

УДК 61.616-006

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Кузьменко Е.В.

*Государственное Учреждение «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
НАМН Украины», Харьков, Украина
E-mail: kuzmenko@meta.ua*

Изложено современное состояние проблемы развития анемии хронического заболевания у онкологических больных. Обсуждаются механизмы и роль провосполительных цитокинов в развитии анемий. Рассматриваются различные подходы к диагностике анемии хронического заболевания у онкологических больных.

Ключевые слова: анемия, цитокины, онкология.

Созданный в 2000 году в США Национальный комитет действия по анемии (НААС) определяет ее, как проблему здравоохранения, которая требует всеобщего внимания и действий [1, 2]. По данным ВОЗ, до 20 % населения Земли страдают развитием различных форм анемий [3]. Анемии, сопровождающие опухолевые заболевания, получили название «анемии хронического заболевания» (АХЗ). Данная патология, по мнению ряда авторов [4, 5] особенно широко распространена среди пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, такими как множественная миелома и лимфома. У пациентов с солидными опухолями самая высокая частота встречаемости анемий наблюдалась у таковых с раком лёгких и раком женских репродуктивных органов, и с опухолями желудочно-кишечного тракта [3]. Приблизительно у 40 % больных отмечают анемию при установлении диагноза. Частота АХЗ возрастает при проведении лучевой терапии, а у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, этот показатель достигает 90% [6]. Значительное увеличение доз в большинстве случаев невозможно из-за развития побочных реакций, обусловленных повреждением нормальных органов и тканей. Близкая сопряженность лечебного и токсического эффектов является особенностью терапии злокачественных опухолей. Наиболее частыми и выраженными в структуре осложнений терапии злокачественных опухолей являются проявления гематологической токсичности, в частности развитие анемии хронического заболевания. АХЗ тяжелой степени увеличивает склонность больных к инфекциям, которые могут привести к летальному исходу у потенциально излечимого больного, нарушает ритмичность введения цитостатиков и тем самым снижает эффективность противоопухолевой терапии и качество жизни больных. Поиск возможностей прогнозирования, а также профилактики АХЗ при противоопухолевой терапии злокачественных опухолей является актуальным, но недостаточно изученным

вопросом онкологии. Большое количество научных работ и клинических исследований посвящено противоопухолевой терапии онкологических больных, где доказана зависимость эффективности лучевой и полиохимиотерапии (ПХТ) от концентрации гемоглобина, значительное количество осложнений в послеоперационном периоде при выраженной анемии. Доказана связь снижения эффективности терапии и продолжительности жизни онкологических больных в зависимости от тяжести анемического синдрома. Выявлено прямое влияние концентрации гемоглобина на параметры качества жизни пациентов. Анемия является важной причиной связанной с раком слабости, существенно ухудшающей качество жизни пациентов. Утомляемость у онкологических больных развивается чаще у пациентов с анемией нежели у пациентов без анемии. Выявлены достоверные корреляционные связи уровня гемоглобина с показателями качества жизни, утомляемостью, с физическим функционированием. Кроме того, у больных с анемией отмечают снижение эффективности противоопухолевого лечения, связанное, возможно, с развитием радио- и химиорезистентности.

До настоящего времени не определены параметры, характеризующие анемии и рекомендации по коррекции анемического синдрома в данной группе, с учетом возможных особенностей влияния онкологического процесса и лечебных мероприятий на развитие анемии.

Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов. АХЗ является общим гематологическим осложнением у онкологических больных. Частота встречаемости анемий при проведении химиотерапевтического лечения зависит от применяемого препарата.

Анемия 1 – 2 стадий наиболее часто развивалась при лечении: доцетакселом – при немелкоклеточном раке легкого; политакселом, винорелбином, политоксел в сочетании с доксорубицином – при раке грудной железы.

Анемия 3 – 4 стадий наиболее часто развивалась при лечении: топотакселом, цисплатиной в сочетании с этопозидом, политоксел в сочетании с карбоплатиной, при использовании стандартных протоколов химиотерапии: схема VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин) – при мелкоклеточном раке легкого [4].

