы 16

Применение антикоагулянтов	0,176	4,189	0,525-33,415
Применение белкового питания	0,002	0,240	0,098-0,592

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

При проведении однофакторного анализа достоверно выявлено влияние на тромбообразование следующих факторов: уровень ИЛ-6, СРБ, Д-димера, прием препаратов железа внутрь, применение витамина В12 и белкового питания. Учитывая численность групп, в многофакторный анализ включили все факторы с достоверностью различий $p < 0,1$. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Влияние факторов на риск развития венозного тромбоза – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,730	1,007	0,969-1,046
СРБ*, мг/л	0,026	1,127	1,014-1,252
Д-димер, мкг/мл	0,208	1,783	0,725-4,383
Интерлейкин-6, пг/мл	0,222	0,924	0,813-1,049
Прием препаратов железа внутрь	0,643	1,464	0,293-7,312
Применение витамина В12	0,861	0,889	0,237-3,334
Применение белкового питания	0,278	0,363	0,058-2,262

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СРБ – С-реактивный белок

При многофакторном анализе только уровень СРБ сохранял достоверное влияние на риск тромбообразования (ОР 1,127; 95%ДИ 1,014-1,252; $p=0,026$).

Таким образом, наиболее значимыми критериями риска развития тромбообразования по данным однофакторного анализа являются возраст, концентрации Д-димера, СРБ, ИЛ-6, прием препаратов железа внутрь, прием витамина В12, применение белкового питания; многофакторного анализа – уровень СРБ.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ (ОВ И БРВ) У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОТИВОАНЕМИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

6.1. Общая выживаемость (ОВ) в зависимости от наличия или отсутствия анемии и наличия или отсутствия противоанемического лечения

Медиана наблюдения составила 61,2 месяц. Деление на группы идентично описанному в главе 2. Таким образом, исследуемые группы не имели статистических различий. (Рисунок 41).

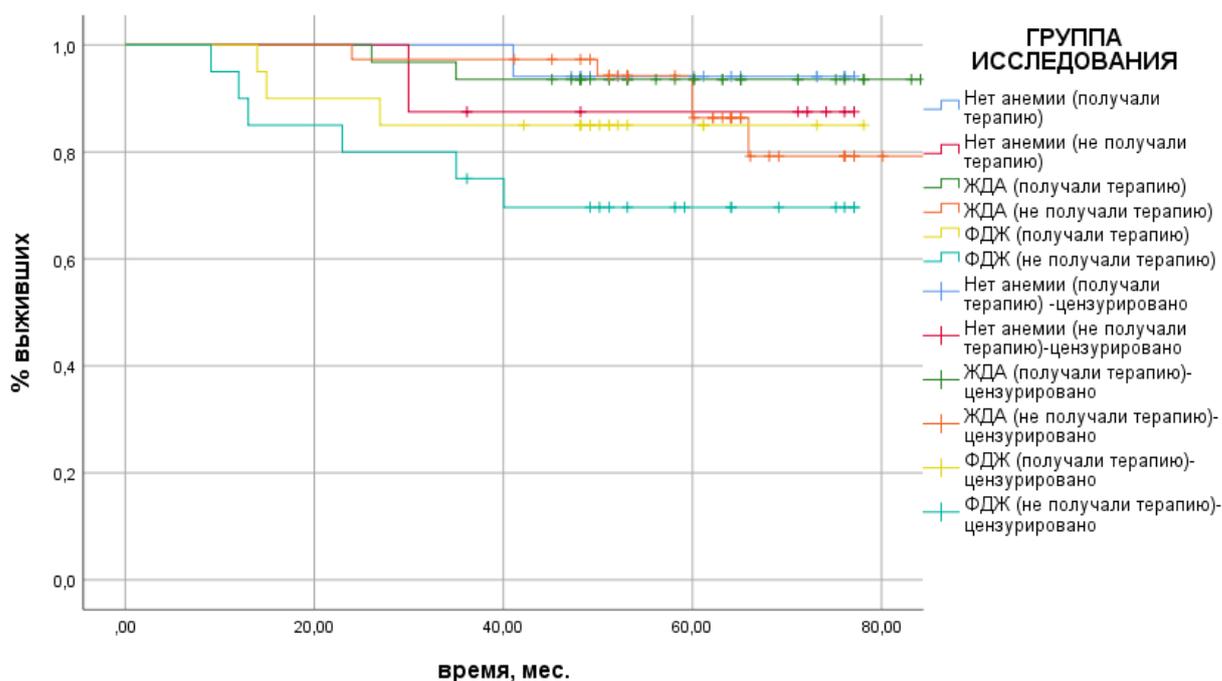


Рисунок 41 – Кривые ОВ Каплана-Майера.

При сравнении 5-летней общей выживаемости в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку и группы пациентов с ФДЖ без антианемической терапии, ОВ составила 94,1% в сравнении с 69,6%, соответственно ($p=0,050$). Кроме этого, группа пациентов с ЖДА, получавшая

терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии также достоверно различались по показателю 5-летней ОВ (93,5% и 69,6%, соответственно; $p=0,020$).

В нашей работе мы выделили факторы, потенциально способные влиять на ОВ. Это были возраст, локализация опухоли, уровень HGB, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, ИЛ-6, ГП-25, СРБ. Для оценки влияния на ОВ этих факторов мы провели однофакторный регрессионный анализ с использованием Соx-регрессии. Результаты анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Влияние факторов на ОВ – однофакторный регрессионный анализ

Фактор	p	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,032	1,048	1,004-1,093
Колоректальный рак	0,019	0,308	0,115-0,823
HGB*, г/л	0,032	1,048	1,004-1,093
Ферритин, нг/мл	0,660	0,923	0,646-1,319
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,286	0,992	0,976-1,007
Железо, нмоль/л	0,717	1,019	0,921-1,126
РТФ*, мг/л	0,083	0,665	0,419-1,055
Интерлейкин-6, пг/мл	0,001	1,019	1,036-1,150
Гепсидин-25, нг/мл	0,004	1,035	1,011-1,065
СРБ*, мг/л	0,004	1,062	1,020-1,106

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

При проведении однофакторного анализа выявлено влияние на ОВ следующих факторов: возраст, локализация злокачественного новообразования в

толстой или прямой кишке, уровень гемоглобина, ИЛ-6, ГП-25, СРБ. Параметры, достоверно влияющие на ОВ, были включены в многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Влияние факторов на ОВ – многофакторный регрессионный анализ

Фактор	P	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,314	1,026	0,976-1,077
Колоректальный рак	0,076	0,385	0,134-1,107
HGB*, г/л	0,490	1,164	0,759-1,776
Интерлейкин-6, пг/мл	0,285	1,061	0,952-1,184
Гепсидин-25, нг/мл	0,627	1,012	0,963-1,064
СРБ*, мг/л	0,738	1,013	0,938-1,094

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, HGB – гемоглобин, СРБ – С-реактивный белок

При многофакторном анализе ни один из изучаемых факторов не сохранял достоверное влияние на ОВ ($p > 0,05$).

6.2. Безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от наличия или отсутствия анемии и наличия или отсутствия противоанемического лечения

Деление на группы идентично описанному в главе 2.

Пятилетняя БРВ в группе пациентов без анемии, получающих нутритивную поддержку, составила 94,1%, что достоверно отличалось от БРВ пациентов с ЖДА без антианемической терапии – 63,9% ($p = 0,033$) и пациентов с

ФДЖ, получающих терапию для коррекции анемии, - 64,0% ($p=0,033$), а также пациентов с ФДЖ без адекватной терапии – 43,6% ($p<0,001$) (Рисунок 42).

