

Анемія злоякісного захворювання: сучасні можливості лікування (Огляд літератури)

Л.А. Сивак¹, Ю.Ю. Дерпак², Н.В. Горяїнова³, О.В. Кучер², Г.І. Мороз²

¹Національний інститут раку, м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

Анемія є одним із найчастіших ускладнень онкологічних захворювань. Ступінь вираженості анемії залежить від тяжкості хвороби та швидкості її розвитку. В огляді літератури представлені причини і механізми розвитку анемії у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, обговорюється її негативний вплив не тільки на якість життя, а й на ефективність хіміотерапії, обговорюються існуючі клінічні рекомендації з лікування анемії із застосуванням еритропоезистимулюючих препаратів та препаратів заліза.

Особливий акцент зроблено на ефективності застосування сучасних внутрішньовенних препаратів заліза. Наведено короткий огляд даних літератури з проблеми використання внутрішньовенних препаратів заліза в клінічній практиці. В огляд включені переважно дані контрольованих рандомізованих клінічних досліджень, що вважаються найбільш інформативними в доказовій медицині.

Останнім часом з'явилися ефективні та безпечні внутрішньовенні препарати заліза, розроблено шляхи їх введення, дози та формули для розрахунку загального дефіциту заліза в організмі. Отримані дані про важливість анемії, частота якої при пухлинних захворюваннях невідносно зростає.

У багаточисельних рандомізованих дослідженнях, що проходили по відкритому протоколу, продемонстровано значення рівня гемоглобіну (Hb) для якості життя онкологічних хворих, які отримують хіміотерапію. До використання рекомбінантного еритропоетину (рЕПО) в онкологічних хворих з анемією застосовувались трансфузії еритроцитарної маси. Проте гемотрансфузії могли супроводжуватись розвитком ускладнень, передачею трансмісивних інфекцій, посттрансфузійними реакціями, алоїмунізацією та впливом на пухлинний клон з можливістю стимуляції пухлинного росту.

Завдяки створенню нового покоління препаратів заліза для доведеного введення збільшилась безпека застосування парентеральних препаратів заліза.

Ключові слова: анемія злоякісного новоутворення, онкогематологічні захворювання, солідні пухлини, лікування, препарати заліза, парентеральний шлях введення, показання, ефективність.

Anemia in neoplastic disease: current treatment options

L.A. Syvak, Yu.Yu. Derpak, N.V. Goryainova, O.V. Kucher, H.I. Moroz

Anemia is one of the most common complications of cancer. The severity of anemia depends on the severity of the disease and the course of its development. The review of the literature presents the causes and mechanisms of anemia in patients with malignant neoplasms, discussing its negative impact not only on the quality of life, but also on the effectiveness of chemotherapy, existing clinical recommendations for the treatment of anemia with the use of *erythropoiesis-stimulating agents*. The attention is paid to the effectiveness of modern intravenous iron preparations. A brief overview of the literature data on the problem of use of intravenous iron preparations in clinical practice is presented. The review includes mainly the data of controlled randomized clinical studies, which are considered to be most informative in evidence.

Recently, effective and safe intravenous iron preparations have appeared, the ways of their introduction, doses and formulas have been developed to calculate the overall deficit of iron in the organism. The data on the anemia importance, the incidence of which in tumor diseases, increases constantly, were found.

In numerous randomized studies that have taken place over the open protocol, the value of hemoglobin (Hb) level for the quality of life of cancer patients receiving chemotherapy is demonstrated. Before *recombinant* human erythropoietins (rHuEPO) the transfusion of erythrocyte mass was used in cancer patients with anemia. However, hemotransfusion could be accompanied by the development of complications, transmission of transmissible infections, post-transfusion reactions, aloimmunization and the effect on the tumor clone with the possibility of stimulating tumor growth.

The safety of iron parenteral preparations has increased because of the creation of a new generation of iron drugs.

Keywords: anemia of malignant neoplasm, oncohematological diseases, solid tumors, treatment, iron preparations, parenteral administration, indications, efficacy.

