

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67

## Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия

Костюченко Л. Н.<sup>1</sup>, Михайлянц Г. С.<sup>2</sup>, Данилов М. А.<sup>1</sup>, Атрощенко А. О.<sup>1</sup>, Круглов А. Д.<sup>1</sup>, Кузьмина Т. Н.<sup>1</sup>, Носкова К. К.<sup>1</sup>, Костюченко М. В.<sup>3</sup>, Жукова Л. Г.<sup>1</sup>, Лычкова А. Э.<sup>1</sup>, Говалешко А.Ю.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы (МКНЦ), 111123, Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Россия

## Management of Iron deficiency syndromes and their correction with nutritional drugs

L. N. Kostyuchenko<sup>1</sup>, G. S. Mikhaylyants<sup>2</sup>, M. A. Danilov<sup>1</sup>, A. O. Atroshchenko<sup>1</sup>, A. D. Kruglov<sup>1</sup>, T. N. Kuzmina<sup>1</sup>, K. K. Noskova<sup>1</sup>, M. V. Kostyuchenko<sup>3</sup>, L. D. Zhukova<sup>1</sup>, A. E. Lychkova<sup>1</sup>, A. Yu. Govareshko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> GBUZ Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov DZM, 111123, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia

**Для цитирования:** Костюченко Л. Н., Михайлянц Г. С., Данилов М. А., Атрощенко А. О., Круглов А. Д., Кузьмина Т. Н., Носкова К. К., Костюченко М. В., Жукова Л. Г., Лычкова А. Э., Говалешко А.Ю. Железодефицитные синдромы в клинической онкологии и их коррекция препаратами нутритивного действия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 55–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67

**For citation:** Kostyuchenko L. N., Mikhaylyants G. S., Danilov M. A., Atroshchenko A. O., Kruglov A. D., Kuzmina T. N., Noskova K. K., Kostyuchenko M. V., Zhukova L. D., Lychkova A. E., Govareshko A. Yu. Management of Iron deficiency syndromes and their correction with nutritional drugs *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 55–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-55-67

Костюченко Людмила Николаевна, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией нутрициологии

Михайлянц Георгий Сергеевич, д. м. н., профессор кафедры хирургии

Данилов Михаил Александрович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения колопроктологии

Атрощенко Андрей Олегович, к. м. н., научный сотрудник отделения колопроктологии

Круглов Артем Дмитриевич, к. м. н., младший научный сотрудник. Отделение химиотерапии

Кузьмина Татьяна Николаевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нутрициологии

Носкова Карина Кадиевна, к. м. н., руководитель клинико-диагностической лаборатории

Костюченко Марина Владимировна, д. м. н., профессор, кафедра медицины катастроф

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., профессор заместитель директора по онкологии

Лычкова Алла Эдуардовна, д. м. н., заведующий отделом научной и патентно-изобретательской работы

Говалешко Анастасия Юрьевна, студент 6 курса, лечебное дело

Lyudmila N. Kostyuchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition

Georgiy S. Mikhaylyants, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Surgery

Mikhail A. Danilov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Coloproctology

Andrei O. Atroshchenko, Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Coloproctology

Artem D. Kruglov, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher. Department of Chemotherapy

Tatyana N. Kuzmina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Nutriology Laboratory

Karina K. Noskova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory

Marina V. Kostyuchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Disaster Medicine

Lyudmila G. Zhukova, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Oncology

Alla E. Lychkova, doctor of medical sciences, Head of the Department for scientific and patent-inventive work

Anastasiya Yu. Govareshko, graduate student, General Medicine

✉ *Corresponding author:*

**Лычкова Алла Эдуардовна**

Alla E. Lychkova

lychkova@mail.ru

## Резюме

В литературе мало сведений о возникающих дизэлектrolитемиях при неадекватно подобранной парентерально-энтеральной коррекции. В полной мере это относится к коррекции железодефицитных состояний при колоректальном раке (КРР).