По данным Kosmidis P. и соавторов [5], у пациентов с локально распространённым ректальным раком при уровне гемоглобина ниже 90 г/л ответ опухоли на предоперативную химиорадиотерапию был хуже по сравнению с наблюдаемым у больных с уровнем гемоглобина, равным или большим 90 г/л. По данным ряда исследователей, появление анемии после адьювантной химиотерапии повышает относительный риск развития локального рецидива в 3 раза по сравнению с пациентами без анемии [6-7].

Анемию рассматривают также как неблагоприятный прогностический фактор исхода заболевания. Она связана с сокращением времени выживания пациентов с карциномой лёгких, цервикальной карциномой, карциномой головы и шеи, раком грудной железы, колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой,

карциномой простаты, лимфомой, множественной миеломой, назофарингеальной и эзофагиальной карциномой.

Развитие анемии у онкологических больных обусловлено рядом факторов. Острое или хроническое кровотечение, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками или фиброз как следствие воспалительных реакций, снижение продукции эритропоэтина, связанное с нарушением почечной функции, развитие дефицита пищевых веществ (фолатов, витамина В12 или железа), развитие миелосупрессии, вызванное радиотерапией и/или цитотоксическими агентами, гемолитическая анемия [8].

АХЗ возникает в результате активации иммунной системы опухолевым процессом и/или проводимым противоопухолевым лечением, сопровождаемым избыточным освобождением провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины ответственны за:

- нарушение продукции эритропоэтина (ЭПО),
- нарушение пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников,
- снижение выживаемости эритроцитов,
- нарушение метаболизма и утилизации железа,
- неадекватный ответ эритроидных предшественников на ЭПО [9, 10].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирован дозо-зависимый ингибиторный эффект ИФ- γ , ИЛ-1 и ФНО- α на продукцию эритропоэтина [11, 12]. Установлена иерархия эффектов различных цитокинов. Наибольшим супрессорным эффектом обладает ИЛ-1 β , по сравнению с ИЛ-1 α и ФНО- α .

По данным Саго J.J. и соавторов [13] индуцированное цитокинами ингибирование продукции эритропоэтина опосредовано индукцией транскрипционных факторов GATA-2 и NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»).

Ингибиторный эффект цитокинов может быть опосредован птеридинами, продуцируемыми моноцитами и макрофагами при активации ИФ- γ , и другими провоспалительными цитокинами. Установлено, что высокие концентрации птеридинов в почечной ткани приводят к значительному снижению синтеза эритропоэтина [14].

Кроме подавления продукции эритропоэтина, провоспалительные цитокины оказывают непосредственное влияние на клеточное дифференцирование по эритроидному пути. Супрессорное действие на эритропоэз оказывают ИФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО. Полагают, что основную роль в подавлении эритропоэза играет ФНО, механизмы которого интенсивно изучаются в последнее время.

Анемия может быть следствием прямого супрессорного влияния ФНО- α , реализуемого на ранних стадиях эритропоэза.

Исследования Birk D. [15] с использованием клеток K562 и HeLa показали, что GATA-1 является ключевой целью в достижении ингибирующего эффекта ФНО- α . Цитокин индуцировал снижение экспрессии FOG-1, важного кофактора GATA-1, а также вызывал снижение GATA-1 в результате протеасомной деградации. Этими же авторами в ЭПО-зависимой линии клеток TF-1 обнаружено опосредованное ФНО- α ингибирование эритроид-специфических генов: рецептора ЭПО, α - и γ -

глобина, эритроид-ассоциированного фактора, гидроксиметилбилан синтетазы и гликофорина А [16]. Это снижение сопровождалось уменьшением образования комплекса GATA-1/FOG-1 значительным и быстрым увеличением фосфорилирования MAP-киназы p38. Подавление активности p38 противодействовало ингибиторному эффекту ФНО- α на GATA-1 и на экспрессию γ -глобина в ЭПО-индуцированных TF-1 клетках.

Важным событием, приводящим к нарушению эритропоэза, является снижение числа активных эритроидных предшественников вследствие усиленного апоптоза. Полагают, что индуцированное ФНО- α подавление GATA-1 может, помимо дифференцировки, влиять на запрограммированную клеточную смерть эритробластов, запуская ранний апоптоз через снижение экспрессии антиапоптотического гена bcl-XL, транскрипция которого регулируется GATA-1 [17].