Численні дослідження останніх років продемонстрували, що анемія є одним із найчастіших ускладнень онкологічних захворювань [2–8, 11–17]. За даними одного з найбільш комплексного реєстраційного дослідження ECAS (European Cancer Anemia Survey), в якому проана-

лізовано дані шестимісячного спостереження в країнах Євросоюзу 15 тис. хворих з різними злоякісними новоутвореннями, анемія спостерігалась у 39,3% пацієнтів [42].

Частота розвитку анемії залежить від типу пухлини та стадії пухлинного процесу [37]. Вираженість анемії

змінюється залежно від розповсюдженості пухлинного процесу, тактики лікування та віку пацієнта. В онкологічних хворих анемія має складне походження та може бути обумовлена низкою причин:

- дефіцит заліза (хронічні крововтрати),
- недостатнє надходження заліза у зв'язку з порушенням харчування, що пов'язано з відсутністю апетиту чи наявністю нудоти/блювання,
- зниженням всмоктування заліза при анемії хронічних захворювань,
- пригніченням еритропоезу (інфільтрація кісткового мозку пухлинними клітинами, пригнічення еритропоезу цілою низкою цитокінів),
- гемоліз [38, 48, 54, 57].

Спільним у патогенезі багатьох онкологічних та онкогематологічних захворювань є наявність анемічного синдрому, механізми розвитку якого можуть значно відрізнятись [21, 23–28, 34–39, 44, 45]. Успішна корекція анемії супроводжується покращенням результатів лікування основного захворювання [10, 39, 44].

Лікарям багатьох спеціальностей відомо, що сьогодні застосовують комплексний підхід до лікування анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці [3, 7, 8, 16]. Згідно із сучасним протоколом, в усьому світі погоджено поєднане застосування гемотрансфузій, стимуляторів еритропоезу та внутрішньовенних препаратів заліза [7, 9, 23, 33, 37, 40–42, 46, 53–56]. Фахівці часто недостатньо інформовані про ті численні стани, за яких можливо успішне застосування внутрішньовенних препаратів заліза [3, 16]. Останнє десятиріччя відомо розширенням спектра захворювань, за яких вони використовуються [19–23]. Нове покоління внутрішньовенних препаратів заліза продемонстрували високу терапевтичну ефективність при низькій токсичності та мінімальній кількості побічних дій [1, 4, 10, 13, 18, 21].

Крім вже відомих показань до призначення, внутрішньовенні препарати заліза успішно застосовуються як в монотерапії, так і в поєднанні з препаратами рекомбінантного еритропоетину [2, 7, 13, 15–18, 22, 23]. Відомо, що захворюваність на онкологічні та онкогематологічні захворювання у світі і в Україні зокрема має неухильну тенденцію до зростання [1, 18–20, 27, 30–32, 49, 58].

Авторами проведено систематизацію та узагальнення сучасних даних щодо особливостей використання парентеральних препаратів заліза, еритропоетину та гемотрансфузій для корекції анемічного синдрому в онкологічній та онкогематологічній практиці, а також аналіз новітніх наукових досягнень з даного питання та висвітлення перспектив.

Проведено пошук інформації у сучасних електронних і друкованих джерелах, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення. Результати досліджень знаходили в базах даних за останні десятиріччя за ключовими словами, що мають відношення до анемії злоякісного захворювання незалежно від їх дизайну.

Під час проведення аналізу літератури застосовували такі методи: інформаційно-аналітичний, бібліосемантичний, системного підходу, структурно-логічного аналізу і порівняльного контент-аналізу.

Відомо, що анемічний синдром є одним із найчастіших ускладнень при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях [10, 29, 42, 44, 45, 48, 54, 55]. Він виникає як внаслідок пухлинного процесу, так і за цитостатичної терапії, що використовується для лікування зазначених вище захворювань, а також за наявності гемолізу, спленомегалії, геморагічного синдрому, гемодилуції, неефективного еритропоезу, порушення каскаду регулювання обміну заліза в організмі, важливою ланкою якого прийнято вважати білок гепсидин, і супроводжується зниженням рівня гемоглобіну (<120 г/л [15, 37, 44, 45, 50–57].

Такий вид анемії при онкологічних та онкогематологічних захворюваннях називається анемія злоякісного новоутворення (АЗН) та згідно з Міжнародної класифікації хвороб (МКХ, International Classification of Diseases – ISD) має шифр D63.0.