**Материал и методы.** На обследовании находились 51 пациент с КРР (Т3N1M0 и Т4N0M1) и дефицитом железа различной выраженности. Нутриционный статус оценивали по параметрам известного алиметационно-волемического диагноза (АВД). Возникающие вследствие хронической кровопотери железодефицитные состояния оценивали

по содержанию сывороточного железа, ферритина, трансферрина, уровню Hb и Ht, количеству и среднему объёму эритроцитов, среднему содержанию Hb в эритроците. Контрольную группу составили 10 больных с железодефицитными анемиями.

**Результаты.** Одним из компонентов АВД является определение дефицитов электролитов, в т.ч. железа. При дефиците свободного железа в плазме до 11%, снижению уровня гемоглобина и Ht, незначительном уменьшении количества эритроцитов и нормальных параметрах ферритина, среднего объёма эритроцита и содержания Hb в нём достаточным оказывалась нутритивная коррекция смесями, содержащими 3,0–3,5 мг железа в 100 г сухого продукта. При более высоком дефиците железа требовалось дополнительное парентеральное введение его препаратов: в структуру нутритивной коррекции в качестве фармаконутриента дополнительно вводили препараты несорбированного или сорбированного на специальной матрице (ironMatrix) железа, которая гарантировала стабильность комплекса железа и контролируемое его высвобождение в организме. При этом сорбированное железо обеспечивало более высокую безопасность (осложнений не наблюдали ни в одном из проведенных исследований).

#### **Выводы:**

1. Анемия злокачественных новообразований при колоректальном раке может развиваться не только как результат самого злокачественного образования, но и возникать ятрогенным путём как следствие химиотерапии и неадекватного нутриционного сопровождения у больных с высоким нутриционным риском.
2. Железодефицитные состояния (до развития клинически выраженной анемии) доступно корректировать с помощью комплексных программ нутритивной поддержки, в том числе при дополнительном использовании фармаконутриентов. И лишь при возникновении клинически значимой анемии следует прибегать к традиционным препаратам возмещения дефицита железа, а при их неэффективности использовать препараты эритропоэтина и/или гемотрансфузиям.
3. При наличии железодефицитных состояний дополнительная коррекция дефицита железа наиболее оптимальна при использовании препарата железа (III) ГО, отличающегося преимуществом (наличием специальной матрицы, позволяющей дозированно обеспечивать поступление железа и профилактировать осложнения, связанные с его передозировкой). Препарат железа (III) ГО — препарат выбора при проведении дополнительной фармаконутриентной коррекции у больных колоректальным раком, получающих высокодозную химиотерапию.

## Summary

In the literature there is little information about the occurrence of dielectrolytes with inadequately selected parenteral-enteral correction. This fully applies to the correction of iron deficiency in colorectal cancer (CRC).

**Material and methods.** On examination were 51 patients with CRC (T3N1M0 and T4N0M1) and iron deficiency of various severity. Nutritional status was assessed by the parameters of a known alimentary-volemic diagnosis (AED). Iron deficiencies resulting from chronic blood loss were assessed by the content of serum iron, ferritin, transferrin, the level of Hb and Ht, the number and average volume of red blood cells, and the average content of Hb in the red blood cell. The control group consisted of 10 patients with iron-deficient anemia.

**Results.** One of the components of the AVD is the determination of electrolyte deficiencies, including gland. With a deficit of free iron in plasma up to 11%, a decrease in hemoglobin level and Ht, a slight decrease in the number of erythrocytes and normal parameters of ferritin, the average volume of erythrocyte and the content of Hb in it were sufficient nutritive correction mixtures containing 3.0–3.5 mg of iron in 100 g dry product. With a higher iron deficiency, additional parenteral administration of its drugs was required: as part of the nutritional correction, as a pharmacological supplement, supplements were injected with non-sorbed or sorbed iron on a special matrix (ironMatrix), which guaranteed the stability of the iron complex and its controlled release in the body. At the same time, sorbed iron provided a higher safety (no complications were observed in any of the studies. with the administration of non-sorbed iron in 2 cases, there were unpleasant sensations in the heart area, in the right hypochondrium, resembling signs of iron overload (ferritin could increase to 1340 mg), stopped, however, only by the administration of a hepatoprotector and 0.9% of the sodium chloride solution without the additional use of an antidote.