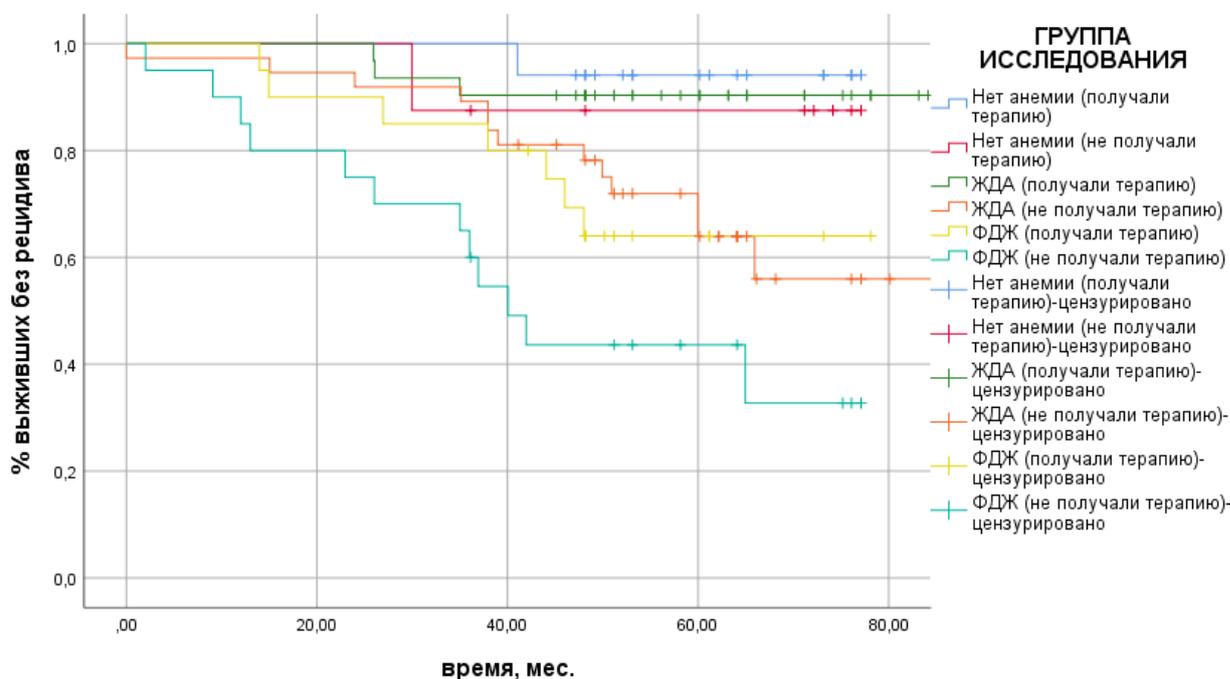


Рисунок 42 – Кривые БРВ Каплана-Майера.

В группе без анемии с отсутствием нутритивной поддержки БРВ составила 87,5% в сравнении с группой ФДЖ без противоанемической терапии – 43,6% ($p=0,034$). Группы пациентов с ЖДА, получающих и не получающих терапию для коррекции анемии, также достоверно различались по показателю 5-летней БРВ (90,3% и 63,9%, соответственно; $p=0,025$).

Группа ЖДА с проведением противоанемической терапии достоверно отличалась от группы ФДЖ с проведением терапии по данному показателю (90,3% и 64,0%, соответственно; $p=0,029$).

Группа пациентов с ЖДА, которым проводилась терапия для коррекции анемического синдрома, достоверно отличалась от группы пациентов с ФДЖ без терапии для коррекции анемии, по показателю 5-летней ОВ (90,3% и 43,6%, соответственно; $p<0,001$).

Значимые отличия были зарегистрированы и между группами с ЖДА и ФДЖ, не получающими терапию для коррекции анемического синдрома (5-летняя БРВ составила 63,9% и 43,6%, соответственно; $p=0,024$).

При анализе данных мы выделили факторы, потенциально способные влиять на БРВ. Это были возраст, диагноз, уровень HGB, ФР, эритропоэтина, железа, РТФ, ИЛ-6, ГП-25, СРБ. Для оценки их влияния на БРВ проведен однофакторный регрессионный анализ с использованием Соx-регрессии. Результаты анализа представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Влияние факторов на БРВ – однофакторный регрессионный анализ

Фактор	p	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,481	1,009	0,984-1,036
Колоректальный рак	0,005	0,386	0,200-0,745
HGB*, г/л	0,437	0,906	0,706-1,162
Ферритин, нг/мл	0,576	0,997	0,987-1,007
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,029	0,987	0,975-0,999
Железо, нмоль/л	0,268	0,953	0,874-1,038
РТФ*, мг/л	0,100	0,790	0,596-1,047
Интерлейкин-6, пг/мл	<0,001	1,083	1,044-1,124
Гепсидин-25, нг/мл	0,001	1,028	1,011-1,046
СРБ*, мг/л	0,003	1,046	1,015-1,079

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

При проведении однофакторного анализа выявлено влияние на БРВ следующих факторов: локализация опухоли в толстой или прямой кишке, уровень эритропоэтина, ИЛ-6, ГП-25, СРБ. Параметры, достоверно влияющие на БРВ,

были включены в многофакторный анализ. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Влияние факторов на БРВ – многофакторный регрессионный анализ

Фактор	p	ОР*	95% ДИ*
Гепсидин-25, нг/мл	0,884	1,003	0,968-1,038
СРБ*, мг/л	0,767	0,991	0,935-1,051
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,330	0,994	0,982-1,006
Интерлейкин-6, пг/мл	0,031	1,079	1,007-1,157
Колоректальный рак	0,009	0,405	0,206-0,795

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СРБ – С-реактивный белок

При многофакторном анализе только уровень ИЛ-6 (ОР 1,079; 95%ДИ 1,007-1,157; $p=0,031$) и локализация новообразования в толстой или прямой кишке (ОР 0,405; 95% ДИ 0,206-0,795; $p=0,009$) сохраняли достоверное влияние на БРВ.

6.3. Оценка частоты развития рецидивов заболевания у больных колоректальным раком и раком молочной железы, в зависимости от наличия или отсутствия анемического синдрома, а также наличия или отсутствия проведения терапии для коррекции анемии

Частота рецидивов составила 5,9% (1 пациент) в группе без анемии с терапией, 12,5% (1 пациент) в группе без анемии и отсутствием терапии, 9,7% (3 пациента) в группе с ЖДА с противоанемическим лечением, 35,1% (13 пациентов) в группе ЖДА без адекватной терапии, 35,0% (7 пациентов) в группе ФДЖ с противоанемическим лечением и 60,05 (12 пациентов) в группе ФДЖ без лечения.

Таким образом, мы выяснили, что на ОВ влияет: при однофакторном анализе: возраст, локализация новообразования в толстой или прямой кишке, уровень гемоглобина, ИЛ-6, ГП-25, СРБ. При многофакторном анализе ни один из факторов достоверно не влиял на ОВ.

На БРВ влияет: при однофакторном анализе – уровень ГП-25, СРБ, эритропоэтина, ИЛ-6, локализация опухоли в толстой или прямой кишке; при многофакторном – уровень ИЛ-6 и локализация новообразования в толстой или прямой кишке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе, проанализировав динамику маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов, мы изучили динамику показателей анемии у больных колоректальным раком и РМЖ, а также оценили эффективность антианемической терапии.

Распространенность анемии у больных колоректальным раком составляет от 30% до 67%, у больных РМЖ – от 41% до 82%, по данным разных авторов [82], что показывает актуальность и значимость нашей работы.