АЗН може виникати внаслідок різних причин, найбільш вагомими серед них є:

- зниження кількості еритроїдних клітин-попередниць ендотеліальних клітин-попередниць (ЕКП) у кістковому мозку (КМ);
- зниження їх чутливості до проліферативних сигналів;
- наявність неопластичного процесу та інфекцій, аутоімунного гемолізу, функціонального дефіциту заліза.

Вважають, що вагомою ланкою в патогенезі АЗН є відсутність компенсаторного збільшення швидкості продукції еритроцитів, а також негативний вплив на кістковий мозок хіміотерапії та її інтенсивності [8, 30–33, 48, 54].

АЗН є з одним із проявів і водночас ускладненням онкологічних захворювань [2, 10, 21, 23, 28, 33, 37, 42, 52]. Частота її виявлення різна, залежить від діагнозу та стадії захворювання. Частота та ступінь важкості АЗН залежать від типу пухлинного процесу, стадії та тривалості захворювання, характеру терапії. До факторів, що спричинюють розвитку АЗН, належать також початковий рівень гемоглобіну, жіноча стать, рефрактерність захворювання до спеціальної терапії [10, 44, 47, 48, 54, 55].

Анемію нерідко виявляють вже на початку злоякісного захворювання. Так, при лімфомах на момент встановлення діагнозу анемію виявляють у 40% хворих, а при проведенні хіміотерапії – у 70–74%. Множинна мієлома в 73% випадків маніфестує анемічним синдромом, при цьому у 44% хворих спостерігається виражена анемія. Згідно з результатами багатоцентрового дослідження, серед 3010 хворих з гематологічними пухлинами та 11 453 хворих із солідними пухлинами при первинній діагностиці у 48% та 28% хворих відповідно діагностували анемію. У процесі проведення специфічного лікування вказані показники збільшувались до 72% та 66% відповідно [23–25, 34–39, 42, 44, 45, 52].

Частота анемії може збільшуватись у ході проведення хіміотерапевтичного (ХТ) чи променевого лікування. Так, при лімфопроліферативних захворюваннях, лімфомі Ходжкіна, при первинному огляді анемію виявляли у 22% хворих, її частота збільшувалась у процесі лікування хіміотерапевтичними препаратами до 54,5%; при неходжкінських лімфомах – з 34,9% до 73,7%; при хронічному лімфолейкозі – з 30,1% до 72,9%; при множинній мієломі – з 56% до 77,4%; при гострих мієлоїдних та лімфоїдних лейкозах, мієлоиди-

спластичному синдромі на момент встановлення діагнозу анемію виявляли у 60–98 %; при первинному мієлофіброзі – до 38 % (з рівнем гемоглобіну <100 г/л).

Для хворих на хронічний мієлолейкоз та есенціальну тромбоцитемію анемія на ранніх стадіях захворювання не характерна, проте частота її може суттєво зростати на тлі лікування та у разі прогресії захворювання:

- при хронічному мієлолейкозі на тлі терапії інгібіторами тирозинкінази, в результаті токсичного впливу препарату на гемопоєз анемія спостерігається у 68–93% пацієнтів;
- у хворих на есенціальну тромбоцитемію у фазі бластного кризу анемія спостерігається у 74% [27, 28, 48, 54].

Анемія при пухлинних захворюваннях системи крові розвивається внаслідок чисельних патогенетичних процесів, з яких у більшості випадків вона викликана вираженою пухлинною інфільтрацією кісткового мозку з витісненням нормального гемопоєзу, пригніченням еритропоєзу прозапальними цитокінами – фактор некрозу пухлин- α (ФНО- α), інтерлейкін-1, інтерферон- γ тощо, зниженням секреції ендogenous еритропоєтину та супресією чутливості рецепторів еритропоєтину, дизеритропоєзом, гемолізом, порушенням обміну заліза – в основі якого лежить підвищення продукції гепсидину, феритину та трансферину, геморагічним синдромом [2, 21, 56, 57].

Основними механізмами розвитку анемії, що індукована хіміотерапією, є безпосередній вплив цитостатичних препаратів на кістковий мозок (КМ) та порушення функції нирок [19–23, 33, 37]. Відомо, що пусковий механізм розвитку анемії індукується практично всіма цитостатичними препаратами. Багато цитостатичних препаратів, що використовуються для лікування онкологічних хворих, пригнічують проліферацію ендотеліальних клітин-попередниць (ЕКП) у КМ [10, 23, 27, 48, 54].

