



# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ГЕМАТОЛОГИИ

Под редакцией  
профессора О.А. Рукавицына



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2021

# Оглавление

Участники издания .....	5
Обращение к читателю! .....	8
Благодарности .....	9
Список сокращений и условных обозначений .....	10
<b>РАЗДЕЛ I. НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ .....</b>	<b>13</b>
<b>Глава 1. Тромбофилии. Врожденные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, предрасполагающие к развитию тромбоза</b> <i>Л.П. Папаян, С.И. Капустин, В.М. Шмелева, В.А. Кобилянская .....</i>	<b>15</b>
<b>Глава 2. Иммунная тромбоцитопения и вторичные тромбоцитопении</b> <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Рябикина, О.Н. Шатохина .....</i>	<b>29</b>
<b>Глава 3. Анемии, связанные с дефицитом железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты («дефицитные» анемии)</b> <i>Н.О. Сараева .....</i>	<b>44</b>
<b>Глава 4. Анемия хронических заболеваний</b> <i>Е.В. Кроков, В.Т. Сахин, О.А. Рукавицын .....</i>	<b>60</b>
<b>Глава 5. Апластическая анемия, гемолитические анемии, анемии при гемобластозах («гематологические» анемии)</b> <i>Е.Р. Шилова, Н.А. Романенко .....</i>	<b>83</b>
<b>Глава 6. Химиотерапия острых лейкозов</b> <i>С.И. Моисеев .....</i>	<b>109</b>
<b>Глава 7. Миелодиспластический синдром</b> <i>С.В. Грицаев .....</i>	<b>176</b>
<b>Глава 8. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования</b> <i>С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич .....</i>	<b>199</b>
<b>Глава 9. Хронический миелоидный лейкоз</b> <i>Е.Н. Мисюрина, В.Ю. Удальева .....</i>	<b>246</b>
<b>Глава 10. Лимфома Беркитта</b> <i>К.Д. Капланов .....</i>	<b>278</b>
<b>Глава 11. Мантийноклеточная лимфома</b> <i>К.Д. Капланов .....</i>	<b>287</b>
<b>Глава 12. Диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома серой зоны</b> <i>К.Д. Капланов .....</i>	<b>300</b>
<b>Глава 13. Фолликулярная лимфома</b> <i>В.Я. Мельниченко, Н.Е. Мочкин .....</i>	<b>324</b>
<b>Глава 14. Лимфома маргинальной зоны</b> <i>А.Б. Федоров .....</i>	<b>332</b>
<b>Глава 15. Первичная лимфома центральной нервной системы</b> <i>А.В. Губкин, О.В. Рыбина .....</i>	<b>352</b>
<b>Глава 16. Периферические Т-клеточные лимфомы</b> <i>В.А. Доронин .....</i>	<b>363</b>
<b>Глава 17. Лимфомы кожи</b> <i>О.И. Рассохина, П.Е. Трахтман, Н.Н. Потеекаев .....</i>	<b>380</b>
<b>Глава 18. Лимфома Ходжкина</b> <i>В.Я. Мельниченко, В.О. Саржевский .....</i>	<b>409</b>
<b>Глава 19. Хронический лимфолейкоз</b> <i>К.Д. Капланов .....</i>	<b>424</b>
<b>Глава 20. Волосатоклеточный лейкоз</b> <i>Н.И. Стуклов, А.В. Пивник .....</i>	<b>437</b>
<b>Глава 21. Множественная миелома</b> <i>О.А. Рукавицын, В.Ю. Удальева .....</i>	<b>450</b>
<b>Глава 22. Макроглобулинемия Вальденстрема</b> <i>О.Н. Писаревская .....</i>	<b>476</b>
<b>Глава 23. Лечение инфекционных осложнений в онкогематологии</b> <i>Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Л.И. Дятчина .....</i>	<b>483</b>
<b>Глава 24. Гемофилия</b> <i>В.Е. Солдатенков .....</i>	<b>511</b>
<b>Глава 25. Диагностика и коррекция нарушений системы гемостаза в общей клинической практике</b> <i>А.В. Губкин, С.В. Черемушкин, М.В. Галайко, О.В. Рыбина .....</i>	<b>528</b>

**РАЗДЕЛ II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ  
В ГЕМАТОЛОГИИ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ОПИСАНИЯ ПРЕПАРАТОВ**

*П.Д. Шабанов, Ф.А. Орлов, В.В. Тутаева, Е.Ф. Орлова, В.Ю. Удальева,  
О.А. Рукавицын*.....549

**Глава 26. Классификация лекарственных препаратов: общие принципы**.....551

**Глава 27. Классические цитостатики**.....560

**Глава 28. Таргетные препараты**.....600

**Глава 29. Моноклональные антитела**.....639

**Глава 30. Эпигеномные ингибиторы (гипометилирующие агенты)  
и модификаторы биологических реакций**.....657

**Глава 31. Препараты CAR T-клеточной терапии**.....670

**Глава 32. Гормональные препараты**.....674

**Глава 33. Средства для лечения анемий и стимуляторы лейко-  
и тромбоцитопоэза**.....686

**Глава 34. Средства для коррекции нарушений свертывания крови**.....705

**Глава 35. Средства поддерживающей терапии (антибиотики, антимикотики,  
иммуноглобулины, средства парентерального питания и другие)**.....751

**Глава 36. Другие лекарственные препараты**.....752

## Глава 4. Анемия хронических заболеваний

### Указатель описаний ЛС

*Дарбэпоэтин альфа*

*Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс*

*Железа изомальтозат<sup>®</sup>*

*Железа карбоксимальтозат*

*Эпоэтин альфа*

*Эпоэтин бета*

*Эпоэтин тета*

## Актуальность, распространенность и особенности патогенеза

Анемия хронических заболеваний (АХЗ), также называемая анемией хронического воспаления, — наиболее распространенный вид анемии у госпитализированных пациентов: он занимает второе место по распространенности после ЖДА [2, 4]. По некоторым оценкам, до 40% анемий в мире относятся к АХЗ или ее сочетанию с другими видами анемий. Частота АХЗ увеличивается с возрастом, данная патология затрагивает до 77% пожилых людей. АХЗ можно подозревать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса.

Анемия существенно утяжеляет течение заболеваний, с которыми сочетается, снижает работоспособность, функциональную активность, когнитивную функцию и в конечном счете приводит к увеличению летальности. Лечение АХЗ ускоряет нормализацию состояния больного и положительно влияет на эффективность лечения других заболеваний. АХЗ имеет сложный и мультифакторный патогенез, в основе которого лежат нарушения в метаболизме железа, уменьшение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (провоспалительные цитокины) [2].