Приводятся сведения об участии ИФ- γ и ИЛ-6 в нарушении синтеза гемоглобина. ИФ- γ и ИЛ-6, активируют фосфорилирование транскрипционного фактора STAT3, что приводит к подавлению экспрессии гена γ -глобина в первичных эритроидных клетках [23-25] и снижению продукции эмбрионального гемоглобина в K562 клетках. В экспериментах эффект STAT3 нивелировался индуцированной сверхэкспрессией GATA-1 [18, 19].

Провоспалительные цитокины участвуют в активации эритрофагоцитоза. При воспалительных процессах цитокины стимулируют иммунные клетки, индуцируя освобождение свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на эритроцитарные мембраны. Наряду с этим цитокины активируют макрофаги, индуцируя фагоцитоз повреждённых, более чувствительных к фагоцитозу эритроцитов. Наиболее важную роль в этом процессе, как полагают, играет ФНО- α . У больных с анемией хронического заболевания (АХЗ), имевших более высокие концентрации провоспалительных цитокинов, выживаемость эритроцитов была ниже по сравнению с регистрируемой у пациентов без анемии [20]. Одним из ключевых факторов в патогенезе АХЗ является вызванное цитокинами нарушение метаболизма железа.

Провоспалительные цитокины оказывают влияние на метаболизм железа посредством различных механизмов. ИФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 стимулируют синтез ферритина, (основного белка, отражающего запасы железа.) Цитокины индуцируют повышение экспрессии транспортёра двухвалентного железа ДМТ-1, переносящего железо через клеточную мембрану, и снижение экспрессии ферропортина, единственного известного экспортёра железа [21]. Это приводит к задержке железа в моноцитах/макрофагах, накапливающих избыточное железо в виде ферритина [22, 23].

Кроме того, ИЛ-6 повышает экспрессию CD163, сквенджер-рецептора, участвующего в утилизации комплекса гемоглобин-гаптоглобин [24]. Таким образом, ИЛ-6 влияет на поступление железа в макрофаги посредством увеличения поглощения железа через CD163, а также путём стимулирования трансмембранного импорта металла ДМТ-1 [25]. Другая важная функция ИЛ-6 – активация продукции гепцидина печенью.

Гепцидин освобождается, главным образом, печенью. Вместе с тем при индукции ИЛ-6 и липополисахаридами повышение продукции гепцидина

отмечают в моноцитах. Биологическое действие гепцидина опосредуется его связыванием с рецептором ферропортином, за которым следует быстрая интернализация и деградация лиганд-рецепторного комплекса. Удаление ферропортина из мембран останавливает клеточный экспорт железа из дуоденальных энтероцитов, макрофагов и гепатоцитов в циркуляцию. Без постоянного притока железа его плазменный уровень быстро истощается, что ограничивает доставку железа в созревающие эритроциты и, в конечном итоге, приводит к анемии [26-28].

АХЗ по распространенности занимает 2-е место среди анемий, после железодефицитной (ЖДА).

Важное практическое значение имеет разграничение АХЗ и ЖДА: некорректная трактовка пациента с АХЗ как имеющего дефицит железа влечет за собой неэффективную терапию железом с риском развития осложнений (перегрузки железом). Сходные клинические и лабораторные признаки осложняют их распознавание. Характерной чертой АХЗ является сочетание пониженного уровня железа сыворотки (гипоферремия) с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [29].

Микроцитоз при АХЗ (если он наблюдается) не достигает такой степени, как при ЖДА, может определяться анизо- и пойкилоцитоз, но обычно изменения формы и величины эритроцитов не столь значительны, как при ЖДА. Характерны снижение уровня железа в сыворотке крови, насыщение железом трансферрина ниже нормы, причем степень гипоферремии зависит от тяжести основного заболевания. В костно-мозговом пунктате, число сидеробластов снижено, напротив, число содержащих гемосидерин макрофагов повышено.