По данным нашего исследования, на фоне проведения противоанемической терапии отмечается нормализация уровней железа и РТФ, что коррелирует с повышением уровня гемоглобина ($r=0,574$, $p<0,001$ и $r=-0,465$, $p<0,001$, соответственно), и является критерием эффективности антианемической терапии. Эти данные согласуются с результатами, полученными в двух крупных открытых нерандомизированных исследованиях, в которых приняли участие около 4300 онкологических больных с различными типами опухолей, получающих химиотерапевтическое лечение [54, 67]. Оба исследования показали повышение среднего уровня гемоглобина ~ 2 г/дл в конце лечения, что привело к снижению количества переливаний на $\sim 50\%$ [67] и $\sim 80\%$ [54], соответственно. Исследование, проведенное Gabrielove с соавт., включающее 3012 пациентов, показало сопоставимые результаты в отношении повышения гемоглобина, потребности в переливании крови и качества жизни [63]. Успешность антианемического лечения более, чем у половины исследуемых пациентов показана в открытом проспективном исследовании Steinmetz T с соавт. [134].

В мета-анализе Pirker R. с соавт. ($n=3768$) были проанализированы пациенты с уровнем гемоглобина ≤ 10 г/дл перед началом противоопухолевого лечения: частота повышения уровня гемоглобина на ≥ 1 г/дл была выше у больных, получающих терапию эритропоэтинами, чем у пациентов, получающих плацебо (ОР=2,07; 95%ДИ 1,62-2,63), аналогичная тенденция наблюдалась при изучении частоты повышения гемоглобина на ≥ 2 г/дл (ОР=2,91; 95%ДИ 2,09-4,06)

[116]. Это свидетельствует о необходимости проведения противоанемической терапии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

Впервые на российской популяции продемонстрирована средняя корреляционная связь между уровнем гемоглобина после ХТ и исходной концентрацией СРБ ($r=0,431$; $p<0,001$). Схожие данные были получены в многоцентровом проспективном исследовании Esquerdo Galiana G. с соавт.: между исходным уровнем СРБ и конечным уровнем гемоглобина наблюдалась достоверная корреляция ($r=-0,39$; $p=0,003$) [58]. Продемонстрирована связь между повышением уровня ГП-25 и риском развития анемии, связанной с функциональным дефицитом железа. Это согласуется с данными исследований Park C. с соавт. [110] и Pigeon C. с соавт. [114], в которых показано, что ГП-25 снижает уровень железа в крови посредством отрицательной регуляции абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо. По данным нашего исследования, доказано, что уровень ИЛ-6 ниже $1,99 \pm 1,64$ пг/мл связан с низким риском развития анемии на фоне проведения ХТ. Согласно исследованию Nieken J. с соавт., ИЛ-6 способен вызывать анемию у онкологических пациентов, что объясняет полученные нами результаты [105].

В нашей работе частота гемотрансфузий в группе больных с ФДЖ, получающих эритропоэтины, составила 0%, а в группе пациентов без ФДЖ – 60%. У больных с ЖДА также наблюдалось снижение частоты гемотрансфузий при проведении антианемической терапии (0% при отсутствии лечения против 11,1% при переливании эритроцитарной массы). Отличные данные были получены в работе Nieken J. с соавт. с участием 98 онкологических пациентов, 96% из которых получали препараты, стимулирующие эритропоэз и препараты железа, а остальные 4% - монотерапию железом, 8 больным потребовалось переливание крови [105]. По данным Кокрейновского мета-анализа Pescatori M с соавт., в который были включены данные 12 127 пациентов из 36 исследований, обнаружено значимое увеличение риска рецидива у больных колоректальным раком, которым проводились гемотрансфузии (ОР 1,42; 95%ДИ 1,20-1,67) [68]. Таким образом, впервые на российской популяции, показано, что в группе

пациентов, получавших гемотрансфузии, частота рецидивов была достоверно выше, чем в группе пациентов без переливания крови. На основании этих данных можно заключить, что гемотрансфузии не рекомендованы больным колоректальным раком, которые будут подвергаться радикальному лечению. Для снижения риска гемотрансфузий необходимо использовать дифференцированный подход в антианемической терапии.

В нашей работе впервые показано, что уровень СРБ у пациентов с анемией выше $8,2 \pm 10,7$ мг/л до начала ХТ может быть использован как прогностический фактор развития венозного тромбоза (ОР 1,143; 95%ДИ 1,036-1,261; $p=0,007$). Отмеченная тенденция может объясняться тем, что СРБ повышает экспрессию тканевого фактора [108], таким образом вызывая воспаление, гиперкоагуляцию и тромбоз [112].

Также впервые показано, что проведение антианемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю БРВ у больных с железодефицитной анемией с 90,3% до 63,9% ($p=0,025$). Пятилетняя БРВ в группе пациентов без анемии, получающих нутритивную поддержку, составила 94,1%, что достоверно отличалось от БРВ пациентов с ЖДА без антианемической терапии – 63,9% ($p=0,033$) и пациентов с ФДЖ, получающих терапию для коррекции анемии, – 64,0% ($p=0,033$), а также пациентов с ФДЖ без адекватной терапии – 43,6% ($p<0,001$).

При сравнении 5-летней общей выживаемости в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку и группы пациентов с ФДЖ без антианемической терапии, ОВ составила 94,1% в сравнении с 69,6%, соответственно ($p=0,050$). Кроме этого, группа пациентов с ЖДА, получавшая терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии также достоверно различались по показателю 5-летней ОВ (93,5% и 69,6%, соответственно; $p=0,020$).

Отличные данные были получены в исследовании Moullet I. с соавт.: анемия определялась как неблагоприятный прогностический фактор ($p<0,0001$) для ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не для БРВ [99]. В работе Caro JJ с

соавт. общая оценка увеличения относительного риска смерти составила 65% (54-77%) [47].

Изучение динамики анемического синдрома у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение, в зависимости от проведения антианемической терапии в рамках нашего исследования позволило сделать целый ряд новых и важных наблюдений, которые позволяют дополнить уже накопленную в мировой литературе информацию и улучшить результаты лечения онкологических пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Уровень железа выше 11,97 мкмоль/л, ферритина выше 69,15 нг/мл, С-реактивного белка ниже 1,54 мг/л, интерлейкина-6 ниже 1,99 пг/мл и растворимых рецепторов трансферрина ниже 1,2 мкг/л, определенные до начала противоопухолевого лечения, ассоциируются с низким риском развития анемического синдрома (менее 20%) у пациентов с РМЖ и КРР.

2. В дифференциальной диагностике анемического синдрома, необходимо использовать параметры следующих маркеров при железодефицитной анемии: ферритин ниже 21,3 нг/мл, железо ниже 5,3 мкмоль/л и С-реактивный белок ниже 1,2 мг/л, повышение эритропоэтина выше 37,2 мЕ/мл. При функциональном дефиците железа: снижение показателей растворимых рецепторов трансферрина 1,15 мкг/мл, повышение гепсидина-25 выше 22,75 нг/мл, интерлейкина-6 13,85 пг/мл, С-реактивного белка 16,35 мг/л.

3. Критерий эффективности противоанемической терапии: при железодефицитной анемии является снижение эритропоэтина, растворимых рецепторов трансферрина ($p < 0,001$), повышение ферритина, железа, гепсидина-25 ($p < 0,001$). При функциональном дефиците железа повышение уровня эритропоэтина ($p = 0,029$), железа ($p < 0,001$); снижение интерлейкина-6, Гепсидина-25, С-реактивного белка ($p < 0,001$). Уровень этих показателей коррелирует с повышением концентрации гемоглобина ($p < 0,001$ и $p < 0,001$).

4. Частота редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ достоверно ниже в группе пациентов, получивших антианемическую терапию и составляет порядка 11% и 15% соответственно против 49% и 37% в группе пациентов без терапии в отношении анемии. Достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (ОР=9,4; 95% ДИ 1,142-77,46; $p = 0,037$).

5. Уровень С-реактивного белка ≥ 82 мг/л до химиотерапии является предиктором тромбоэмболических осложнений (ОР 1.143; $p = 0.007$) и должен учитываться при оценке риска и коррекции профилактики тромбоза.