### Основные моменты патогенеза анемии хронических заболеваний

---

#### Обмен железа

---

Железо является важнейшим компонентом митохондриальной дыхательной цепи и играет центральную роль в связывании и транспорте кислорода. В то же время свободное железо образует опасные гидроксильные радикалы, приводящие к гибели клеток. В свободном виде железо практически не встречается, связываясь на конкретном этапе циркулирования в организме с определенным белком. Среди белков, участвующих в обмене железа, наиболее важными являются ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор. Ферритин необходим для накопления и хранения запасов железа. В физиологических условиях (но далеко не всегда у больных АХЗ!) количество ферритина соотносится с количеством железа в орга-

низме (чем больше ферритина, тем больше железа). Трансферрин осуществляет транспортировку железа в ткани, испытывающие в нем потребность, синтезируется в клетках печени в соответствии с количеством железа в организме (чем меньше железа, тем больше синтезируется трансферрина). Трансферрин переносит железо, как попавшее в организм с пищей, так и высвобожденное из депо (макрофагов). Для транспортировки железа в клетку из его комплекса с трансферрином необходим трансферриновый рецептор, связывающий трансферрин. После этого связывания комплекс «трансферрин — трансферриновый рецептор» погружается в клетку, где при низком рН из него высвобождается железо. Белки (трансферрин и трансферриновый рецептор) не разрушаются, а входят в процесс рециркуляции. Синтезируемый печенью гормон гепцидин — основной циркулирующий в крови регулятор всасывания железа и распределения его в тканях [1, 2]. Гепцидин контролирует основные пути поступления железа в плазму, вызывая деградацию белка ферропортина — транспортера железа в энтероцитах, утилизацию железа макрофагами и стимуляцию высвобождения железа, хранящегося в гепатоцитах. Его концентрация негативно коррелирует с доступностью железа для клеток организма (чем больше экспрессия гепцидина, тем железо менее доступно) [2]. Гепцидин регулирует содержание железа в плазме, но верно и обратное: экспрессия гепцидина регулируется количеством железа в организме, а вернее, потребностью в нем. Уровень гепцидина также регулируется гормоном эритроферроном, членом суперсемейства фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), синтезируемым созревающими эритробластами. Эритроферон ингибирует продукцию гепцидина при повышенной потребности в железе для синтеза гемоглобина [2]. Повышенный уровень гепцидина приводит к недостатку железа для синтеза гемоглобина у пациентов с различными типами анемий. Необходимо отметить, что с физиологической точки зрения увеличение уровня

гепцидина следует расценивать как защитный механизм, так как уменьшается концентрация железа — металла, необходимого для роста патогенных бактерий и раковых клеток. Исключительная важность взаимодействия в комплексе гепцидин–ферропортин стала причиной выделения нового патофизиологического феномена, который был назван «осью гепцидин–ферропортин». Это стало поводом к выделению целой группы заболеваний, связанных с осью гепцидин–ферропортин. Насколько оправдано такое выделение, покажет время.

### **Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза**

Нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза — следующий (за нарушениями обмена железа) важнейший фактор развития АХЗ. Микробная инвазия, злокачественные новообразования и аутоиммунные расстройства активируют CD3 Т-лимфоциты и макрофаги, которые секретируют цитокины — интерферон (ИФН)- $\gamma$  из Т-клеток, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 из моноцитов [1]. ИФН- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 обладают проапоптотическими эффектами в отношении клеток-предшественников эритропоэза — эритроидных бурстобразующих и колониеобразующих единиц. Кроме того, эти же цитокины вызывают снижение экспрессии рецептора к эритропоэтину, а также нарушают синтез эритропоэтина, тем самым ингибируя его активность. Эти процессы, происходящие на фоне ограниченной доступности железа для эритропоэза, приводят к ингибции пролиферации эритроидных предшественников. Предполагается, что ИЛ-6 является наиболее важным цитокином, опосредующим патогенез АХЗ [3]. ИЛ-6 — мощный ингибитор ФНО $\alpha$  и индуктор транскрипции ферритина, что приводит к удержанию и хранению железа в пределах ретикулэндотелиальных клеток. ИЛ-6 также ингибирует эритропоэз через другие пути, не участвующие в ингибировании абсорбции и усвоения

железа. Он подавляет экспрессию гена *SLC4a1* в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина. Кроме того, ИЛ-6, так же как ИЛ-22 и активин В, увеличивают экспрессию гепцидина [3].

Белки острой фазы воспаления могут эффективно связывать трансферрин и ингибировать опосредованный трансферрином захват железа эритроидными предшественниками. Таким образом, блокируется их пролиферация и дифференцировка. Антипролиферативный эффект в отношении эритропоэза описан и для ферритина; механизм эффекта не вполне ясен, но это может быть связано с доступностью железа для эритроидных предшественников. Кроме того, у больных с АХЗ может развиваться дефицит кобаламина и фолиевой кислоты, что приводит к нарушению пролиферации эритроидных предшественников. И наконец, радио- и химиотерапевтическое лечение у онкологических больных усугубляет анемию посредством прямого токсического действия на костный мозг.

### **Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина**

Уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина — третий фактор развития АХЗ. Как правило, уровень эндогенного эритропоэтина неадекватен степени анемии у больных АХЗ. К тому же биологический ответ на

гипоксию у больных АХЗ искажен. Это лишь косвенно связано с изменениями в гомеостазе железа. Основной причиной является способность цитокинов, бактериальных полисахаридов, ИФН- $\gamma$  индуцировать образование оксида азота и свободных радикалов кислорода, которые уменьшают экспрессию эритропоэтина. Образующиеся активные формы кислорода ингибируют факторы транскрипции, индуцирующие эритропоэтин, а также повреждают клетки, продуцирующие эритропоэтин. Этот механизм, приводящий к уменьшению синтеза эритропоэтина, подтвержден в экспериментальных исследованиях. Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин коррелирует с количеством циркулирующих цитокинов: так, в присутствии высоких концентраций ИФН- $\gamma$  и ФНО $\alpha$  требуется повышенное количество эритропоэтина для образования эритроидных колоний [4].

Предложен рабочий вариант классификации АХЗ с выделением основного патогенетического фактора анемии [3]:

- АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- АХЗ с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению АХЗ. Требуются дальнейшие исследования для уточнения как патогенеза и классификации АХЗ, так и повышения эффективности ее лечения.

## Диагностика анемии хронических заболеваний

Диагноз АХЗ устанавливается при концентрации гемоглобина у мужчин <130 г/л, у женщин <120 г/л. Диагностика АХЗ, а также ее дифференциальная диагностика с ЖДА основывается на исследовании параметров обмена железа, а также биохимических и клинических признаков воспаления. Также необходимо оценить вклад в развитие анемии таких факторов, как кровопотеря, недостаток витаминов (кобаламин, фолиевая кислота, витамин D), гемолиз, наличие ожирения (способствует увеличению концентрации гепцидина), терапия эстрогеном/тестостероном (регуляторы концентрации гепцидина), гормонами щитовидной железы (уменьшают пролиферацию эритроидных предшественников), НПВС, антитромботическими препаратами, гепаринами, а также наличие хронической инфекции. Весьма непростой задачей является диагностика сочетания АХЗ с сопутствующим абсолютным дефицитом железа. Чаще всего такая ситуация наблюдается при наличии эпизодов желудочно-кишечного или урогенитального кровотечения, ятрогенной потери крови (заборы крови для лабораторного исследования) или при гемодиализе. У больных с сочетанием АХЗ+ЖДА менее выражены микроцитоз и гипохромия в сравнении с ЖДА.