Ключовим механізмом анемії злоякісних новоутворень є неадекватна реакція еритропоєтину на ступінь анемії, що проявляється зменшенням його продукції та зниженням чутливості еритроїдних клітин-попередниць до еритропоєтину [7, 14, 26, 40, 41]. Низький рівень еритропоєтину в сироватці крові постійно виявляють у пацієнтів із солідними пухлинами. Втрата взаємозалежності між рівнями еритропоєтину в сироватці крові та вмістом гемоглобіну свідчить про відсутність нормального механізму негативного зворотного зв'язку, що стимулює продукцію еритропоєтину [7, 23, 38].

Проте з'явилися роботи, що свідчать про те що у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та важким ступенем анемії до початку терапії рівень еритропоєтину в сироватці крові перевищує показники у пацієнтів з нормальним рівнем гемоглобіну, тоді як після корекції рівня гемоглобіну концентрація рівня еритропоєтину в сироватці крові достовірно знижується [44, 54, 55].

Одним з важливих прогностичних факторів при пухлинних захворюваннях є рівень гемоглобіну [2, 9, 15, 21, 37]. Отримані дані, що свідчать про вагому різницю в загальній виживаності, досягненні локального контролю та контролю над віддаленими результатами у хворих зі зниженим рівнем гемоглобіну [23, 37, 42, 44].

Загальним висновком для всіх цих досліджень є те, що критичним фактором у досягненні протипухлин-

ного контролю є не початковий рівень гемоглобіну, а той рівень, що досягається чи підтримується в період проведення терапії. Оскільки саме в зв'язку з розвитком гіпоксії анемія впливає на ріст пухлини та її метастазування. Гіпоксія здатна індукувати зміну всередині пухлинної клітини з експресією ендотеліального фактора росту, який стимулює ангиогенез та збільшує таким чином потенціал для росту пухлини та її метастазування [37, 42, 44, 54, 55].

Симптоми прояву анемії різноманітні, що обумовлено розвитком гіпоксії в органах і тканинах з наступним порушенням їх функцій. Ступінь вираженості цих симптомів залежить від важкості анемії, швидкості її виникнення, компенсаторних механізмів, основного захворювання та супутньої патології, функції серцево-судинної та дихальної систем, а також фізичного стану пацієнта [27, 48, 54]. Клінічні прояви анемічного синдрому залежать не тільки від рівня гемоглобіну, а і швидкості його зниження [15, 21, 44, 55].

Анемія повільно розвивається у пацієнтів молодого віку і довго не проявляється, аж до значного чи швидкого зниження рівня гемоглобіну. Водночас пацієнти літнього віку, які мають супутню патологію з боку серця, гірше переносять навіть незначне, але швидке зниження рівня гемоглобіну [48, 54]. Одним із найчастіших симптомів анемії є швидка втомлюваність (слабкість), що значно знижує якість життя хворих. Цей симптом зустрічається у 75% онкологічних хворих [23, 42–45]. Нерідко помірна анемія є причиною незадовільної якості життя хворих, проявом її є швидка втомлюваність, дратливість, порушення сну, пригніченим настроєм, зниженням працездатності та переносимості фізичних навантажень, відзначають порушення концентрації уваги та інше [37, 50–52, 54, 55].

Якщо розглядати проблему в історичному аспекті, то до 80-х років минулого сторіччя основним методом лікування анемії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями була трансфузійна терапія із застосуванням еритроцитарної маси [10, 46, 54–56]. Відомо, що застосування трансфузійних засобів поєднано з низкою негативних факторів, про наявність яких необхідно пам'ятати. Після проведення гемотрансфузійної терапії можуть розвинути посттрансфузійні реакції та ускладнення, вірогідність яких збільшується паралельно зі збільшенням кількості трансфузій [56, 57].