Встает вопрос о необходимости определения уровня цитокинов и гепцидина для более корректного диагностирования АХЗ. В отличие от пациентов с ЖДА, у которых содержание цитокинов и гепцидина снижено или находится в норме, у пациентов с АХЗ содержание гепцидина и цитокинов повышено. Улучшению диагностирования АХЗ, полагают, будет способствовать внедрение в практику методов: определения содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) и отношения уровня растворимых рецепторов трансферрина/ log сывороточного ферритина (sTfR/log sFt) [30-32]

Метод определения содержания гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) – является чувствительным диагностическим тестом, который необходим при ранней диагностике железо-дефицитной анемии, а также при диагностике пациентов с острыми инфекциями или хроническими заболеваниями, у которых может развиваться АХЗ. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах (CHr) < 28 пг соответствует функциональному дефициту железа. В настоящее время измерение данного показателя (CHr) проводится только на анализаторе Siemens Medical Solutions Diagnostics, Bayer.

При дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА необходимо определять сывороточный уровень ферритина. У пациентов с АХЗ уровень ферритина повышен, при сопутствующем дефиците железа он снижается, но никогда не бывает таким низким, как при ЖДА.

Определение в сыворотке крови уровня растворимых рецепторов трансферрина также способствует дифференциации АХЗ и ЖДА. При АХЗ уровень растворимых трансферриновых рецепторов в норме или понижен, при ЖДА он высокий, однако этот тест мало применяется в рутинной практике.

Для определения оптимальных терапевтических режимов лечения АХЗ необходимо внедрять в практику новые методы исследования.

Основными методами лечения анемии у онкологических больных являются гемотрансфузии и использование эритропоэтинов.

Гемотрансфузия или переливание аллогенной эритроцитной массы – эффективный и доступный метод лечения анемии. Несомненно, что он незаменим при угрожающих жизни состояниях: острой кровопотере, глубокой анемии (Hb < 80 г/л) или опасной для жизни (Hb < 65 г/л). Возможность быстрого восполнения числа циркулирующих эритроцитов и резкое увеличение кислородной емкости крови, а также относительная дешевизна и доступность – неоспоримые достоинства данного метода. Однако анемия злокачественного процесса, как правило, носит хронический характер, а частые гемотрансфузии существенно увеличивают риск возникновения побочных эффектов, таких как передача вирусных инфекций, аллергические и иммунологические реакции. [33-35]

Использование эритропоэтинов в лечении анемии злокачественного процесса удобный и достаточно эффективный способ коррекции уровня Hb.

На рынке лекарств уже несколько лет доступны эпрекс, нео-рекормон, эритростим. Активно исследуется новый стимулятор эритропоэза – дарбопозтин.

Несмотря на явные преимущества эритропоэтинов их эффективность показана лишь у 2/3 пациентов, эффект лечения наблюдается через 4 недели после применения.

По данным литературы, доля больных с АХЗ, отвечающих на терапию эритропоэтином, составляет 25% при миелодиспластическом синдроме, 30% — при множественной миеломе [36].

Вместе с тем, за последнее десятилетие применение эритропоэтинов сопровождается значительными побочными эффектами. Большой метаанализ, проведенный группой канадских ученых и опубликованный в 2009 г. [37] обобщил результаты 32 исследований, включавших в себя 12 006 больных. Наряду с очевидным эффектом терапии эритропоэтинами на качество жизни и частоту гемотрансфузий были подтверждены риски нежелательных явлений и смерти больных от прогрессирования опухолей. Относительный риск развития тромбозов во время лечения эритропоэтинами составил в данном исследовании 83%. В связи с этим, согласно рекомендациям ESMO (европейское общество клинической онкологии) [38,39], эритропоэтины могут применяться только у больных с анемией, являющейся осложнением химиотерапии. Начало терапии возможно при гемоглобине ниже 100 г/л или при анемии 1 ст., сопровождающейся выраженной клинической симптоматикой.

Неоднозначные эффекты эритропоэтина у онкологических пациентов стимулировали поиск новых подходов для лечения анемии воспаления. В экспериментальных и клинических испытаниях начато исследование

антицитокиновых препаратов как соединений способных корректировать анемию воспаления.

Применение моноклональных антител к ИЛ-6, гепцидину, фактору некроза опухолей в клинических и экспериментальных исследованиях приводило к повышению уровня гемоглобина и нормализации других гематологических показателей.