В табл. 4.1 представлены основные и наиболее изученные лабораторные параметры для дифференциальной диагностики АХЗ, ЖДА и их сочетания.

**Таблица 4.1.** Лабораторные параметры и их значения для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания

Показатель \ Анемия	Референсные значения	АХЗ	ЖДА	АХЗ+ЖДА
Железо	Женщины: 8–24 мкмоль/л Мужчины: 10–30 мкмоль/л	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Трансферрин	200–360 мг/дл (~2,3–4,4 мкмоль/л)	Уменьшен или в норме	Увеличен	Уменьшен
Коэффициент насыщения трансферрина	16–45%	Уменьшено	Уменьшено	Уменьшено
Ферритин	Женщины: 10–150 нг/мл (~22–337 пмоль/л) Мужчины: 18–360 нг/мл (~40–808 пмоль/л)	Нормальный или повышен	Уменьшен	Уменьшен или в норме
Растворимый рецептор трансферрина	0,8–3,3 мг/л	Нормальный	Повышенный	Нормальный или повышенный
Отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина	Нет	Низкий (<1)	Высокий (>2)	Высокий (>2)
Уровень цитокинов (ИЛ-6)	<10 мкг/л	Повышен	Нормальный	Повышен
Гепцидин	Нет	Повышен	Уменьшен	Разный

# Лечение анемии у больных с солидными злокачественными новообразованиями

Основными целями лечения анемии у больных со злокачественными новообразованиями считаются устранение причины анемии и повышение концентрации гемоглобина до уровня, при котором симптомы анемии будут минимальными. Конечной целью лечения анемии у таких больных считается создание возможности для устранения злокачественного новообразования. Необходима тщательная клиническая оценка каждого пациента для выявления всех возможных причин анемии, которые могут быть устранены [38, 39].

В табл. 4.2 представлены основные известные на сегодняшний день причины анемии у больных со злокачественными новообразованиями.

**Таблица 4.2.** Основные причины развития анемии у больных со злокачественными новообразованиями

#### **Нарушение эритропоэза:**

АХЗ и развитие функционального дефицита железа;

- воспаление, вызывающее функциональный дефицит железа;
- уменьшение продукции эритропоэтина вследствие острого повреждения почек;
- уменьшение продукции эритропоэтина вследствие хронической болезни почек.

#### **Раковая кахексия:**

- развитие дефицита железа, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>.

#### **Повреждение костного мозга:**

- миелосупрессивная химиотерапия/лучевая терапия (ЛТ);
- развитие миелодиспластического синдрома (МДС);
- метастатическое повреждение костного мозга.

#### **Разрушение эритроцитов:**

- аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА);
- эритрофагоцитоз;
- микроангиопатии;
- гиперспленизм.

#### **Кровотечения**

## Гемотрансфузии

Гемотрансфузия — наиболее старый и доступный метод лечения анемии. Переливание крови позволяет быстро повысить концентрацию гемоглобина, что, в свою очередь, приводит к улучшению качества жизни пациента и способствует быстрому устранению симптомов, связанных с анемией. Считается, что одна перелитая доза эритроцитарной массы повышает концентрацию гемоглобина в среднем на 10 г/л и содержит в себе около 200–250 мкг железа. Повторные переливания донорской крови несут в себе риск раз-

вития перегрузки железом в связи с отсутствием физиологического механизма утилизации развивающегося избытка железа. Трансфузии показаны пациентам с выраженными клиническими проявлениями анемии и факторами риска плохой переносимости анемии, каковыми являются возраст более 65 лет и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой или дыхательной системы. В настоящее время нет четких рекомендаций, при какой концентрации гемоглобина следует начинать трансфузии. Некоторые исследователи критической точкой считают концентрацию гемоглобина 100 г/л, а некоторые — даже 90 г/л [2, 32]. Применение трансфузий связано с рядом осложнений, хотя с улучшением лабораторной техники, лучшим скринингом доноров риск передачи инфекций, в частности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусных гепатитов В и С, значительно уменьшился. Серьезными возможными осложнениями остаются анафилактические реакции, повреждение легких и почек, перегрузка системы кровообращения после трансфузии [32, 37].

Большинство исследователей рекомендуют использовать трансфузии только при неотложных состояниях при тяжелой анемии, сопровождающейся клинически нестабильным состоянием пациента, которому необходима быстрая коррекция концентрации гемоглобина [18, 31]. Для коррекции анемии у стабильных больных с нетяжелой анемией выбор должен проводиться между эритропоэстимулирующими агентами (ЭСА) и препаратами (ЭПС) железа.

## Терапия эритропоэстимулирующими агентами

Целесообразность и безопасность применения ЭСА для коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями до сих пор активно обсуждается и остается довольно спорным вопросом. Дискутабельным остается вопрос

повышения риска развития венозных эмболий и влияние ЭСА на прогрессирование роста опухоли, что может увеличить смертность больных. В некоторых исследованиях показано уменьшение выживаемости и увеличение смертности на фоне терапии ЭСА [13, 38, 39]. Спорным остается клиническое значение ЭСА для коррекции анемии, так как, в отличие от трансфузий, ответ на терапию ЭСА развивается медленно — от нескольких недель до месяцев. Основными преимуществами назначения ЭСА считается увеличение концентрации гемоглобина с уменьшением потребности в трансфузиях и улучшением качества жизни пациента. Также назначение ЭСА ассоциировано с улучшением когнитивных функций и активности пациента.

Доступны к применению в клинической практике три препарата эритропоэтина: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин альфа. Эпоэтин и дарбэпоэтин альфа имеют схожую аминокислотную последовательность, но отличаются по паттернам гликозилирования. Дарбэпоэтин альфа имеет более длительный период полувыведения. Различий в безопасности и эффективности между различными препаратами эритропоэтина не выявлено. Назначение препаратов эритропоэтина является альтернативным вариантом лечения пациентов, для которых трансфузии неприемлемы по религиозным или личным причинам. Профилактическое назначение ЭСА для лечения анемии не рекомендуется [14, 36, 38].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) и Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), терапию ЭСА у больных, получающих химиотерапию, следует начинать при концентрации гемоглобина <100 г/л. Цель терапии — профилактика дальнейшего прогрессирования анемии и повышение концентрации гемоглобина на 20 г/л [36]. В этих рекомендациях отсутствуют указания на применение ЭСА у пациентов, не получающих химиотерапию.