Частота виникаючих ускладнень, ризик НЛІ-імунізації, зміни епідеміологічної ситуації та усвідомлення високого ризику інфікування хворих, насамперед ВІЛ, вірусами гепатитів (HCV, HBV, HIV), цито-мегааловірусом, NYLV-1 тощо призвели до певної впорядкованості показань до трансфузій. Трансфузії еритроцитарної маси можуть підсилити пригнічення продукції ендogenous еритропоєтину, що призводить до ще більшого пригнічення еритропоєзу та до посилення залежності від трансфузій донорських еритроцитів. Саме тому для компенсації ризику, що пов'язаний із замісними трансфузіями донорських еритроцитів, трансфузійна «межа» (рівень гемоглобіну, за якого проводять замісні трансфузії) по можливості знижується. При такому підході анемія лишається майже без лікування у багатьох хворих [46, 48, 54].

Показаннями до трансфузії еритроцитів у хворих з онкологічними захворюваннями є:

- зниження рівня гемоглобіну (< 70 г/л), еритроцитів ($< 2,5 \times 10^{12}$ /л) та гематокриту ($< 0,25$ л/л). Підвищення рівня гемоглобіну до $80-90$ г/л достатньо для купірування клінічно значущих проявів анемії (задишка і тахікардія) та усунення гіпоксії тканин [55].

З метою обґрунтованого ухвалення рішення про доцільність застосування стимуляторів еритропоєзу необхідно визначити прогностичні фактори, що впливають на ефективність лікування. Раніше значну увагу приділяли початковій (базальній) концентрації рекомбінантного еритропоєтину у сироватці крові. Застосування цього критерію базувалося на тому, що хворі з анемією, у яких спостерігається дефіцит ендогенного еритропоєтину, мусять реагувати на рекомбінантний еритропоєтин краще, ніж пацієнти з анемією, але адекватною продукцією еритропоєтину. Це положення не було доведено всіма дослідниками і тому не є універсальним методом прогнозу на терапію рекомбінантним еритропоєтином [7, 14, 26, 38, 40, 41, 44, 55].

Як і багато інших препаратів, рекомбінований еритропоєтин має і побічні ефекти. Але більшість з них пов'язана не з дією препарату, а з безпідставно швидким приростом гемоглобіну чи його високим цільовим рівнем, що пов'язано із загрозою тромбоемболічних ускладнень. Тому необхідно ретельно контролювати рівень гемоглобіну, і, якщо за перші 2 тиж терапії приріст гемоглобіну > 10 г/л або перебільшив рівень 110 г/л, то доза рекомбінантного еритропоєтину має бути зменшена.

Ризик тромбоемболічних ускладнень підвищений у хворих з уперше встановленим активним пухлинним процесом, тому їх лікування слід почати зі специфічної терапії, досягти редукції пухлинної маси, а в подальшому, зважаючи на рівень гемоглобіну, вирішити питання про призначення рекомбінантного еритропоєтину. Пацієнтам, які отримують рекомбінований еритропоєтин, необхідно періодично вимірювати артеріальний тиск, бо існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії, а також контролювати кількість тромбоцитів, позаяк можливі випадки розвитку тромбоцитозу. Іноді виникає головний біль та алергічні реакції, але ці ускладнення зустрічаються нечасто та легко усуваються.

Використання внутрішньовенних препаратів заліза в комбінації з препаратами рекомбінованого еритропо-

єтину сьогодні є реальною альтернативою призначення гемотрансфузій еритроцитів. Розрахунки свідчать про те, що ін'єкційні препарати заліза, за умови їх правильного призначення, мають високу клінічну ефективність, сприяють швидкому одужанню хворих, скорочують термін лікування та перебування хворих у стаціонарах, знижують вартість лікування [9, 16, 23, 29, 42, 44, 53].

Враховуючи кінетичні (лабільні, стабільні) чи термодинамічні форми (слабкі, сильні) умовно препарати заліза для парентерального застосування поділяють на чотири види. Вони розрізняються за стабільністю комплексів, молекулярній масі, токсичності, гістотоксичності, фармакокінетиці та наявності побічних (небажаних) явищ [3].