Для блокирования эффектов цитокинов, в частности ФНО- α использовали также ингибиторы молекул, участвующих в цитокин-опосредованной сигнальной передаче. Для повышения продукции эндогенного ЭПО и стимуляции эритроидной дифференцировки применяли ингибиторы GATA-2 [40]. Основываясь на участии p38 в ФНО- α -опосредованном ингибировании эритроидной дифференцировки, Miwatashi et al. применили новый ингибитор p38 TAK-715 в качестве анти-ФНО- α препарата для лечения ревматоидного артрита с анемическим синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка эффективности лечения анемии у онкологических больных показала, что значительная часть пациентов не получает адекватного лечения, тогда как точный диагноз и соответствующая терапия могут привести к улучшению качества жизни, повышению эффективности и улучшению прогноза лечения. Очевидно, что особенности цитокинового профиля у онкологических больных могут обуславливать различия в механизмах, ограничивающих эритропоэз, нарушающих метаболизм железа и/или усиливающих обмен эритроцитов. В связи с этим дальнейшее изучение молекулярных механизмов, вносящих вклад в развитие анемии воспаления, позволит улучшить диагностику и будет способствовать разработке новых целенаправленных подходов к решению данной проблемы.

Большая частота встречаемости, разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне отмеченного в последнее время роста онкологических заболеваний, доказывает необходимость многостороннего исследования данного вопроса для разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения.

Список литературы

1. Skillings J.R. An epidemiological review of red cell transfusions in cancer chemotherapy. / J.R. Skillings // *Cancer. Prev. Control.* – 1999 – Vol. 3. – P.207–212.
2. Coiffier B. Anemia Study Group. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. / B. Coiffier, J. P. Guastalla, E. Pujade-Lauraine [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2001 – Vol. 37. – P.1617–1623.
3. Ludwig H. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. / H. Ludwig // *Eur. J. Cancer*– 2004 – Vol. 40. – P. 293–306.
4. Birgegard G. Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anemia Survey. / G. Birgegard, P. Gascon, H. Ludwig // *Eur. J. Hematology.* – 2006 – Vol. 77, № 5. – P. 378–386.
5. Kosmidis P. Prospective data from the European Cancer Anemia Survey (ECAS): focus on patients with lung cancer. / P. Kosmidis, M. Krzakowski // *Lung Cancer.* – 2003 – Vol. 41. – P. 265–288.

6. Schrijvers D. European Cancer Anemia Survey (ECAS): prospective evaluation of anemia in patients with gastrointestinal or colorectal cancer. / D. Schrijvers // Proc Euro School Oncology and Colorectal Cancer Confer. – 2002. – Vol. 2. – P. 71.
7. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. / A. Richardson // Eur. J. Cancer. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 20–32.
8. Stone P. Fatigue in patients with cancer. / P. Stone, M. Richards, J. Hardy // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 34, № 11. – P. 1670–1676.
9. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. / D. Cella // Semin. Oncology. – 1998. – Vol. 25, № 7. – P. 43–46.
10. Stone P. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. / P. Stone // Cancer Fatigue Forum. Ann Oncology. – 2000. – Vol. 11. – P. 971–975.
11. Curt G.A. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. / G.A. Curt // Semin. Hematology. – 2000. – Vol. 37, № 4. – P. 14–17.
12. Harper P. Anemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. / P. Harper, T. Littlewood // Oncology – 2005. – Vol. 69, № 2. – P. 2–7.
13. Caro J.J. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. / J.J. Caro, M. Salas, A. Ward, G. Goss // Cancer – 2001. – Vol. 91 – P. 2214 – 2221.
14. Dicato M. The optimal hemoglobin level in the cancer patient. / M. Dicato, P. Harper // Semin Oncology. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 88 – 91.
15. Birk D. Levels of serum neopterin are increased in pancreatic cancer patients and correlate with the prognosis. / Birk D., Gansauge F., Gansauge S., et al. // Eur. J. Med Res – 2000. – Vol. 4 – P. 156 – 160.
16. Ludwig H. Symptomatology of anemia. / H. Ludwig, K. Strasser // Semin. Oncology. – 2001. – Vol. 28, № 2. – P. 7 – 14.
17. Waters J.S. Management of anemia inpatients receiving chemotherapy. / J.S. Waters, M.E. O'Brien, S. Ashley // J. Clin. Oncology. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 601 – 603.
18. Obermair A. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemotherapy on the response to treatment in patients with cervical cancer: preliminary results. / A. Obermair // Cancer – 2001. – Vol. 92. – P. 903 – 1908.
19. Grogan M. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. / M. Grogan // Cancer – 1999. – Vol. 86, № 8. – P.1528 – 1536.
20. Green S. L. Tumor hypoxia and the cell cycle: implications for malignant progression and response to therapy. / S. L. Green, A. J. Giaccia // Cancer J. Sci. Am. – 1999. – Vol.4. – P.218–223.
21. Harris A. L. Hypoxia — a key regulatory factor in tumor growth. / A. L. Harris // Nat Rev Cancer – 2002. – Vol.2. – P.38–47.
22. Littlewood T. J. Impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer. / T.J. Littlewood // Semin. Oncology. – 2001. – Vol.28. – P.49–53.
23. Montserrat E. B-cell chronic lymphocytic leukemia: recent progress in biology, diagnosis, and therapy. / E. Montserrat, F. Bosch, C. Rozman // Ann Oncology. – 2011. – Vol.8. – P.93–101.
24. Mercadante S. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. / S. Mercadante., V. Gebbia, A. Marrazzo [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2011. – Vol.26. – P.303 – 311.
25. Groopman J. E. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. / J. E. Groopman, L. M. Itri // J. Nat Cancer Inst. – 1999. – Vol.91. – P.1616 – 1634.
26. Tas F. Anemia in oncology practice: relation to disease and their therapies. / F. Tas // Am J. Clin. Oncology. – 2002. – Vol.25, № 4. – P.371 – 379.
27. Tanvetyanon T. Severity, risk factors, and physician practices in the management of anemia during concurrent chemo radiation for head and neck carcinoma. / T. Tanvetyanon, A. M. Choudhury // Cancer. – 2006. – Vol.106, № 7. – P.1554 – 1559.
28. Barrett-Lee P.J. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. / P. J. Barrett-Lee, N. P. Bailey, M. E. O'Brien // Brit. J. Cancer – 2012. – Vol.82. – P.93 – 97.
29. Nairz M. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis. / M. Nairz, G. Weiss // Wien Klin. Wochenschr – 2006. – Vol.118. – P.442 – 462.