Крупное исследование, оценившее риск развития тромбоэмболических осложнений, было выполнено в 2008 г. Bennett и соавт. В метаанализ были включены 8172 пациента из 38 исследований, получавших химиотерапию или ЛТ. Более высокий риск тромбоэмболических осложнений был отмечен у пациентов, получавших ЭСА, — относительный риск 1,57 (95% доверительный интервал 1,31–1,87). В то же время статистически значимого увеличения смертности не отмечалось [2].

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях — BEST (The Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial study) и PREPARE (PREoperative Erythropoietin Paclitaxel ARansEr) — оценивалось влияние терапии ЭСА на смертность у больных раком молочной железы, получавших химиотерапию. В обоих исследованиях показано увеличение смертности у пациентов, получавших ЭСА для профилактики развития анемии [29, 44]. В двух крупных исследованиях — ENHANCE (The Erythropoietin in Head And Neck Cancer study) и DANANCA-10 (Danish Head and Neck Study 10) — изучалось влияние ЭСА на скорость роста опухолей головы и шеи. В обоих исследованиях показано ускорение локального роста данных опухолей при применении ЭСА, а в исследовании ENHANCE также показано уменьшение выживаемости пациентов при применении ЭСА [26, 33].

В трех крупных исследованиях, выполненных Bennett, Bohlius и Tonelli [2,

11, 43], подтверждено увеличение смертности пациентов, получавших ЭСА. Необходимо отметить, что в этих исследованиях целевая концентрация гемоглобина составляла 120 г/л. В метаанализе, выполненном Glaspy и соавт., целевая концентрация гемоглобина при терапии ЭСА была <120 г/л, и различий в уровне смертности у пациентов, получавших ЭСА и плацебо, не наблюдалось [23].

Таким образом, выбор ЭСА для коррекции анемии у онкологических больных не всегда очевиден и прост. С одной стороны, их применение уменьшает потребность в трансфузиях, улучшает качество жизни, но с другой — увеличивает риск тромбоэмболий и летально-го исхода вследствие прогрессирования роста опухоли.

Мы считаем целесообразным обязательное определение уровня эндогенного эритропоэтина перед началом терапии, учет всех возможных механизмов развития анемии у конкретного пациента, корректную оценку результатов лечения ЭСА. Учитывая риск негативного воздействия ЭСА, можно рекомендовать подбор минимальной эффективной дозы препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения молекулярных механизмов действия ЭСА и их влияния на опухолевую прогрессию.

В табл. 4.3 представлены рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по дозировкам и кратности введения разрешенных стимуляторов эритропоэза для коррекции анемии у больных со злокачественными новообразова-

**Таблица 4.3.** Одобренные стимуляторы эритропоэза, их дозировка, кратность введения для коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями

Стимулятор эритропоэза	Дозировка и кратность введения
Эпоэтин альфа	450 МЕ/кг подкожно 1 раз в неделю или 150 МЕ/кг подкожно 3 раза в неделю
Эпоэтин бета	450 МЕ/кг массы тела вводят 1 раз в неделю или делят на 3–7 раз в неделю
Эпоэтин тета	20 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю независимо от массы тела, доза может быть удвоена через 4 нед, если гемоглобин не увеличился минимум на 10 г/л
Дарбэпоэтин альфа	500 мкг (6,75 мкг/кг массы тела) подкожно 1 раз каждые 3 нед или 2,25 мкг/кг массы тела подкожно 1 раз в неделю

ниями [5]. В связи с отсутствием клинических рекомендаций по коррекции анемии при других заболеваниях можно считать применимыми данные режимы назначения ЭСА для всех групп АХЗ.

## Терапия препаратами железа

На сегодняшний день выполнено много исследований, посвященных изучению лечения анемии у больных со злокачественными новообразованиями комбинацией препаратов железа и ЭСА. Установлено, что такая комбинация в сравнении с использованием только ЭСА имеет множество преимуществ с точки зрения гематологического ответа (увеличение концентрации гемоглобина) [2, 24], улучшения качества жизни больных [2], уменьшения потребности в гемотрансфузиях [8], уменьшения дозы ЭСА [24].

Эффективность терапии внутривенными препаратами железа как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ЭСА была подтверждена результатами метаанализа 11 исследований, включавших более 1600 больных раком [22]. В частности, было показано, что внутривенные препараты железа значительно ускоряли достижение гематологического ответа и уменьшали потребность в гемотрансфузиях как при монотерапии железом, так и в комбинации с ЭСА. Независимо от исходной концентрации железа доказано увеличение частоты ответа на лечение при увеличении дозировки вводимого железа. Важно, что другой метаанализ продемонстрировал неэффективность перорального приема препаратов железа у онкологических больных [34].

Появляется все больше доказательств эффективности монотерапии железом, особенно при использовании более новых препаратов III поколения. Изначально три небольших исследования показали уменьшение потребности в гемотрансфузиях у больных со злокачественными

новообразованиями женской половой сферы, получавших химиотерапию, на фоне внутривенного введения железа [III] гидроксид сахарозного комплекса [2, 18, 28]. В крупном исследовании, включавшем более 600 пациентов с активными злокачественными новообразованиями, раковой анемией и/или анемией индуцированной химиотерапией, был показан схожий гематологический ответ на терапию железа карбоксимальтозатом внутривенно (средняя доза 1000 мг) в сравнении с комбинацией с ЭСА [42]. Более выраженный эффект от лечения показан у пациентов с исходно более низким гемоглобином (<100 г/л в сравнении с >100 г/л) и у пациентов с концентрацией ферритина <100 нг/мл. У пациентов с ферритином до 500 нг/мл, но низким коэффициентом насыщения трансферрина железом также показана эффективность монотерапии внутривенными препаратами железа карбоксимальтозата. Необходимо обращать внимание на то, что многие препараты химиотерапии оказывают нефротоксическое воздействие. Железа карбоксимальтозат необходимо применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью\*. Такая особенность отсутствует у железа гидроксид сахарозного комплекса\*\*.

Таким образом, эти лекарственные формы можно использовать даже при наличии функционального дефицита железа у больных со злокачественными новообразованиями [42]. Для подтверждения этого факта было выполнено небольшое рандомизированное исследование, в котором изучалась эффективность железа карбоксимальтозата без ЭСА для коррекции анемии у пациентов с лимфомой и функциональным дефицитом железа (определялся при коэффициенте насыщения трансферрина железом <20% и ферритина >40 нг/мл у мужчин и >30 нг/мл у женщин). В группе пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, уже к 8-й неделе среднее увели-

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Феринжент.

\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата Ликферр.

чение концентрации гемоглобина было значительно выше, чем в контрольной группе [25]. Применение железа карбоксимальтозата также оказалось эффективно у пациентов со злокачественными новообразованиями ЖКТ [46] и способствовало улучшению качества жизни при применении у пациентов с различной локализацией опухоли [17].