З накопиченням нових даних про фундаментальну роль гепсидину в регуляції метаболізму заліза в клінічній практиці почалась нова ера застосування внутрішньовенних препаратів заліза останнього покоління. Гепсидин є негативним регулятором гомеостазу заліза (підвищення рівня заліза в сироватці крові збільшує концентрацію гепсидину, що «вимикає» механізм всмоктування та транспорту заліза в організмі). Гепсидин є білком гострої фази запалення, тобто при запальних процесах його концентрація збільшується в сотні разів. При запальному процесі чи високій активності пухлини рівень гепсидину в крові значно підвищується та блокує всмоктування заліза, призводячи до його функціонального дефіциту в організмі [56, 57].

Успішно подолати проблему функціонального дефіциту заліза в організмі допомагають препарати заліза для внутрішньовенного введення останнього покоління [16, 29, 55]. Внутрішньовенні препарати заліза рекомендують у багатьох випадках анемічного синдрому в онкології та онкогематології [9, 16, 29, 53].

ВИСНОВКИ

Сучасні рекомендації з лікування вторинного анемічного синдрому в онкологічних та онкогематологічних хворих пропонують на фоні лікування основного захворювання застосовувати препарати еритропоєтину, внутрішньовенні інфузії препаратів заліза останнього покоління та гемотрансфузії.

Безпека застосування парентеральних препаратів заліза значно збільшилась завдяки створенню нового покоління препаратів заліза для доведеного введення.

Відомості про авторів

Сивак Любов Андріївна – д-р мед. наук, проф., керівник, науково-дослідне відділення хіміотерапії солідних пухлин, Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ; тел.: (067) 710-25-11. *E-mail: lasyvak@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2261-6482

Дерпак Юрій Юрійович – д-р мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5945-8775

Горяїнова Надія Валеріївна – д-р мед. наук, ст. наук. співробітниця, в.о. директора, ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*
ORCID: 0000-0003-2123-4140

Кучер Олена Володимирівна – д-р мед. наук, проф., кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1149-546X

Мороз Галина Іванівна – канд. мед. наук, доцент, кафедра гематології і трансфузіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*
ORCID: 0000-0003-4165-0176

Information about the authors

Syvak Lubov A. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Research Unit of Chemotherapy of Solid Tumors, National Cancer Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 710-25-11. *E-mail: lasyvak@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-2261-6482

Derpak Yuriy Yu. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 189-93-54. *E-mail: urijderpak@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5945-8775

Goryainova Nadiya V. – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 467-06-14. *E-mail: igt@amnu.gov.ua*

ORCID: 0000-0003-2123-4140

Kucher Olena V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 866-13-37. *E-mail: olena.kucher@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1149-546X

Moroz Halyna I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Shupik National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 937-28-93. *E-mail: mormich@i.ua*