**Conclusion.** For the sake of safety of iron deficiency correction (prevention of toxic-metabolic complications) when conducting a comprehensive nutritional correction in patients with CRC complicated by mild chronic anemia with iron deficiency not more than 11%, it is advisable to use drugs containing iron (3–3.5 mg per 100 g of dry product), and in case of a pronounced shortage of it, supplement the nutritional support with parenteral preparations of sorbed iron under the control of the parameters of iron metabolism.

## Введение

В настоящее время понимание дефицита железа уже не ассоциируется только с абсолютным его дефицитом и железодефицитными анемиями (ЖДА), так как в последние годы сделаны важные открытия, значительно расширившие понимание патогенеза железодефицитных состояний, механизмов развития анемии воспаления, анемии при онкопроцессах как разновидности анемии хронических состояний. Описаны новые механизмы, участвующие в генезе опухолевого процесса (шапероновая регуляция и др.), открыт ряд наследственных и приобретённых железодефицитных синдромов, появилось новое поколение препаратов для внутривенной ферротерапии [1–5]. В понимании метаболизма железа наступил новый этап в связи с обнаружением ряда переносчиков железа,

транскрипционной регуляции активности генов, участвующих в обмене железа, пептидного гормона гепсидина, продуцируемого гепатоцитами и регулирующего гомеостаз железа, открытием в 2012 году ферроптоза – железозависимой формы гибели клеток [6, 7]. Понимание причин резистентности к ферротерапии у пациентов с железодефицитными синдромами при колоректальном раке (КРР), особенностей обмена железа при проведении химиотерапии (ХТ) и показаний к различным путям энтеральной и внутривенной коррекции белково-энергетических и связанных с ними железодефицитных нарушений, возникающих вследствие химиолечения, – по-прежнему одно из значимых направлений современной онкологии.

## Абсорбция железа в кишечнике

В норме железо поступает в организм из пищи в виде нерастворимых солей  $Fe^{3+}$ . Ферроредуктаза восстанавливает  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$ . Перенос  $Fe^{2+}$  в клетку осуществляется с помощью белкового транспортера – DMT1. Внутриклеточный уровень железа регулируется путем депонирования его в клетке связыванием с ферритином. Избыток железа, не связавшегося с ферритином, секретируется из клетки в кровоток с ферропортином. Гефестин (демонстрирует максимальную экспрессию именно в кишечнике) окисляет  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , который связывается с трансферрином и разносится по всему

организму для использования различными клетками. Гепсидин является универсальным гормоном регулятором метаболизма железа (рис. 1): при повышении концентрации железа в крови в печени активируется синтез гепсидина и его секреция в кровоток, где гормон связывается с ферропортином, приводя к его деградации. При недостатке железа транскрипция гепсидина подавляется, а уровень ферропортина, соответственно, возрастает. Железо, которое не успело соединиться с ферритином и ещё не вышедшее из клетки с транспортином (т.н. свободное железо), для клетки токсично [8].