30. Wardrop S.L. Interferon-gamma and lipopolysaccharide regulate the expression of Nramp2 and increase the uptake of iron from low relative molecular mass complexes by macrophages. / S. L. Wardrop, D.R. Richardson // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 67. – P.586 – 593.
31. Attiyah R. Comparative analysis of spontaneous and mycobacterial antigen-induced secretion of Th1, Th2 and pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis patients. / R. Attiyah, A. El-Shazly, A. S. Mustafa // Scand. J. Immunology. – 2012. – Vol. 75. – P.623 – 632.
32. Ludwiczek S. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. / S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, et al. // Blood – 2003. – Vol. 41. – P.48 – 54.
33. Murr C. Neopterin as a marker for immune system activation. / C. Murr, B. Widner, B. Wirleitner // Curr. Drug. Metab. – 2002. – Vol. 3. – P.175 – 187.
34. Berdowska A. Neopterin measurement in clinical diagnosis. / A. Berdowska, K. Zwirska-Korczała // J. Clin. Pharm. Ther. – 2001. – Vol. 26. – P.319 – 329.
35. Berthoud T. Comparison of commercial kit to measure cytokine responses to Plasmodium falciparum by multiplex microsphere suspension array technology. / Berthoud T., Manaca M., Quelhas D. [et al.] // Malaria J. – 2011. – Vol. 10. – P. 115 – 122.
36. Pagel H. Effects of neopterin and 7, 8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythropoietin production. / H. Pagel, J. Fandrey, W. Schobersberger et al. // Eur. J. Hematology. – 2009. – Vol. 62. – P. 341 – 345.
37. Alvarez-Rodriguez L. Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. / L. Alvarez-Rodriguez, M. Lopez-Hoyos, P. Munoz-Cacho et al. // Cell Immunology. – 2012. – Vol. 273. – P.124 – 132.
38. Johnson C. S. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor alpha (TNF- α): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). / C. S. Johnson, C. A. Cook, P. Furmanski // Exp. Hematology. – 2009. – Vol. 18. – P.109 – 113.
39. Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response. / G. Weiss // Best Pract. Res. Clin. Hematology. – 2005. – Vol. 18. – P.183 – 201.
40. Spivak J. L. Iron and the anemia of chronic disease. / J. L. Spivak // Oncology – 2002. – Vol. 16. – P. 25 – 33.