ORCID 0000-0003-4165-0176

ПОСИЛАННЯ

- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. USA, Atlanta: GA; 2010, p. 66-71.
- Andriiaka A. Anemia of a malignant neoplasm: a problem of modern medical clinic. In: Conference proceeding IV International Scientific and Practical Conference Modern information technologies and their implementation in the process of social and technical project management. 2020 Febr 17-18; Boston. Boston SH SCW "New Route"; 2020, p. 40-44.
- Andriiaka A. Current state and prospects of use of parenteral iron preparations in clinical practice. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2016;2(2):217-26.
- Andriiaka A. Mechanisms of anemia formation in colorectal cancer, its clinical and laboratory characteristics. *SWorld J (Bulgaria)*. 2021;8(3):59-65. doi: 10.30888/2663-5712.2021-08-03-087.
- Andriiaka AO. Optimization diagnosis of secondary metabolic disorders and treatment tactics in patients with anemia in neoplastic disease in colorectal cancer. *Ukr J Med Biol Sport.* 2021;6(5):141-50. doi: 10.26693/jmbs06.05.141.
- Andriiaka A. Results of the Study of the Plasma Level of Free Heparin in Patients with Colorectal Cancer, the Course of Which was Complicated by Anemia of Malignant Neoplasm. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2021;2(7):158-67. doi: 10.34883/Pl.2021.7.2.004.
- Andriiaka A, Vidyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncologic patients with anemic syndrome. In: Scientific basis of modern medicine: collective monograph. International Science Group. Boston: Primedia eLaunch; 2020. 232 p. doi: 10.46299/isg.2020.MONO.MED.I.
- Andriiaka A, Vidyborets S. Pathophysiological mechanisms of the formation of methabolic disorders in anemia of malignant neoplasms. In: International Science Group Medical theory: collective monograph.. Boston: Primedia eLaunch; 2020. 84 p. doi: 10.46299/isg.2020.MONO.MED.II.
- Australian Government. Australian Public Assessment Report for Ferric carboxymaltose. Australia: TGA Health Safety Regulation; 2011. 100 p. <https://www.tga.gov.au>.
- Borisenko E, Gartovskaja I, Gaidukova S, Vidyborets S. Mechanisms of anemia formation in oncohaematological diseases, its clinical and laboratory characteristics. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2015;2(2):48-53.
- Borysenko DO. Results of the study of the plasma level of middle mass molecules of patients with malignant neoplasm anemia with genitourinary organs cancer. *Kyiv: MGBP Gordon.* 2021;41:61-8. doi: 10.33741/0435-1991.41.05.
- Borysenko DO. Study results of the 2,3-diphosphoglycerate content in erythrocytes of patients with malignant neoplasm anemia with genitourinary organs cancer. *Ukr J Med, Biol Sport.* 2021;6(5):151-7. doi: 10.26693/jmbs06.05.151.
- Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vidyborets SV. Correction of the emetic syndrome in case of the chemotherapy. In: Conference proceeding World scientific and technical trends. 2022 Oct 10; Karlsruhe. Karlsruhe: ProConferenceOrg; 2022, p. 29-34. doi: 10.30888/2709-1783.2022-22-01-004.
- Borysenko DO, Maikut-Zabrodskaya IM, Melnyk UI, Vidyborets SV. Erythropoietin at indicators survival rate of oncogematologic an oncologic patients with anemic syndrome. *Modern Eng Innov Technol.* 2022;23(1):68-76. doi: 10.30890/2567-5273.2022-23-01-011.
- Borysenko D, Vidyborets S. The morphometric analysis of the erythrocytes in patients with iron deficiency anemia and anemia of malignant growth. *Family Med.* 2020;1-2(87-88):71-3.
- Borysenko D, Maikut-Zabrodskaya I, Melnyk U, Chepurna A, Vidyborets S. The use of parenteral licks in clinical practice: a new look at an old problem (an analytical look at literature). *Southukr Med Sci J.* 2022;32:4-9.
- Borysenko DA, Vidyborets SV. The contents of glucose in erythrocytes of patients with anemia of malignant neoplasm in urothelial cancer of the urinary bladder. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2020;6(3):319-23. doi: 10.34883/Pl.2020.6.3.017.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol.* 2012;30(2):195-200. doi: 10.1007/s00345-012-0824-2.
- Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012(45):152-6. doi: 10.1093/jncimonographs/igs035.
- Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2004;15(6):979-86. doi: 10.1093/annonc/mdh235.
- Chepurna AV, Vidyborets SV. Intoxication by iron preparations. In: Conference proceeding World scientific and technical trends. 2022 Oct 10; Karlsruhe. Karlsruhe: ProConferenceOrg; 2022, p. 35-41. doi: 10.30888/2709-1783.2022-22-01-004.
- Chernov V, Ptushkin V. Anemia in cancer patients: current treatment options (review). *Onkogematol.* 2013;2:77-82.
- Gaidukova SM, Syvak LA. Prognostic importance of anemia in non-Hodgkin's lymphomas from peripheral B-cells. *Hematol. Transfusiol. Eastern Eur.* 2019;1(5):34-7.
- Gaidukova SM, Vidyborets SV, Popowych Yu. Epidemiology, pathogenesis, molecular characteristics, classification and prognosis of the diffuse large B-cell lymphoma. *Family Med.* 2018;5(79):36-40.
- Borisenko D, Maikut-Zabrodskaya I, Melnyk U, Vidyborets S. Erythropoietin and indicators survival rate of oncohematologic and oncologic patients with anaemic syndrome. *Mod Engineering Innov Technol.* 2022;1(23-01):68-76. doi: 10.30890/2567-5273.2022-23-01-011.
- Greer JP, Arber DA, Glader B, editors. *Wintrobe's clinical hematology 13th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 2278 p.
- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4996-5010. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2201.
- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chopey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):269-77. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.013.
- Fedorenko Z, Gulak I, Gorokh E, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. New approaches to the evaluation of cancer care to the population. *Clin Oncol.* 2015;3(19):3-6.
- Fedorenko Z, Gulak I, Michailovich Y, Ryzov A, Sumkina E, Koutsenko L. Evaluation of cancer care to the population with the use of data of National Cancer Registry of Ukraine. *Clin Oncol.* 2015;3(19):7-12.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53. doi: 10.1002/ijc.31937.
- Ivanov D, Dombrowski Ya. Intravenous iron drugs usage in the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney diseases. *Kidneys.* 2016;3(17):9-14.
- Kostyukova NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vidyborets SV. Clinical and genetic aspects of the refractory forms of multiple myeloma. *Family Med.* 2019;1(81):41-5.