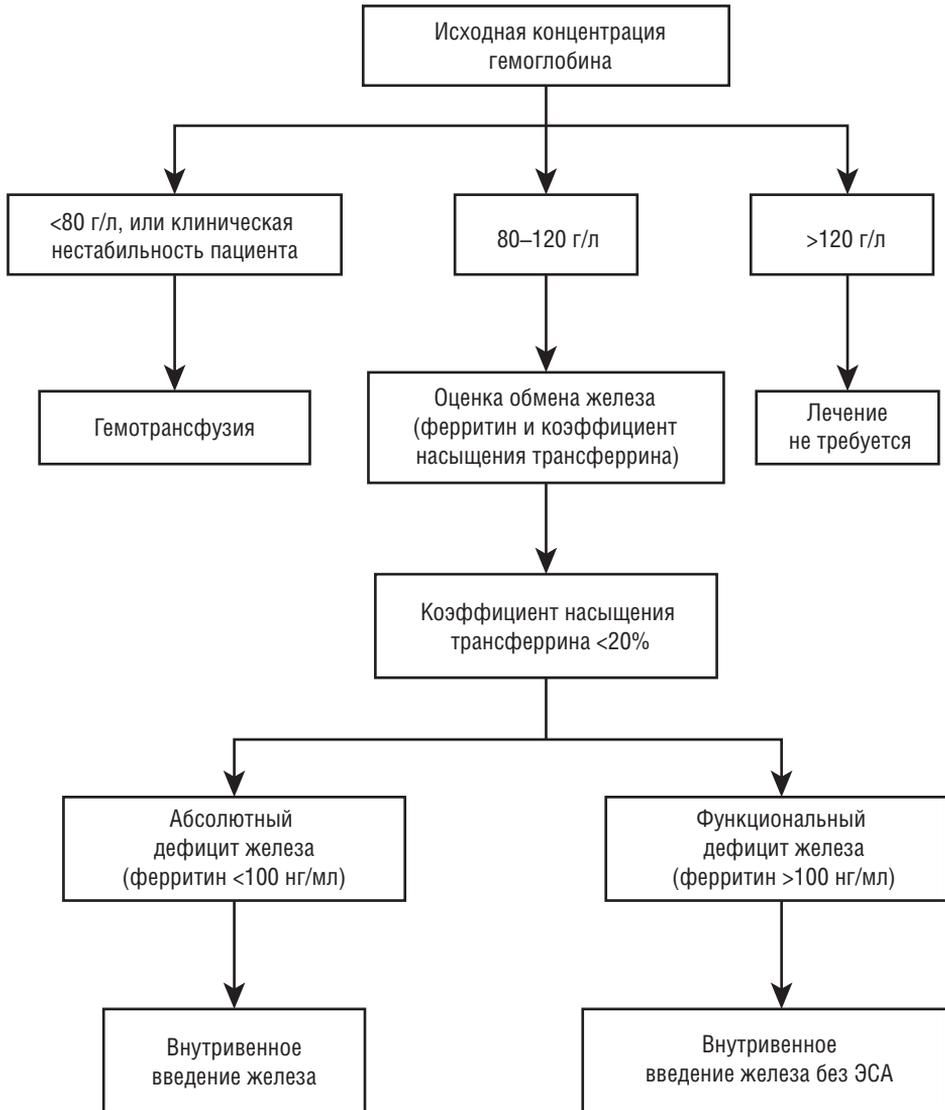
В 2018 г. опубликованы обновленные клинические и практические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по лечению анемии и дефицита железа у больных раком [1]. Констатируется, что внутривенное введение железа до или после введения ЭСА показано больным с анемией, у которых концентрация гемоглобина  $<110$  г/л и есть абсолютный (определяется при концентрации ферритина  $<100$  нг/мл) или функциональный дефицит железа (определяется при концентрации ферритина  $>100$  нг/мл и коэффициенте насыщения трансферрина железом  $<20\%$ ). Определение функционального дефицита железа в настоящее время не до конца понятно, так как до сих пор не установлена максимальная концентрация ферритина. У пациентов с коэффициентом насыщения трансферрина  $<20\%$  и ферритином  $>500$  нг/мл решение о внутривенном использовании железа должно приниматься на основании оценки пользы и вреда у каждого конкретного больного. Лечение должно быть остановлено при повышении концентрации ферритина  $>800$  нг/мл [30]. В руководстве Национальной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) также предполагается использование внутривенно-

го железа при концентрации ферритина  $<800$  нг/мл. Необходимо отметить, что все представленные выше рекомендации сформулированы только для больных, получающих химиотерапию [2]. Причина ограниченного применения железа на фоне проведения химиотерапии обусловлена отсутствием исследований по оценке долгосрочного прогноза. Исключение из этого правила составляют пациенты перед оперативным лечением. У этой группы больных основной целью является не облегчение симптомов, вызванных анемией, а достижение концентрации гемоглобина, которая в дальнейшем минимизирует риск операции. Таким образом, даже анемия легкой степени, например  $\sim 110$  г/л у мужчины, больного раком, требует коррекции вне зависимости от наличия анемического симптомокомплекса. Также перед оперативным вмешательством следует с осторожностью использовать ЭСА из-за повышения риска тромбозов на фоне самой операции. В табл. 4.4 представлены рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по дозировкам препаратов железа для коррекции анемии у больных со злокачественными новообразованиями [5]. Поскольку клинические рекомендации по коррекции анемии при других заболеваниях отсутствуют, данные режимы назначения препаратов железа можно использовать для всех групп АХЗ.