MECHANISMS DEVELOPMENT OF ANAEMIA FOR ONCOLOGIC PATIENTS

Kusmenko E.V.

*State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
E-mail: kuzmenko@meta.ua*

Established in 2000 in the United States National Action Committee on anemia (NAAC) defines it as a public health problem that requires global attention and action. The present state of the problem of anemia of chronic disease in patients with cancer. Approximately 40% of patients noted in the diagnosis of anemia. AHZ frequency increases during radiotherapy, and in patients receiving chemotherapy, this figure reaches 90%. The most frequent and severe complications in the structure of therapy of malignant tumors are manifestations of hematologic toxicity, in particular the development of anemia of chronic disease. A significant increase in dose in most cases impossible because of side reactions caused by damage to normal organs and tissues. Close conjugation of therapeutic and toxic effects is the feature of the therapy of malignant tumors.

The mechanisms and the role of cytokines in the development provospolitelnyh anemia. According to modern concepts, the basis of immune-mediated mechanism is AHZ cytokines and cells of the reticuloendothelial system (RES) cause changes in iron homeostasis, the proliferation of erythroid progenitors, erythropoietin production and lifespan of red blood cells. Established hierarchy of the effects of various cytokines. When inflammation

cytokines stimulate immune cells, inducing the release of free radicals that have damaging effects on erythrocyte membrane. In addition, the cytokines activate macrophages to induce phagocytosis of damaged, more sensitive to phagocytosis of erythrocytes. One of the key factors in the pathogenesis AHZ is caused by cytokines violation of iron metabolism.

Different approaches to the diagnosis of anemia of chronic disease in patients with cancer. AHZ prevalence takes 2nd place of anemia after iron. Of great practical importance is the distinction AHZ and IDA: incorrect interpretation of a patient with AHZ as having iron deficiency results in ineffective therapy iron with risk of complications. To determine the optimal therapeutic regimens AHZ need to put into practice new methods of investigation.

Therefore, further study of the molecular mechanisms contributing to the development of anemia of inflammation, improve detection and facilitate the development of new targeted approaches to solving this problem.

Keywords: anaemia, cytokiny, oncology.

References

1. Skillings J. R. An epidemiological review of red cell transfusions in cancer chemotherapy. *Cancer. Prev. Control.*, **3**, 207–212 (1999).
2. Coiffier B., Guastalla J. P., Pujade-Lauraine E. Anemia Study Group. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur. J. Cancer*, **37**, 1617–1623 (2001).
3. Ludwig H. The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients. *Eur. J. Cancer*, **40**, 293–306 (2004).
4. Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. Evaluation of anemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anemia Survey. *Eur. J. Hematology*, **77**, 5, 378–386 (2006).
5. Kosmidis P., Krzakowski M. Prospective data from the European Cancer Anemia Survey (ECAS): focus on patients with lung cancer. *Lung Cancer*. **41**, 265–288 (2003).
6. Schrijvers D. European Cancer Anemia Survey (ECAS): prospective evaluation of anemia in patients with gastrointestinal or colorectal cancer. *Proc Euro School Oncology and Colorectal Cancer Confer*, **2**, 71 (2002).
7. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur. J. Cancer*, **4**, 1, 20–32 (2005).
8. Stone P., Richards M., Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur. J. Cancer*, **34**, 11, 1670–1676 (2000).
9. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin. Oncology*, **25**, 7, 43–46 (1998).
10. Stone P. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncology*, **11**, 971–975 (2000).
11. Curt G.A. Impact of fatigue on quality of life in oncology patients. *Semin. Hematology*, **37**, 4, 14–17 (2000).
12. Harper P., Littlewood T. Anemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome, *Oncology*, **69**, 2, 2–7 (2005).
13. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review, *Cancer*, **91**, 2214–2221 (2001).
14. Dicato M., Harper P. The optimal hemoglobin level in the cancer patient, *Semin Oncology*, **29**, 3, 88–91 (2002).
15. Birk D., Gansauge F., Gansauge S. Levels of serum neopterin are increased in pancreatic cancer patients and correlate with the prognosis, *Eur. J. Med Res*, **4**, 156–160 (2000).
16. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia, *Semin. Oncology*, **28**, 2, 7–14 (2001).
17. Waters J.S., O'Brien M.E., Ashley S. Management of anemia inpatients receiving chemotherapy, *J. Clin. Oncology*, **20**, 2, 601–603 (2002).