35. Kostyko NI, Rossokha ZI, Gorovenko NG, Vydobrets SV. Modern preconditions for the Prevention and treatment of refractory forms of Multiple Myeloma Development. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2019;3(5):281-9.
36. Kostukova NI, Fishchuk LY, Rossokha ZI, Medvedieva NI, Andrieva SV, Blochinskaia SV, et al. CYP2C19*2 Gene Variant (G681A, Rs 4244285) As a prognostic Marker for the Clinical Course of Multiple Myeloma. Experimental Oncol. 2021;43(4):336-40. doi: 10/32471/exponcology.2312-8852.vol.43-no-4.16924.
37. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116(7A):11-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
38. Kozarezova T, Klimkovich N. Modern approaches to correction of anemia in oncohematology at children; erythropoietin-alpha. Ukr J Hematol Transfusiol. 2009;2(9):5-7.
39. Kryachok I, Titorenko I, Stepanishyna I. Correction of anemia syndrome in patients with malignant lymphomas. Clin Oncol. 2013;4(12):78-82.
40. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003;4(8):459-60. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01163-x.
41. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of pouting alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001;19(11):2865-74. doi: 10.1200/JCO.2001.19.11.2865.
42. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birge rd G, Bokemeyer C, Gasc n P, Kosmidis P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004;40(15):2293-306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
43. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):106-19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
44. Moiseyev SV. Anaemia in oncology diseases. Oncol. 2012;1:77-82.
45. Morrow TJ, Volpe S, Gupta S, Tannous RE, Fridman M. Anemia of cancer in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. South Med J. 2002;95(8):889-96.
46. Ragimov AA, editor. Transfusiology: national guide. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2012. 1184 p.
47. Rukavitsyn OA, editor. Anemii. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2016. 57 p.
48. Rukavtzin OA, editor. Haematology: national guide. Moscow: Publishing group GEOTAR-Media; 2015. 776 p.
49. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics 2021. CA. Cancer J Clin. 2021;71:7-33. doi: 10.3322/caas.21654.
50. Syvak L, Gaidukova S, Kucher E, Vydobrets S. Prognostic importance of HLA-DR-antigene expression in non-hodgkin's lymphomas from peripheral B-cells. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2018;(3)4:358-61.
51. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(5):116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
52. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia [Internet]. StarPearls. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>.
53. Venofer: Iron Sucrose Injection, USP 5 mL Single Dose Vials, 20 mg Elemental Iron/mL Hematinic: monograf. New York: American regent, Inc. 2019. 118 p.
54. Volkova MA. Clinical oncohematology. A manual for the physician: 2nd edition. Moscow: Meditsina Publishers; 2007. 1120 p.
55. Vydobrets SV, Andriyaka AA. Modern strategy to management of anemia in patients with hematologic and solid tumors. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2016;2(3):388-96.
56. Vydobrets SV, Gaidukova SN. Post-transfusion reactions and complications. Hematol. Transfusiol. Eastern Eur. 2017;1:67-81.
57. Vydobrets SV. Metabolizm zaliza I zalizodefizitni stany: monograph. Boston: Published by Primedia eLaunch; 2022. 267 p. doi: 10.46299/979-8-88831-932-1.
58. Yildirim-Kahrıman S. Non-intrinsic cancer risk factors. Exp Oncol. 2021;43(4):290-7. doi: 10.32471/exponcology.2312-8852.vol-43-no-4.16804.

Стаття надійшла до редакції 09.01.2023. – Дата першого рішення 16.01.2023. – Стаття подана до друку 21.02.2023