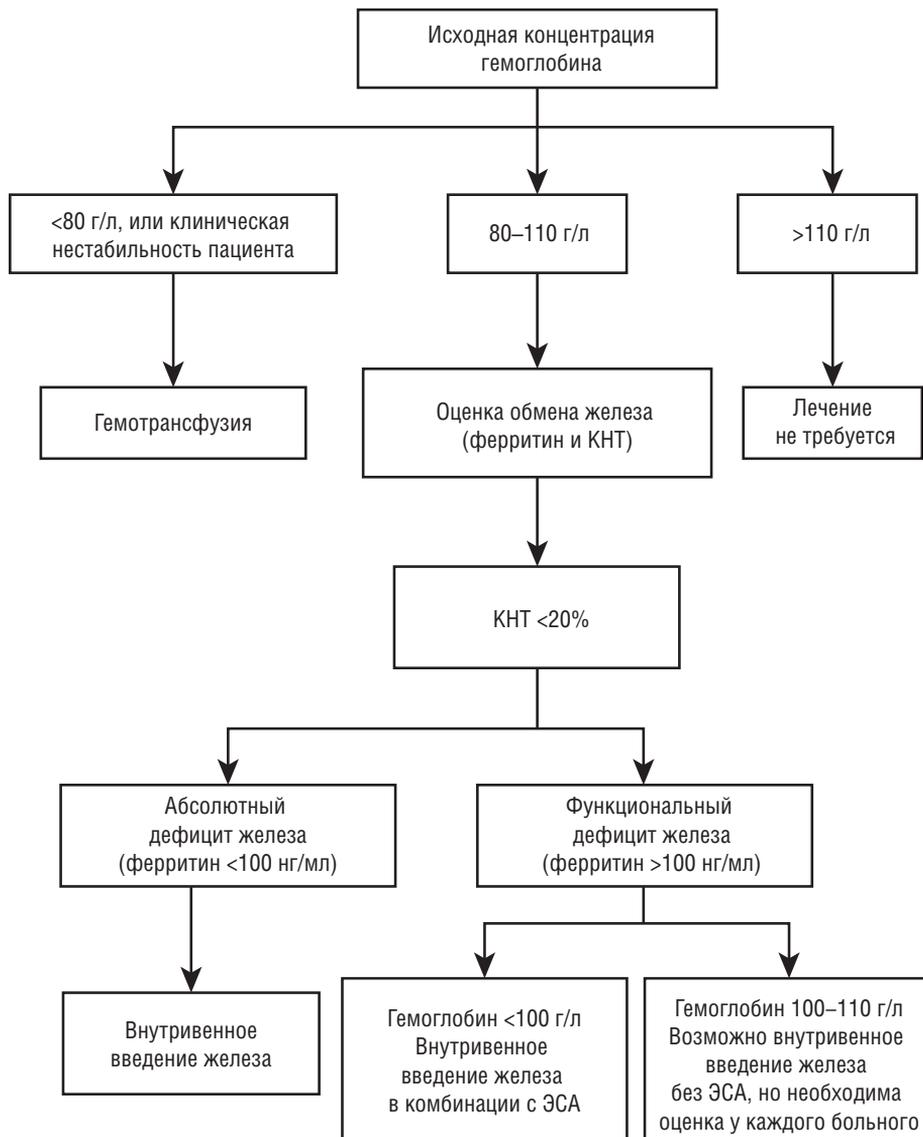
На рис. 4.1 и 4.2 представлены алгоритмы диагностики и лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями перед оперативным вмешательством и перед химиотерапией [5].

**Таблица 4.4.** Одобренные внутривенные препараты железа и их дозировка для коррекции анемии у онкологических больных

Препарат железа	Максимальная разовая дозировка	Минимальное время инфузии	Частота введения
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс	200–500 мг железа	30–210 мин	До достижения 1 г железа
Железа изомальтозат <sup>®</sup>	20 мг/кг массы тела (до 1000 мг)	15 мин	Однократно или до достижения 1–2 г железа
Железа карбоксимальтозат	20 мг/кг массы тела (до 1000 мг)	15 мин	Однократно



**Рис. 4.1.** Алгоритм диагностики и лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями перед оперативным вмешательством



**Рис. 4.2.** Алгоритм диагностики и лечения анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями перед химиотерапией. КНТ — коэффициент насыщения трансферина; ЭСА — эритропоэстимулирующие агенты

## Лечение анемии у больных с хроническими заболеваниями почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) — состояние, сопровождающееся постепенным ухудшением функции почек вследствие уменьшения скорости клубочковой фильтрации. Анемия для этой категории больных имеет большое клиническое значение, так как вызывает ухудшение качества жизни и когнитивных функций, увеличивает частоту госпитализаций и летальных исходов. Прогрессирование анемии приводит к развитию ряда изнуряющих пациента симптомов: к повышенной утомляемости, мышечной слабости, еще больше нарушает функцию почек. Все это в итоге приводит к высокой распространенности артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка и сердечной недостаточности, которые часто являются причиной летальных исходов у больных ХБП.

Наиболее важными причинами развития анемии у больных ХБП являются недостаточный синтез и уменьшение биодоступности эндогенного эритропоэтина. Скорость клубочковой фильтрации — предиктор развития анемии у этой категории больных [21]. Несмотря на ключевое значение эритропоэтина, необходимо отметить, что анемия у больных ХБП имеет мультифакторный патогенез, характерный для АХЗ и описанный нами выше.

### Лечение препаратами железа

Лечение препаратами железа должно быть назначено до терапии ЭСА при выявлении у больного абсолютного дефицита железа. При наличии функционального дефицита железа препараты железа назначаются как до, так и во время терапии ЭСА.

У больных с ХБП в преддиализном периоде, а также у пациентов на перитонеальном диализе, получающих ЭСА, возможна терапия пероральными препаратами железа.

Выбор между пероральными и внутривенными препаратами железа у больных с ХБП, не нуждающихся в диализе, осуществляется на основании тяжести дефицита железа, предыдущего ответа на терапию железом, переносимости препаратов, наличия венозного доступа и необходимости начала терапии ЭСА.

Большинству пациентов на диализе необходимо только внутривенное введение железа. Уровень сывороточного ферритина на фоне терапии препаратами

железа не должен превышать 800 нг/мл, а при достижении концентрации ферритина >500 нг/мл схема терапии должна быть пересмотрена.

Состояния обмена железа у пациентов, получающих железо внутривенно, следует контролировать каждые 1–3 мес. Повышение концентрации сывороточного ферритина >800 нг/мл при отсутствии признаков воспаления (нормальная концентрация С-реактивного белка) свидетельствует о перегрузке железом. Следует избегать внутривенного введения железа при наличии острой инфекции. Дозирование препаратов железа у больных ХБП может осуществляться в соответствии с табл. 4.4.

## Лечение эритропоз-стимулирующими агентами

Лечение ЭСА способствует улучшению качества жизни, уменьшению потребности в гемотрансфузиях. Целевой концентрацией гемоглобина у пациентов с ХБП, получающих терапию ЭСА, следует считать 100–120 г/л. Важно отметить, что указанный целевой диапазон применим только к терапии ЭСА, но не к терапии препаратами железа.

Начальная доза ЭСА определяется исходя из исходной и целевой концентрации гемоглобина, скорости ответа на терапию и сопутствующих клинических обстоятельств. Корректировка дозировки ЭСА

проводится при достижении концентрации гемоглобина <105 г/л и >115 г/л.

В преддиализном периоде предпочтителен подкожный путь введения ЭСА, а у пациентов на диализе — внутривенный. Режим введения ЭСА зависит от тяжести ХБП, условий лечения и класса ЭСА. Пациентам, находящимся на диализе, предпочтительно назначать длительно действующие стимуляторы эритропоза.

Лечение стимуляторами эритропоза ЭСА-зависимых больных ХБП должно продолжаться на фоне острого заболевания, оперативного вмешательства. Ограничением для продолжения терапии ЭСА является наличие явных противопоказаний, таких как артериальная гипертензия. Необходимо проявлять осторожность при назначении ЭСА пациентам, перенесшим инсульт или имеющим злокачественные новообразования, особенно на фоне их активной терапии.