18. Obermair A. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemotherapy on the response to treatment in patients with cervical cancer: preliminary results, *Cancer*, **92**, 903 – 1908 (2001).
19. Grogan M. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix, *Cancer*, **86**, 8, 1528 – 1536 (1999).
20. Green S. L., Giaccia A. J. Tumor hypoxia and the cell cycle: implications for malignant progression and response to therapy, *Cancer J. Sci. Am*, **14**, 218–223 (1999).
21. Harris A. L. Hypoxia — a key regulatory factor in tumor growth, *Nat Rev Cancer*, **12**, 38–47 (2002).
22. Littlewood T. J. Impact of hemoglobin levels on treatment outcomes in patients with cancer, *Semin. Oncology*, **28**, 49–53 (2001).
23. Montserrat E., Bosch F., Rozman C. B-cell chronic lymphocytic leukemia: recent progress in biology, diagnosis, and therapy, *Ann Oncology*, **8**, 93–101 (2011).
24. Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment, *Cancer Treat Rev*, **26**, 303 – 311 (2011).
25. Groopman J. E., Itri L. M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment, *J. Nat Cancer Inst*, **91**, 1616 – 1634 (1999).
26. Tas F. Anemia in oncology practice: relation to disease and their therapies, *Am J. Clin. Oncology*, **25**, 4, 371 – 379 (2002).
27. Tanvetyanon T., Choudhury A. M. Severity, risk factors, and physician practices in the management of anemia during concurrent chemo radiation for head and neck carcinoma, *Cancer*, **106**, 7, 1554 – 1559 (2006).
28. Barrett-Lee P.J., Bailey N. P., O'Brien M. E. Large-scale UK audit of blood transfusion requirements and anemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy, *Brit. J. Cancer*, **82**, 93 – 97 (2012).
29. Nairz M., Weiss G. Molecular and clinical aspects of iron homeostasis: from anemia to hemochromatosis, *Wien Klin. Wochenschr*, **118**, 442 – 462 (2006).
30. Wardrop S.L., Richardson D. R. Interferon-gamma and lipopolysaccharide regulate the expression of Nramp2 and increase the uptake of iron from low relative molecular mass complexes by macrophages, *Eur. J. Biochem*, **67**, 586 – 593 (2000).
31. Attiyah R., El-Shazly A., Mustafa A. S. Comparative analysis of spontaneous and mycobacterial antigen-induced secretion of Th1, Th2 and pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis patients, *Scand. J. Immunology*, **75**, 623 – 632 (2012).
32. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells, *Blood*, **41**, 48 – 54 (2003).
33. Murr C., Widner B., Wirleitner B. Neopterin as a marker for immune system activation, *Curr. Drug. Metab*, **3**, 175 – 187 (2002).
34. Berdowska A., Zwirska-Korcza K. Neopterin measurement in clinical diagnosis, *J. Clin. Pharm. Ther*, **26**, 319 – 329 (2001).
35. Berthoud T., Manaca M., Quelhas D. Comparison of commercial kit to measure cytokine responses to Plasmodium falciparum by multiplex microsphere suspension array technology, *Malaria J*, **10**, 115 – 122 (2011).
36. Pagel H., Fandrey J., Schobersberger W. Effects of neopterin and 7, 8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythropoietin production, *Eur. J. Hematology*, **62**, 341 – 345 (2009).
37. Alvares-Rodriguez L., Lopez-Hoyos M., Munoz-Cacho P. Aging is associated with circulating cytokine dysregulation, *Cell Immunology*, **273**, 124 – 132 (2012).
38. Johnson C. S., Cook C. A., Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor alpha (TNF-alfa): reversal with exogenous erythropoietin (EPO), *Exp. Hematology*, **18**, 109 – 113 (2009).
39. Weiss G. Modification of iron regulation by the inflammatory response, *Best Pract. Res Clin. Hematology*, **18**, 183 – 201 (2005).
40. Spivak J. L. Iron and the anemia of chronic disease, *Oncology*, **16**, 25 – 33 (2002).

Поступила в редакцию 09.09.2014 г.