6. Проведение антианемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю БРВ у больных с железодефицитной анемией с 63,9% до 90,3% ($p=0,045$). 5-летняя ОВ в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку составила 94,1% в сравнении с функциональным дефицитом железа с терапией 69,6%, соответственно ($p=0,050$). Группа пациентов с железодефицитной анемией и функциональным дефицитом железа при проведении и отсутствии терапии достоверно различались по показателю 5-летней ОВ (93,5% и 69,6%; $p=0,020$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка уровней железа, ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, растворимых рецепторов трансферрина целесообразна для выявления пациентов с риском развития анемии.
2. Для ранней диагностики железодефицитной анемии рекомендовано определение уровней растворимых рецепторов трансферрина, ферритина, гепсидина-25, эритропоэтина.
3. Для ранней диагностики функционального дефицита железа рекомендовано определение уровней растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина-25, интерлейкина-6, С-реактивного белка.
4. Повышение уровней эритропоэтина и РТФ, снижение ферритина и железа могут рассматриваться как факторы прогноза развития анемического синдрома на фоне проведения химиотерапии.
5. Противоанемическая терапия рекомендована с целью профилактики и лечения анемии у пациентов, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию.
6. Рекомендовано определение уровня С-реактивного белка в качестве прогностического фактора развития тромбозмболических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ERFE – эритроферрон

Fe – железо

HFE – фактор высокого железа

HGB – гемоглобин

HIF-1a – гипоксией индуцированный фактор

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCV – средний объем эритроцитов

QL – качество жизни

RBC – эритроциты

RDW – ширина распределения эритроцитов

RET-HE – содержание гемоглобина в ретикулоците

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

АС – анемический синдром

АХЗ – анемия хронических заболеваний

БОЕ-Э – бурст-образующая единица

БРВ – безрецидивная выживаемость

Глюкозо-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ГП-25- гепсидин-25

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖРЖДА – железорезистентная железодефицитная анемия

ЗНО – злокачественные новообразования

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИТФ- γ - интерферон- γ

КОЕ-Э – колониобразующая единица

НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

ОВ – общая выживаемость

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови

ОР – отношение рисков

ПМЗНО – первично-множественные злокачественные новообразования

ПХТ - полихимиотерапия

РМЖ – рак молочной железы

РТФ – растворимые рецепторы трансферрина

рЭПО – рекомбинантный эритропоэтин

рчЭПО - рекомбинантный человеческий эритропоэтин

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТФ – трансферрин

ФДЖ – функциональный дефицит железа

ФНО-а – фактор некроза опухоли-альфа

ФР – ферритин

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХТ – химиотерапия

ЭПО – эритропоэтин

ЭФМ – электронная вычислительная машина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимирова, Л.Ю. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии / Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, А.А. Льянова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, Л.А. Рядинская, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, И.А. Удаленкова // Медицинский совет. – 2022. – Т.16, №9 – С. 117– 125.

2. Блиндарь, В. Н. Оценка нарушений метаболизма железа и адекватности лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне адъювантной химиотерапии / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская, М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, Д.А.Рябчиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т.67, №4. – С. 213– 218.

3. Шатохин, Ю.В. Дифференциальная диагностика анемий (лекция для практикующих врачей) / Ю.В. Шатохин¹, И.В. Снежко¹, Е.В. Рябикина¹, О.Н. Шатохина² // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т.1, №1.– С. 56– 63.

4. Березин, П.Г. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных / П.Г.Березин, В.В.Милованов, А.А.Иванников // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т.4, №1. – С. 37– 42.

5. Блиндарь, В. Н. Разработка стратегических подходов к современной диагностике анемического синдрома у больных раком молочной железы / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, М.М. Добровольская, Т.Ю. Харитиди, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, А.А. Бобрышев, И.Б.Кононенко, А.В. Снеговой // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т.64, №4. – С. 210– 215.

6. Кит, О.И. Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета у больных колоректальным раком в комплексном лечении иммуномодуляторами и

антиоксидантами / О.И. Кит, О.С. Набатова, Е. Ю. Златник // Медицинские науки. Фундаментальные исследования. – 2014. – Т.2, № 7. – С. 286– 289.

7. Стуклов, Н.И. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации / Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый // Терапия. – 2023. – Т. 9, №4. – С. 119– 129.

8. Дворецкий, Л. И. Железодефицитная анемия в практике терапевта / Л. И. Дворецкий // Терапия. – 2023. – Т. 9, №4. – С. 119– 129.

9. Блиндарь, В.Н. Роль гепсидина как основного регулятора метаболизма железа в дифференциальной диагностике железодефицитных синдромов у онкологических больных с колоректальным раком / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Медицинский алфавит. – 2018 – Т. 1, №15, – С. 44-48.

10. Стуклов, Н.И. Железодефицитные синдромы в стационаре терапевтического профиля. Клинический опыт и советы гематолога/ Н.И. Стуклов, И.Г. Басиладзе, А.А. Митченкова // Поликлиника. – 2019. – Том 5, №2. – С. 19-22.

11. Блиндарь, В.Н. Особенности регуляции гепсидина и ферропортина у онкологических больных (литературный обзор) / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 10– 18.

12. Баранов, И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022г. / И.И. Баранов, И.А. Сальникова, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2022. – Том 10, №2. – С. 56– 64.

13. Кобляков, В.А. Гипоксия и гликолиз как возможные объекты противоопухолевого воздействия / В.А. Кобляков // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – Т. 14, №1. – С. 44 – 49.

14. Меньшикова, Е. Б. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т.3, №2. – С. 174 – 180.

15. Добровольская, М.М. Динамика показателей перекисного окисления липидов, антиоксидатной защиты и системы гемостаза до и в раннем послеоперационном периоде у больных колоректальным раком / М.М. Добровольская, Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, А.В. Сытов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2023. – Т.68, №3. – С. 146– 153.

16. Каримов, И.Ф. Использование *Escherichia coli*, несущих генетические конструкции *soxS::lux* или *katG::lux*, для оценки окислительного метаболизма лейкоцитов при фагоцитозе / И.Ф. Каримов, Д.Г. Дерябин, Д.Н. Каримова, Т.Ю. Субботина, И.В. Манухов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. –Т. 161, № 2. – С. 237–242

17. Панахова, Д. З. Анемия хронических заболеваний / Д. З. Панахова // Вестник гематологии. – 2017. – Т. 13, №1.– С. 33 – 39.

18. Гороховская, Г.Н. Железодефицитные состояния в практике терапевта / Г.Н. Гороховская// Медицинский совет. – 2014. – Том 1, №2. – С. 85– 92.

19. Птушкин, В. В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных / В. В. Птушкин // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, №1.– С. 91 – 96.

20. Хагажеева, М.Н. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака / М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой , В.Н. Блиндарь, А.М. Келеметов, Н.М. Старостин, З.З. Таашева // Медицинский совет. – 2023. – Т.17, №11 – С. 90 – 99.

21. Трухан, Д.И. Железодефицитная анемия в практике гастроэнтеролога и хирурга: актуальные аспекты диагностики и лечения / Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, В.А. Никоненко, Д.В. Самойлов // Consilium Medicum. 2020. –Том 22, №8 –С. 71– 77.

22. Снеговой, А. В. Анемии в онкологии: возможности поддерживающей терапии / А. В. Снеговой, В. Б. Ларионова, Л. В. Манзюк, И. Б. Кононенко // Клиническая онкогематология. – 2016. – Т. 3, №9– С. 326– 334.

23. Васильев, Т.М. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей / Т.М. Васильев, И.Н. Захарова, А.Л. Заплатников, С.И. Лазарева// Русский медицинский журнал. – 2018. – Том 4, №9. - С. 2–7.

24. Радзинский, В.Е. Анемизирующий синдром у современных женщин — нерешенная мировая проблема. Врачебная тактика/ В.Е. Радзинский, А.В. Соловьёва, Н.Г. Федотов // Доктор.Ру – 2020. – Т. 19, №8 – С. 20–24.