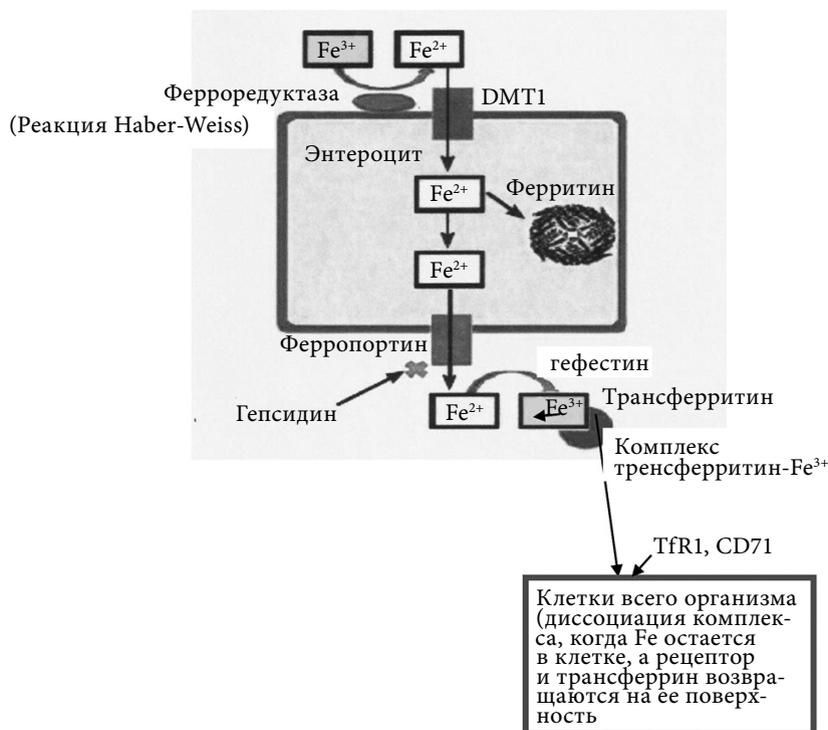


Рисунок 1. Поступление железа из кишечника.

## Механизмы развития дефицита железа при раке кишечника

Снижение гемоглобина при опухолях кишечника возможно при кровопотере (в том числе, малой хронической). При раке толстой кишки

также отмечается нарушение депонирования железа (т.н. анемия воспаления при раке; также возможно нарушение депонирования железа при

гепсидин-продуцирующих аденомах). Нельзя не отметить и состояния, ассоциированные с железодефицитным эритропоэзом, имеющие место при опухолях ЖКТ и проявляющиеся абсолютным дефицитом железа (ДЖ). Кроме того, известно, что рост злокачественных опухолей требует большего расхода железа, чем нормальная клетка [9], что и обуславливает дефицит железа у онкопациентов. При этом доказано, что опухоли накапливают и трансферрин, и ферритин, так как это необходимо для биосинтеза ДНК и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток. При этом трансферрин при опухолевом процессе изменён, менее насыщен железом [10]. Известны данные о том, что чем агрессивнее опухоль, тем меньше содержится ферропортина, а печень и селезёнка умерших от рака перегружены железом [11]. В последнее время обнаруживают и связь с железом открытого в 2012 году т.н. феномена ферроптоза – железодефицитной формы программируемой гибели клетки. Этот тип гибели клетки тесно связан с другой формой клеточной гибели – аутофагией [10,12]. Несомненный интерес представляют также исследования американских коллег, которым удалось с помощью молекулярно-биологических методов заблокировать экспрессию ферритина

в клетках Т-лимфомы. Это приводило к резкому повышению концентрации свободного, несвязанного железа, которое, в свою очередь, приводило к гибели опухолевых клеток [13]. Таким образом, известно, что железо вовлекается в механизмы канцерогенеза, и железом можно убить опухолевую клетку. Однако, существует и мнение, что избыток железа способствует развитию новообразований в организме [1]. ХТ в структуре лечения КРР, как известно, сильно влияет на нутритивный статус пациента и связанный с ним баланс железа. Такое положение вещей наводило на мысль о проведении ХТ-лечения под прикрытием препаратов нутриционной поддержки (НП), содержащих железо, и даже дополнительной медикаментозной коррекции железодефицитных расстройств. При этом, как недостаток железа, так и его избыток, могут возникнуть при неадекватной коррекции алиментационного статуса, что приводит к одному из видов метаболических осложнений парентерально-энтерального питания, а именно, к клиническим проявлениям белково-энергетических нарушений и нарушений микроэлементного обмена и, в частности, обмена железа. В целом, генез развития железодефицитных состояний в онкологии может быть представлен следующей схемой (рис. 2).

**Рисунок 2.**  
Патогенез развития анемии у больных КРР (цит. по [14]).



**Цель работы** – совершенствование адъювантной нутриционной поддержки на основе коррекции метаболических осложнений, связанных с железодефицитными состояниями и нутриционной недостаточностью (НН), у больных КРР при проведении

ХТ (обоснование использования адекватной программы комбинированной корригирующей нутриционной терапии прикрытия, в том числе, корригирующей баланс железа при проведении химиотерапевтического лечения пациентов с КРР).