Контролировать концентрацию гемоглобина необходимо каждые 2–4 нед в начале лечения и каждые 1–3 мес на фоне поддерживающей терапии. Пациент считается резистентным к терапии ЭСА, если невозможно достичь целевой концентрации гемоглобина на фоне подкожного введения эпоэтина >300 МЕ/кг/нед или дарбэпоэтина >1,5 мкг/кг/нед. Пациенты, резистентные к терапии ЭСА с нормальной концентрацией железа, должны быть обследованы на наличие других причин анемии. Дозирование ЭСА у больных ХБП может осуществляться в соответствии с табл. 4.3.

## Лечение анемии у больных смешанными заболеваниями соединительной ткани

Достижение ремиссии основного заболевания является основой лечения анемии при системном ревматическом заболевании. В крупном ретроспективном исследовании, выполненном М.К. Doyle и соавт. в 2009 г., изучалось влияние ингибиторов ФНО $\alpha$  на концентрацию гемоглобина у больных ревматоидным артритом. Установлено, что после 22 нед использования комбинации ингибиторов ФНО $\alpha$  и метотрексата у 50% больных начальная концентрация гемоглобина увеличилась на 10 г/л. Лечение только метотрексатом приводило к повышению концентрации гемоглобина за тот же временной промежуток только у 20% больных [20]. С одной стороны, в этом исследовании показано важное значение ФНО $\alpha$  в патогенезе АХЗ у ревматических больных, а с другой — подтвержден тот факт, что у большого числа пациентов сохраняется анемия даже на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Применение антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) у больных ревматоидным артритом также позволяло корригировать анемию [35].

Несмотря на положительные результаты представленных выше исследований, у многих пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями не удается достичь полной ремиссии (ПР), при этом сохраняется и анемия. В настоящее время нет общепринятых рекомендаций по лечению анемии у ревматических больных.

### Гемотрансфузии

Гемотрансфузии эффективно используются для быстрого повышения концентрации гемоглобина у ревматических больных с тяжелой, угрожающей жизни анемией, часто — при неотложных состояниях. Гемотрансфузии могут быть необходимы больным с системными заболеваниями во время операции протезирования сустава. Однако не до конца изучена долгосрочная безопасность применения гемотрансфузий.

## Терапия эритропоэстимулирующими агентами

Доказана эффективность использования ЭСА для коррекции анемии у больных системными воспалительными заболеваниями [47], но частота ответа на их использование существенно варьирует в зависимости от заболевания, его стадии и активности, наличия дефицита железа и других сопутствующих факторов анемии [15, 47]. Терапия ЭСА способствует улучшению качества жизни и уменьшению потребности в гемотрансфузиях [15]. Необходимо помнить, что терапия ЭСА может приводить к развитию дефицита железа вследствие стимуляции эритропоэза, поэтому мониторинг концентрации железа обязателен. Режимы терапии ЭСА у больных смешанными заболеваниями соединительной ткани соответствуют режимам, представленным в табл. 4.3.

## Терапия препаратами железа

Как и при других типах АХЗ, у ревматических больных возможно использование препаратов железа перорально и внутривенно. Однако из-за снижения абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке под влиянием гепцидина и ФНО $\alpha$  использование пероральных препаратов железа у этой группы больных ограничено. Также считается, что пероральная терапия железом может провоцировать обострение основного заболевания. В то же время не выявлено эпизодов обострения ревматического заболевания на фоне терапии внутривенными препаратами железа [16]. Дозирование препаратов железа у больных ревматического профиля может осуществляться в соответствии с табл. 4.4.

## Перспективные направления терапии анемии хронических заболеваний

Новые подходы к коррекции АХЗ основаны на воздействии на ключевые звенья патогенеза: провоспалительные цитокины и ось гепцидин–ферропортин. В 1993 г. впервые было показано, что использование мышиных антител к ИЛ-6 в лечении почечно-клеточного рака положительно воздействовало на концентрацию гемоглобина [10]. В 2007 г. были опубликованы результаты исследования Н. Kawabata и соавт., свидетельствующие, что назначение МКАТ к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба у пациентов с болезнью Кастельмана приводит к быстрому уменьшению сывороточной концентрации гепцидина и увеличению уровня гемоглобина [27]. Аналогичные данные были получены S.N. Song и соавт. в 2010 г. Назначение тоцилизумаба приводило не только к уменьшению концентрации гепцидина, но и к нормализации концентрации гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов [40]. Выявлено положительное влияние тоцилизумаба на концентрацию гемоглобина при лечении больных ревматоидным артритом [41]. Также у пациентов с болезнью Кастельмана и анемией показано положительное влияние на концентрацию гемоглобина назначения химерных антител к ИЛ-6 (силтуксимаб<sup>®</sup>) [45].

Активно исследуются молекулы, действующие на ось гепцидин–ферропортин. Это блокаторы синтеза или активности гепцидина, антитела к гепцидину и ферропортину. Большая часть исследований молекул, влияющих на провоспалительные цитокины и ось гепцидин–ферропортин с целью коррекции анемии, находится на стадии доклинических исследований. В табл. 4.5 представлены основные изучаемые сейчас вещества для коррекции АХЗ.

**Таблица 4.5.** Потенциальные терапевтические методы коррекции анемии хронических заболеваний

Наименование	Лекарство или молекула	Механизм действия
МКАТ к ИЛ-6	Силтуксимаб <sup>®</sup>	Ингибируют ИЛ-6 STAT3 сигнальный путь
МКАТ к рецептору ИЛ-6	Тоцилизумаб	Блокировка рецептора ИЛ-6
Антагонисты гепцидина	L-олигорибонуклеотид (NOX-H94)	Связываясь с гепцидином, предотвращает дегградацию ферропортина
Негативный регулятор секреции гепцидина	TP-0184	Ингибитор ALK-2 (активиноподобный рецептор) — рецептора BMP-1
Антитела к гепцидину	12B9m LY2787106 SPR-080	Связываются с гепцидином
Ингибитор рецептора BMP 1-го типа	LDN-193189	Блокирует путь BMP/SMAD в гепатоцитах и уменьшает экспрессию гена <i>HAMP</i>
МКАТ к ферропортину	LY2928057	Увеличивают активность ферропортина
Регуляторы синтеза GDF-15 (фактора роста и дифференциации 15)	K7174	Повышают уровень GDF-15, который уменьшает синтез гепцидина
Белки, связывающие гепцидин (Антикалин)	PRS-080#22	Связываются с гепцидином
Ингибиторы фактора роста фибробластов 23	NVP-BGJ398	Стимулятор эритропоэза
Ингибиторы фактора, индуцируемого гипоксией	Роксадустат <sup>®</sup> Дапродустат <sup>®</sup> Вададустат <sup>®</sup> Молидустат <sup>®</sup>	Увеличивают синтез эндогенного эритропоэтина
Витамин D	–	Уменьшает транскрипцию гена гепцидина
Гепарин	–	Уменьшает концентрацию гепцидина. Мобилизует высвобождение железа из депо

## Заключение

В последние годы значительно расширились наше знание и понимание механизмов развития АХЗ. Накопывается все больше данных об эффективности коррекции анемии с помощью как известных методов (гемотрансфузии, препараты железа, стимуляторы эритропоэза), так и совершенно новых терапевтических подходов. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных точек начала и окончания терапии и усовершенствования чувствительности и специфичности биомаркеров для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА. Необходимо более точная оценка влияния лечения АХЗ на течение основного заболевания.