25. Блиндарь, В.Н. Коррекция нарушений метаболизма железа у больных раком молочной железы на фоне химиотерапии / В. Н. Блиндарь, Т. В. Давыдова, М. М. Добровольская, М. Н. Хагажеева, А. В. Снеговой, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 3, №3 – С. 26–27.

26. Блиндарь, В.Н. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических больных раком молочной железы до неoadьювантной химиотерапии / В. Н. Блиндарь, М. М. Добровольская, Г. Н. Зубрихина, М. Н. Хагажеева, Ю. А. Нестерова, Т. В. Давыдова, Н. В. Любимова, Н. Е. Кушлинский, И. Б. Кононенко, А. В. Снеговой // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, №3 – С. 147–153.

27. Хагажеева, М. Н. Роль гепсидина-25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями / М. Н. Хагажеева, А. В. Хагажеева, М.Н. Роль гепсидина 25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями / М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, В. Н. Блиндарь, Д. А. Рябчиков, М. М. Добровольская, И.Б. Кононенко, А. М. Келеметов, А.М. Казаков, О.В. Пальчинская // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19, №4. – С. 29– 34.

28. Блиндарь, В.Н. Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адьювантной химиотерапии / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В.Давыдова, М.М. Добровольская, М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, Д.А. Рябчиков, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, И.Б.Кононенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21, №1. – С. 33– 41.

29. Блиндарь, В.Н. Анемический синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями у больных колоректальным раком / В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская, Г.Н. Зубрихина, Т.В.Давыдова // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22, №1. – С. 62– 67

30. Орлова, Р.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях / Р.В. Орлова, О.А. Гладков, С.И. Кутукова, М.В. Копп, И.А. Королева, В.Б. Ларионова; Практические рекомендации RUSSCO. – Москва, 2023. – 22с.

31. An, M. S. T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients with colon cancer treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy / M. S. An, J. H. Yoo, K. H. Kim, K. B. Bae, C. S. Choi, J. W. Hwang, J. H. Kim, B. M. Kim, M. S. Kang, M. K. Oh, K. H. Hong // World J Surg Oncol. – 2015. – Vol.13, №1.– P. 64-69.

32. Nemeth, E. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis / E. Nemeth, T. Ganz // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol.22, № 12. – P. 6493–6501.

33. Armitage, A. E., Hepcidin regulation by innate immune and infectious stimuli / A. E. Armitage, L. A. Eddowes, U. Gileadi, S. Cole, N. Spottiswoode, T. A. Selvakumar, L. P. Ho, A. R. Townsend, H. Drakesmith // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 15. – P. 4129– 4139.

34. Auerbach, M. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial / M. Auerbach, H. Ballard, J. R. Trout, M. McIlwain, A. Ackerman, H. Bahrain, S. Balan, L. Barker, J.Rana // J Clin Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1301– 1307.

35. Baker, R. D. Committee on Nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 1040 –1050.

36. Baribeault, D. Iron replacement therapy in cancer-related anemia / D. Baribeault, M. Auerbach // Am J Health Syst Pharm. – 2011. – Vol. 68, № 10 – P. 4-14.

37. Barrett-Lee, P. J. European Cancer Anaemia Survey Advisory B., Participating C. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey / P. J. Barrett-Lee, H. Ludwig, G. Birgegard, C. Bokemeyer, P. Gascon, P. A. Kosmidis, M. Krzakowski, J. W. Nortier, G. Kongable, M. Schneider, D. Schrijvers, S. J. Van Belle // *Oncology*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 34–48.

38. Beal, A. L. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer / A. L. Beale, M. D. Penney, M. C. Allison // *Colorectal Dis*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 398–402.

39. Bellakhal, S. Iron deficiency anemia: clinical and etiological features / S. Bellakhal, S. Ouertani, S. Antit, I. Abdelaali, Z. Teyeb, M. H. Dougui // *Tunis Med*. – 2019. – Vol. 97, № 12. – P. 1389–1398.

40. Bhurosy, T J. A. Underdiagnosis of iron deficiency anemia among patients with colorectal cancer: an examination of electronic medical records / T J. A. Bhurosy, PM Boland, YH Lee, CJ Heckman // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 435–441.

41. Birgegard, G. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment / G. Birgegard, M. S. Aapro, C. Bokemeyer, M. Dicato, P. Drings, J. Hornedo, M. Krzakowski, H. Ludwig, S. Pecorelli, H. Schmoll, M. Schneider, D. Schrijvers, D. Shasha, S. Van Belle // *Oncology*. – 2005. – Vol. 68, №1. – P. 3–11.

42. Bohlius, J. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data / J. Bohlius, T. Tonia, E. Nuesch, P. Juni, M. F. Fey, M. Egger, J. Bernhard // *Br J Cancer*. – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 33–45.

43. Bohlius, J. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin--an updated overview / J. Bohlius, O. Weingart, S. Trelle, A. Engert // *Nat Clin Pract Oncol*. – 2006. – Vol. 3, № 3. – P. 152–164.

44. Bregolat, N. F. Iron- and erythropoietin-resistant anemia in a spontaneous breast cancer mouse model / N. F. Bregolat, Ruetten M., M. C. Da Silva, M. A. Aboouf, H. Ademi, N. V. Buren, J. Armbruster, M. Stirn, S. Altamura, O. Marques, J. M. M.

Rodriguez, V. J. Samillan, R. P. Singh, B. Wielockx, M. U. Muckenthaler, M. Gassmann, M. Thiersch // *Haematologica*. – 2022. – Vol. 107, № 10. – P. 2454–2465.

45. Brugnara, C. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states / C. Brugnara, B. Schiller, J. Moran // *Clin Lab Haematol*. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 303–308.

46. Busti, F. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy / F. Busti, G. Marchi, S. Ugolini, A. Castagna, D. Girelli // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 2–14.

47. Becker, P.S. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors / P.S. Becker, E.A. Griffiths, L.M. Alwan, K. Bachiashvili, A. Brown, R. Cool // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 12–22.

48. Chamogeorgakis, T. P. Effect of N-acetyl-L-cysteine on lung ischaemia reperfusion injury in a porcine experimental model / T. P. Chamogeorgakis, G. G. Kostopanagiotou, C. A. Kalimeris, G. I. Kabouroglou, A. N. Kourtesis, C. I. Routsis, C. C. Dima, I. K. Toumpoulis // *ANZ J Surg*. – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 72–77.

49. Kumar, A. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management / A. Kumar, E. Sharma, A. Marley // *BMJ Open Gastroenterol*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 2160–2162.

50. Crawford, J. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy / J. Crawford, D. Cella, C. S. Cleeland, P. Y. Cremieux, G. D. Demetri, B. J. Sarokhan, M. B. Slavin, J. A. Glaspy // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95, № 4. – P. 888–895.

51. Cybulska, A. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure / A. Cybulska, L. Meintker, J. Ringwald, S. W. Krause // *Br J Haematol*. – 2017. – Vol. 177, № 4. – P. 612–619.

52. Danzinger, S. "Anemia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients" / S. Danzinger, A. Fugerl, C. Pfeifer, M. Bernathova, K. Tendl-Schulz, M. Seifert // *Cancer Invest*. – 2021. – Vol. 39, №7. – P. 457–465.

53. Delano, M. J. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases / M. J. Delano, L. L. Moldawer // *Nutr Clin Pract.* – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 68–81.

54. Kaufner, L. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery 2020 / L. Kaufner, C. Heymann, A. Henkelmann // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 12–25.

55. Jill, R. Heparin and Anemia in Surgical Critical Care: A Prospective Cohort Study / R. Jill, M. Milo, A. Wiktor // *Critical Care Medicine.* – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 567–574.

56. Elstrott, B. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases / B. Elstrott, L. Khan, S. Olson // *Eur J Haematol.* – 2020. – Vol. 104, №3 – P. 153–161.

57. Arastu, A.H. Analysis of Adverse Events and Intravenous Iron Infusion Formulations in Adults With and Without Prior Infusion Reactions / A.H. Arastu, B.K. Elstrott, K.L. Martens // *JAMA Netw Open.* – 2022. – Vol. 5, № 3. – P. 1132–1139.

58. Esquerdo, G.G. Association between serum levels of C-reactive protein and response to treatment of chemotherapy-induced anemia in patients with solid tumors: a multicenter, prospective, observational study / G.G. Esquerdo, JM. Cervera, E. Barrajón, A. Juárez, C. Llorca, N. Díaz, A. López // *Med Oncol.* – 2013. – Vol. 30, №2 – P. 417-425.

59. Estiri, M. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells Expressing Erythropoietin on Cancer-Related Anemia in Mice Model / M. Estiri, B. Estiri, A. Fallah, M. Aghazadeh, A. Sedaqati, A. Abdollahi, M. Rabienia, N. Mortazavidehkordi, A. Farjadfar // *Curr Gene Ther.* – 2022. – Vol. 22, № 5. – P. 406–416.

60. Finberg, K. E. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) / K. E. Finberg, M. M. Heeney, D. R. Campagna, Y. Aydinok, H. A. Pearson, K. R. Hartman, M. M. Mayo, S. M. Samuel, J. J. Strouse, K. Markianos, N. C. Andrews, M. D. Fleming // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40, № 5. – P. 569–571.

61. Piskin, E. Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods 2022; 7(24): 20441–56./ E. Piskin, D. Cianciosi, S. Gulec // ACS Omega. – 2022. – Vol. 7, № 24. – P. 20441–20456.

62. Fuso, L. Pretreatment serum hemoglobin level as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cervical carcinoma: a preliminary report / L. Fuso, S. Mazzola, F. Marocco, A. Ferrero, D. Dompe, A. P. Carus, P. Zola // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 99, № 3 – P. 187–191.

63. Sabir, S. Effect of erythropoiesis stimulating agents on clinical outcomes in breast cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials 2020;30(3):292–298. / S. Sabir, Y.H. Khan, M. Khatoon, R. Noreen, T.H. Mallhi, N. Jabeen // J Coll Physicians Surg Pak. – 2020. – Vol.30, № 3. – P. 292–298.

64. Ganz, T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T. Ganz, E. Nemeth // Annu Rev Med. – 2011. – Vol. 62, №1 – P. 347–360.

65. Ponikowski, P. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial / P.Ponikowski, B.A. Kirwan, S.D. Anker// Lancet. 2020. – Vol. 15, № 20. – P. 1895–1904.

66. Gaspar, B. L. Anemia in malignancies: pathogenetic and diagnostic considerations / B. L. Gaspar, P. Sharma, R. Das // Hematology. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 18–25.

67. Crathorne, L. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesisstimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model / L. Crathorne, N. Huxley, M. Haasova, T. Snowsill, T. Jones-Hughes, M. Hoyle // Health Technol Assess. – 2016. – Vol. 20, № 13. –P. 1–58.

68. Amato, A. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer / A. Amato, M. Pescatori // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol. 6, № 1. – P. 28– 33.

69. Gordon, D. Treating anemia of cancer with every-4-week darbepoetin alfa: final efficacy and safety results from a phase II, randomized, double-blind, placebo-

controlled study / D. Gordon, G. Nichols, A. Ben-Jacob, D. Tomita, T. Lillie, C. Miller // *Oncologist*. – 2008. – Vol. 13, № 6. – P. 715–24.

70. Haase, V. H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism / V. H. Haase // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2010. – T. 299, № 1. –P. 1–13.

71. Harrison, L., Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy?/ L.Harrison, K. Blackwell // *Oncologist*. – 2004. – Vol. 9, №5. – P. 31–40.

72. Hashemi, S. M. Absolute and Functional Iron Deficiency Anemia among Different Tumors in Cancer Patients in South Part of Iran / S. M. Hashemi, M.A. Mashhadi, M. Mohammadi // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. – 2014. – Vol. 11, №3 –P. 192–198.

73. Hong, D. S. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics / D. S. Hong, L. S. Angelo, R. Kurzrock // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, № 9. – P. 1911– 1928.

74. Hufnagel, D. H. Prevalence of Anemia and Compliance With NCCN Guidelines for Evaluation and Treatment of Anemia in Patients With Gynecologic Cancer / D. H. Hufnagel, S. T. Mehta, C. Ezekwe, A. J. Brown, A. Beeghly-Fadiel, L. S. Prescott // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2021. – Vol. 19, № 5. – P. 513–520.

75. Iolascon, A. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach / A. Iolascon, M. R. Esposito, R. Russo // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, № 12. – P. 1786–1794.

76. Jeffrey, A. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia / A. Jeffrey, D. D. S. Gilreath, M. R. George // *American Journal of hematology*. – 2014. – Vol. 89, № 2. –P. 203–212.

77. Kader, A. S. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy / A. S. Kader, J. T. Lim, E. Berthelet, R. Petersen, D. Ludgate, P. T. Truong // *Am J Clin Oncol*. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 492–497.

78. Kager, L. Band 3 null(VIENNA) , a novel homozygous SLC4A1 p.Ser477X variant causing severe hemolytic anemia, dyserythropoiesis and complete distal renal

tubular acidosis / L. Kager, L. J. Bruce, P. Zeitlhofer, J. F. Flatt, T. M. Maia, M. L. Ribeiro, B. Fahrner, G. Fritsch, K.Boztug, O. A. Haas // *Pediatr Blood Cancer*. – 2017. – Vol. 64, № 3. – P. 8–16

79. Kam, P. M. Use of intravenous iron therapy in colorectal cancer patient with iron deficiency anemia: a propensity-score matched study / P. M. Kam, C. W. Chu, E. M. Chan, O. L. Liu, K. H. Kwok // *Int J Colorectal Dis*. – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 521–527.

80. Kautz, L. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism / L. Kautz, G. Jung, E. V. Valore, S. Rivella, E. Nemeth, T. Ganz // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, № 7. – P. 678–684.

81. Khorana, A. A. Blood transfusions, thrombosis, and mortality in hospitalized patients with cancer / A. A. Khorana, C. W. Francis, N. Blumberg, E. Culakova, M. A. Refaai, G. H. Lyman // *Arch Intern Med*. – 2008. – Vol. 168, № 21. – P. 2377–2381.

82. Knight, K. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature / K. Knight, S. Wade, L. Balducci // *Am J Med*. – 2004. – Vol. 116, №7. – P. 11–26.

83. Koleini, N. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency / N. Koleini, J. S. Shapiro, J. Geier, H. Ardehali // *J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 131, № 11. – P. 31–39

84. Krause, A. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity / A. Krause, S. Neitz, H. J. Magert, A. Schulz, W. G. Forssmann, P. Schulz-Knappe, K. Adermann // *FEBS Lett*. – 2000. – Vol. 480, № 3. – P. 147–150.

85. Lee, P. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6 / P. Lee, H. Peng, T. Gelbart, L. Wang, E. Beutler // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 1906–1910.

86. Ludwig, H. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study / H. Ludwig, M. Aapro, C. Bokemeyer, K. Macdonald, P. Soubeyran, M. Turner, T. Albrecht, I. Abraham // *Eur J Cancer*. – 2009. – T. 45, № 9. – C. 1603–1615.

87. Girelli, D. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights / D. Girelli, S. Ugolini, F. Busti // *Int J Hematol.* – 2018. – Vol. 107, № 1– P. 16–30.