### Литература

1. Гордиенко А.В., Сахин В.Т., Крюков Е.В. и др. Значение обмена железа, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина в патогенезе анемии у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. Т. 63, № 3. С. 91–94.
2. Сахин В.Т., Кремнева Н.В., Гордиенко А.В., Рукавицын О.А. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа // Клиническая онкогематология. 2017. Т. 10, № 1. С. 25–28.
3. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия при хронических заболеваниях: ключевые механизмы патогенеза у пациентов со злокачественными новообразованиями и возможные подходы к классификации // Клиническая онкогематология. 2019. Т. 12, № 3. С. 344–350.
4. Стучков Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с.
5. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: Esmo clinical practice guideline // Ann. Oncol. 2018.
6. Athibovonsuk P., Manchana T., Sirisabya N. Prevention of blood transfusion with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131. P. 679–682.
7. Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 1301–1307.

8. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1611–1618.
9. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia // *JAMA.* 2008. Vol. 299. P. 914–924.
10. Blay J.Y., et al. Role of interleukin-6 in paraneoplastic thrombocytosis // *Blood.* 1993. Vol. 82, N 7. P. 2261–2262.
11. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., et al. Recombinant human erythropoiesisstimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 1532–1542.
12. Bohlius J., Weingart O., Trelle S., et al. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin — an updated overview // *Nat Clin Pract Oncol.* 2006. N. 3. P. 152–164.
13. Calabrich A., Katz A. Management of anemia in cancer patients // *Future Oncol.* 2011. N. 7. P. 507–517.
14. Caro J.J., Salas M., Ward A., et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // *Cancer.* 2001. N. 91. P. 2214–2221.
15. Cavill I. et al. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. N. 22. P. 731–737.
16. Cimmino M.A., Parisi M., Querci G., et al. Intravenous iron is effective in treating the anaemia of rheumatoid arthritis and is not associated with flares of synovitis // *Clin. Rheumatol.* 1997. N. 16. P. 215–216.
17. Coussirou J., Debourdeau A., Stancu A., et al. 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. N. 26. P. 3827–3834.
18. Dangsuwan P., Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116. P. 522–525.
19. Docherty A.B., Turgeon A.F., Walsh T.S. Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness // *Transfus Med.* 2018. Vol. 28, N 2. P. 181–189.
20. Doyle M.K., et al. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures — a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials // *Semin. Arthritis Rheum.* 2009. N 39. P. 123–131.
21. Estrella M.M., Astor B.C., Kottgen A., et al. Prevalence of kidney disease in anaemia differs by GFR-estimating method: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–94). *Nephrol. Dial // Transplant.* 2010. N 25. P. 2542–2548.
22. Gafter-Gvili A., Rozen-Zvi B., Vidal L., et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anaemia — Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Acta Oncol.* 2013. N 52. P. 18–29.
23. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // *Br.J.Cancer.* 2010. Vol. 102. P. 301–315.
24. Hedenus M., Birgegard G., Nasman P., et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized multicenter study // *Leukemia.* 2007. N 21. P. 627–632.
25. Hedenus M., Karlsson T., Ludwig H., et al. Intravenous iron alone resolves anemia in patients with functional iron deficiency and lymphoid malignancies undergoing chemotherapy // *Med. Oncol.* 2014. Vol. 31. P. 302.
26. Henke M., Laszig R., Rube C., et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 1255–1260.

27. Kawabata H., Tomosugi N., Kanda J., et al. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease // *Haematologica*. 2007. Vol. 92, N 6. P. 857–858.
28. Kim Y.T., Kim S.W., Yoon B.S., et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 105. P. 199–204.
29. Leyland-Jones B., BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly // *Lancet Oncol.* 2003. N 4. P. 459–460.
30. Ludwig H., Eustatiev R., Kornek G., et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015. Vol. 127. P. 907–919.
31. Murphy M.F., Estcourt L., Goodnough L.T. Blood transfusion strategies in elderly patients // *Lancet Haematol.* 2017. Vol. 4, N 10. e453–e454.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. Version 2.2016. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <http://www.nccn.org>. [Accessed 6 January, 2016].
33. Overgaard J., Hoff C., Sand Hansen H., et al. Randomized study of the importance of novel erythropoiesis stimulating protein (Aranesp) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): the Danish Head and Neck Cancer Group DAHANCA 10 // *Eur J Cancer Suppl.* 2007. N 5. P. 7–7.
34. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., et al. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: A meta-analysis of randomized trials // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 138. P. 179–187.
35. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease // *Semin. Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 38. P. 382–388.
36. Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L., et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *Blood*. 2008. Vol. 111. P. 25–41.
37. Schrijvers D. Management of anemia in cancer patients: transfusions // *Oncologist*. 2011. N 16. P. 12–18.
38. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use // *Ann Oncol.* 2010. N 21. v244–v247.
39. Schrier S.L., Steensma D.P., Loprinzi C.L. Role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in patients with cancer, UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=anemia&x=0&y=0>. [Accessed 6 January, 2016].
40. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H., et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease // *Blood*. 2010. Vol. 116, N 18. P. 3627–3634.
41. Song S.N., Iwashita M., Tomosugi N., et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-alpha inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Res. Ther.* 2013. N 15. R141.
42. Steinmetz T., Tschekne B., Harlin O., et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia // *Ann. Oncol.* 2013. N 24. P. 475–482.
43. Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T., et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis // *CMAJ*. 2009. Vol. 180. E62–E71.
44. Untch M., von Minckwitz G., Konecny G.E., et al. Arbeitsgemeinschaft Gyna — kologische Onkologie PREPARE investigators. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and CMF versus a standard-dosed epirubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without dar-

- bepoetin alfa in primary breast cancer: outcome on prognosis // Ann Oncol. 2011. N 22. P. 1999–2006.*
45. *van Rhee F., et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15, N 9. P. 966–974.*
46. *Verhaeghe L., Bruyneel L., Stragier E., et al. The effectiveness of intravenous iron for iron deficiency anemia in gastrointestinal cancer patients: A retrospective study // Ann. Gastroenterol. 2017. N 30. P. 654–663.*
47. *Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T., et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // Am. J. Med. 2004. Vol. 116 (Suppl. 7A). 50S–57S.*