88. Nairz, M. Iron and innate antimicrobial immunity-depriving the pathogen, defending the host 2018;4 8:118-33. / M. Nairz, S. Dichtl, A. Schroll // *J Trace Elem Med Biol.* – 2018. – Vol. 4, № 8. – P. 118–133.

89. Wilson, M.J. The effect of intravenous iron therapy on long-term survival in anaemic colorectal cancer patients: Results from a matched cohort study / M.J. Wilson, J.WT. Dekker, S. Buettner // *Surg Oncol.* – 2018. – Vol. 27, №2 – P. 192–199.

90. Mutlu, T. Expression of genes related to iron homeostasis in breast cancer / T.Mutlu, E. Ozoran, D.C. Trabulus // *Mol Biol Rep.* – 2023. – Vol. 50, № 3. – P. 5157–5163.

91. Maccio, A. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study / A. Maccio, C. Madeddu, G. Gramignano, C. Mulas, E. Sanna, G. Mantovani // *Oncologist.* – 2010. – Vol. 15, № 8. – P. 894–902.

92. Maccio, A. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia / A. Maccio, C. Madeddu, D. Massa, M. C. Mudu, M. R. Lusso, G. Gramignano, R. Serpe, G. B. Melis, G. Mantovani // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, № 1. – P. 362–367.

93. Madeddu, C. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach / C. Madeddu, G. Gramignano, G. Astara, R. Demontis, E. Sanna, V. Atzeni, A. Maccio // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9, №1. – P. 1294–1299.

94. Madeddu, C. Experimental drugs for chemotherapy- and cancer-related anemia / C. Madeddu, M. Neri, E. Sanna // *J Pharm and Exper.* – 2021. – Vol. 13, №1. – P. 593–611.

95. McMillan, R. Antiplatelet antibodies in chronic immune thrombocytopenia and their role in platelet destruction and defective platelet production / R. McMillan // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 1163–1675.

96. Merlini, L. Anemia prevalence and treatment practice in patients with non-myeloid tumors receiving chemotherapy / L. Merlini, G. Carteni, S. Iacobelli, C. Stelitano, M. Airoidi, P. Balcke, F. Keil, F. Haslbauer, L. Belton, B. Pujol // *Cancer Manag Res.* – 2013. – Vol. 5, №2 – P. 205–214.

97. Mhaskar, R. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents / R. Mhaskar, H. Wao, B. Miladinovic, A. Kumar, B. Djulbegovic // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. 9619–9624.

98. Michallet, M. Biosimilar Epoetin Zeta in Oncology and Haematology: Development and Experience following 6 Years of Use / M. Michallet, C. Losem // *Acta Haematol.* – 2016. – Vol. 135, № 1. – P. 44–52.

99. Busti, F. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron / F. Busti, G. Marchi, S. Ugolini // *Replacement Therapy.* – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 94–99.

100. Mystakidou, K. Evaluation of epoetin supplemented with oral iron in patients with solid malignancies and chronic anemia not receiving anticancer treatment / K. Mystakidou, O. Kalaidopoulou, E. Katsouda, E. Parpa, E. Kouskouni, C. Chondros, M. L. Tsiatas, L. Vlahos // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 3495–3500.

101. Naoum, F. A. Iron deficiency in cancer patients / F. A. Naoum // *Rev Bras Hematol Hemoter.* – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 325–330.

102. Natalucci, V. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions / V. Natalucci, E. Virgili, F. Calcagnoli, G. Valli, D. Agostini, S. D. Zeppa, E. Barbieri, R. Emili // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 482–489.

103. Nemeth, E. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan,

C.Keller, S. Taudorf, B. K. Pedersen, T. Ganz // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 113, № 9. – P. 1271–1276.

104. Nemeth, E. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein / E. Nemeth, E. V. Valore, M. Territo, G. Schiller, A. Lichtenstein, T. Ganz // *Blood.* – 2003. – Vol. 101, № 7. – P. 2461–2463.

105. Adams, A. Intravenous iron versus oral iron versus no iron with or without erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for cancer patients with anaemia: a systematic review and network meta-analysis / A. Adams, B. Scheckel, A. Habsaoui, M. Haque, K. Kuhr, I. Monsef, J. Bohlius, N. Skoetz // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol. 6, № 6. – P.33– 41.

106. Origa, R. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia / R. Origa, R. Galanello, T. Ganz, N. Giagu, L. Maccioni, G. Faa, E. Nemeth // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 583–588.

107. Ozguroglu, M. Serum erythropoietin level in anemic cancer patients / M. Ozguroglu, B. Arun, G. Demir, F. Demirelli, N. M. Mandel, E. Buyukunal, S. Serdengecti, B. Berkarda // *Med Oncol.* – 2000. – Vol. 17, № 1. – P. 29–34.

108. Paffen, E. C-reactive protein does not directly induce tissue factor in human monocytes / E. Paffen, H. L. Vos, R. M. Bertina // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24, № 5. – P. 975–981.

109. Panesar, K. Anemia in Cancer Patients / K. Panesar // *US Pharm.* – 2013. – Vol. 38, №1 – P. 3–6.

110. Park, C. H. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7806 –7810.

111. Pedrazzoli, P. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha / P. Pedrazzoli, A. Farris, Del S. Prete, Del F. Gaizo, D. Ferrari, C. Bianchessi, G. Colucci, A. Desogus, T. Gamucci, A. Pappalardo, G. Fornarini, P. Pozzi, A. Fabi, R. Labianca, Di F. Costanzo, S. Secondino, E. Crucitta, F Apolloni., Del A. Santo, S. Siena // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 10. – P. 1619–1625.

112. Penn, M. S. Tissue factor, the emerging link between inflammation, thrombosis, and vascular remodeling / M. S. Penn, E. J. Topol // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 89, № 1. – P. 1–2.

113. Pietrangelo, A. Heparin in human iron disorders: therapeutic implications / A. Pietrangelo // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 173–181.

114. Pigeon, C. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud, P. Leroyer, B. Turlin, P. Brissot, O. Loreal // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7811–7819.

115. Schito, L. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression / L. Schito, G.L. Semenza // *Trends Cancer.* – 2016. – Vol. 2, № 12. – P. 758–770.

116. Pirker, R. Effectiveness of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-induced Anemia When Initiated at Hemoglobin ≤ 10 g/dL / R. Pirker, M. Hedenus, J. Vansteenkiste, E. Hernandez, L. Belton, J. H. Terwey // *Clin Ther.* – 2016. – Vol. 38, № 1. – P. 122–135.

117. Ploug, M. Preoperative Intravenous Iron Treatment in Colorectal Cancer: Experience From Clinical Practice / M. Ploug, R. Kroijer, N. Qvist, T. Knudsen // *J Surg Res.* – 2022. – Vol. 277, № 1 – P. 37–43.

118. Nemeth, E. Heparin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis / E. Nemeth, T. Ganz // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 7. – P. 6493–6499.

119. Preston, N. J. Blood transfusions for anemia in patients with advanced cancer / N. J. Preston, A. Hurlow, J. Brine, M. I. Bennett // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Vol. 2012, № 2. – P. 51–63.

120. Bruns, E.R. The association of preoperative anemia and the postoperative course and oncological outcome in patients undergoing rectal cancer surgery: a multicenter snapshot study / E.R. Bruns, V.A. Borstlap, P. Duyvendijk, H.J. Zaag-Lunen, Ch.J. Burkens, B.C. Munster // *Colorectal. Dis.* – 2019. – Vol. 62, № 7. – P. 823–831.

121. Jung, M. Iron as a central player and promising target in cancer progression / M. Jung, C. Mertens, E. Tomat, B. Brüne // *Int J Mol Sci.* 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 273–279.

122. Ristescu, I. Perioperative Anemia and Transfusion in Colorectal Cancer Patients / I. Ristescu, G. Pintilie, D. Filip, M. Jitca, R. Fecheta, I. Florescu, V. Scripcariu, D. Filipescu, I. Grigoras // *Chirurgia (Bucur).* – 2019. – Vol. 114, № 2. – P. 234–242.

123. Rizzo, J. D. American Society of H., the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update C. 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 / J. D. Rizzo, M. Brouwers, P. Hurley, J. Seidenfeld, M. O. Arcasoy, J. L. Spivak, C. L. Bennett, J. Bohlius, D. Evanchuk, M. J. Goode, A. A. Jakubowski, D. H. Regan, M. R. Somerfield // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 20. – P. 4045–4059.

124. Rodgers, G. M. Cancer- and chemotherapy-induced anemia / G. M. Rodgers, P. S. Becker, M. Blinder, D. Cella, A. Chanan-Khan, C. Cleeland, P. F. Coccia, B. Djulbegovic, J. A. Gilreath, E. H. Kraut, U. A. Matulonis, M. M. Millenson, D. Reinke, J. Rosenthal, R. N. Schwartz, G. Soff, R. S. Stein, G. Vlahovic, A. B. Weir // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2012. – Vol. 10, № 5. – P. 628–653.

125. Rodgers, G. M. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy / G. M. Rodgers, J. A. Gilreath // *Acta Haematol.* – 2019. – Vol. 142, № 1. – P. 13–20.

126. Roy, C. N. Anemia of inflammation / C. N. Roy // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2010. – Vol. 2, №3. – P. 276–280.

127. Sasu, B. J. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia / B. J. Sasu, K. S. Cooke, T. L. Arvedson, C. Plewa, A. R. Ellison, J. Sheng, A. Winters, T. Juan, H. Li, C. G. Begley, G. Molineux // *Blood.* – 2010. – Vol. 115, № 17. – P. 3616–3624.

128. Schaer, D. J. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins / D. J. Schaer,

P. W. Buehler, A. I. Alayash, J. D. Belcher, G. M. Vercellotti // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 8. – P. 1276–1284.

129. Schwartz, R. N. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols / R. N. Schwartz // *Am J Health Syst Pharm*. – 2007. – Vol. 64, № 3 –P. 28–30.

130. Sharma, P. Anemia requiring transfusion in breast cancer patients on dose-dense chemotherapy: Prevalence, risk factors, cost and effect on disease outcome / P. Sharma, J. T. Georgy, A. G. Andrews, A. O. John, A. Joel, R. T. Chacko, P. S. Premkumar, A. Singh // *Support Care Cancer*. – 2022. – Vol. 30, № 6. – P. 5519–5526.

131. Shin, J. E. Association of severe thrombocytopenia and poor prognosis in pregnancies with aplastic anemia / J. E. Shin, Y. Lee, S. J. Kim, J. C. Shin // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. 3060 – 3066.

132. Coussirou, J. Impact of ferric carboxymaltose on the evolution of hemoglobin and ecog performance status in iron-deficient patients with solid tumors: A 3-month follow-up retrospective study *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3827-34. / J. Coussirou, A. Debourdeau, A. Stancu // *Support Care Cancer*. – 2018. – Vol. 26, № 11. – P. 3827–3834.

133. Singh, G. Role of Hemoglobin Content of Reticulocyte to Evaluate Anemia in Patients with Malignancy / G. Singh, S. Chaudhry, A. Kumawat, G. Kumar, R. Singh // *J Assoc Physicians India*. – 2022. – Vol. 70, № 4. –P. 11–12.

134. Steinmetz, T. Antianemic Treatment of Cancer Patients in German Routine Practice: Data from a Prospective Cohort Study-The Tumor Anemia Registry / T. Steinmetz, J. Schroder, M. Plath, H. Link, M. Vogt, M. Frank, N. Marschner // *Anemia*. – 2016. – Vol.6, №1. – P. 54–62.

135. Tang, G. Iron Supplementation Effectively Ameliorates Anemia and Reduces the Need for Blood Transfusion in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery: A Meta-Analysis / G. Tang, L. Zhang, W. Huang, Z. Wei // *Nutr Cancer*. – 2022. – Vol. 74, № 7. – P. 2303–2312.

136. Tanno, T. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin / T. Tanno, N. V. Bhanu, P. A. Oneal, S. H. Goh, P.

Staker, Y. T. Lee, J. W. Moroney, C. H. Reed, N. L. Luban, R. H. Wang, T. E. Eling, R. Childs, T. Ganz, S. F. Leitman, S. Fucharoen, J. L. Miller // *Nat Med.* – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 1096–1101.

137. Tesfay, L. Hecpidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer / L. Tesfay, K. A. Clausen, J. W. Kim, P. Hegde, X. Wang, L. D. Miller, Z. Deng, N. Blanchette, T. Arvedson, C. K. Miranti, J. L. Babitt, H. Y. Lin, D. M. Peehl, F. M. Torti, S. V. Torti // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75, № 11. – P. 2254–2263.

138. Bohlius, J. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update / J. Bohlius, K. Bohlke, R. Castelli, B. Dzhulbegovic, M.B. Lustberg, M. Martino // *Blood Adv.* – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 1197–1210.

139. Thavarajah, S. The Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With CKD and Cancer: A Clinical Approach / S. Thavarajah, M. J. Choi // *Am J Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 74, № 5. – P. 667–674.

140. Thomas, C. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis / C. Thomas, L. Thomas // *Lab Hematol.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. 14–23.

141. Thomas, M. R. How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer / M. R. Thomas, M. Scully // *Blood.* – 2021. – Vol. 137, № 10. – P. 1310–1317.

142. Andersen, A. B. Effect of altitude and recombinant human erythropoietin on iron metabolism: a randomized controlled trial / A. B. Andersen, T.K. Bonn, J. Bader, G. Jung, T. Ganz, E. Nemeth // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2021. – Vol. 321, № 2. – P. 152–161.

143. Apro, M. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / M. Apro, Y. Beguin, C. Bokemeyer, M. Dicato, P. Gascón, J. Glaspy // *Annals of Oncology.* – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 96–110.

144. Wang, W. Serum ferritin: Past, present and future / W. Wang, M. A. Knovich, L. G. Coffman, F. M. Torti, S. V. Torti // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. – Vol. 18, № 8. – P. 760–769.

145. Weber, R. S. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer / R. S. Weber, N. Jabbour, R. C. Martin // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 34–45.
146. Lin, F. Distinctive modulation of hepcidin in cancer and its therapeutic relevance / F. Lin, A. Tuffour, G. Hao, F.A. Peprah, A. Huang, Y. Zhou, H. Zhang // *Front oncol.* – 2023. – Vol. 21, № 13. – P.18–24.
147. Weiss, G. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L. T. Goodnough // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 40–50.
148. Weiss, G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N Engl J Med.* – 2005. – T. 352, № 10. – P. 1011–1023.
149. Xu, H. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013 / H. Xu, L. Xu, J. H. Page, K. Cannavale, O. Sattayapiwat, R. Rodriguez, C. Chao // *Clin Epidemiol.* – 2016. – Vol. 8, №2 – P. 61–71.
150. Natalucci, V. Cancer related anemia: an integrated multitarget approach and lifestyle interventions. *Nutrients* / V. Natalucci, E. Virgili, F. Calcagnoli, G. Valli, D. Agostini, S.D. Zeppa // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 482–494.
151. Zhang, L. L. Combined prognostic value of pretreatment anemia and cervical node necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: A large-scale retrospective study / L. L. Zhang, G. Q. Zhou, Y. Y. Li, L. L. Tang, Y. P. Mao, A. H. Lin, J. Ma, Z. Y. Qi, Y. Sun // *Cancer Med.* – 2017. – Vol. 6, № 12. – P. 2822–2831.
152. Deng, Yu. Preoperative anemia and long-term survival in patients undergoing colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study / Yu. Deng, M. Wen, J. Zhang // *World J. Surg. Onc.* – 2023. – Vol. 21, № . – P.122–133.