## Материал и методы

В первой части исследования оценивался нутритивный и железодефицитный статус пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу КРР. Во второй части работы аналогичные параметры изучались у оперированных пациентов, получающих ХТ. Нутритивный статус (НС) оценивали по

параметрам известного алиментационно-волемического диагноза (АВД), в структуру которого входит и определение функционального резерва (ФР) органов и систем, определяющих усвоение нутриентов и обеспечивающих профилактику метаболических осложнений. НС оценивали по шкале NRI. Кроме

того, оценивались традиционные клинико-биохимические характеристики, определялся состав тела (с помощью биоимпедансной методики на аппарате МЕДАСС-01) [2]. Одним из вопросов этой значимой проблемы является оценка развивающихся железодефицитных состояний при проведении ХТ и возможности их коррекции средствами нутриционных препаратов. Для оценки железодефицитных состояний исследовали основные маркеры нарушений обмена железа (ферритин сыворотки (ФС), насыщение трансферрина железом (НТЖ), различные эритроцитарные показатели: насыщение эритроцита железом, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, средний объём эритроцита, гемоглобин крови и др.). Для стадирования опухолей толстой кишки использовали TNM-классификацию 8 пересмотра (1 января 2018 г.). Применявшиеся схемы ХТ соответствовали Практическим рекомендациям RUSCO (2018) и Руководству по ХТ опухолевых заболеваний (2018) [5, 15]. В первой части исследований рассмотрены уровень нутриционной недостаточности (НН) по АДВ и железодефицита у оперированных пациентов по поводу КРР, а также возможности коррекции этих нарушений средствами искусственной алиментации и в/в вводимых медикаментов. Во второй части работы рассмотрены группы пациентов, получающих адьювантную ХТ под прикрытием НП и – по показаниям – дополнительную коррекцию дефицита железа. Все пациенты, наблюдавшиеся в 1-й и 2-й частях исследования, составили три группы. Первую группу (30 пациентов) пред-

ставляли пациенты, получавшие феррокоррекцию только железосодержащими средствами нутриционной поддержки, вторую и третью (21 пациент) – средствами НП с дополнительным лечением препаратами железа (железа (III) гидроксид олигоизомалятозат (Ferric (III) hydroxide oligoisomaltosate) или железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ferric (III) hydroxide saccharose complex) соответственно в расчетных дозировках). В первой группе наблюдения (получающие только препараты НП, содержащие железо) были пациенты в возрасте  $57,3 \pm 7,5$  лет с T1N0M0 (16 мужчин и 14 женщин). В группу пациентов, получавших НП и железа (III) гидроксид олигоизомалятозат, включено 5 мужчин, 5 женщин, средний возраст  $64,5 \pm 6,7$  лет. Препарат вводили в рекомендованной инструкции дозировке: по 1000 мг один раз. В группу сравнения включено 11 пациентов аналогичного возраста, получавших железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (венофер) или его аналог ликфер в общепринятых дозировках (6 мужчин и 5 женщин в возрасте  $60,1 \pm 5,2$  года). У всех пациентов был выявлен колоректальный рак (восходящего отдела ободочной кишки, рак сигмовидной кишки, рак правого изгиба ободочной кишки, рак прямой кишки). Пациентам были выполнены следующие типы операций: правосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, резекция прямой кишки, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. В исследовании в целом встретились пациенты с T3N1M1, T3N1M0, T4N0M1, T1N0M0, T2N0M0.

## Результаты и обсуждение

Алиментарная и нутриционная недостаточность напрямую связаны с дефицитом железа и являются одной из причин железодефицитных состояний (ЖДС), развивающихся вследствие неполноценного естественного и искусственного корригирующего питания, а также нарушений всасывания железа в силу различных обстоятельств. И несмотря на то, что при онкопроцессах (КРР) имеют место и постоянно изучаются хронические постгеморрагические ЖДА, ЖДА вследствие повышенного потребления железа без кровопотери, вследствие нарушений транспорта железа, даже вследствие острой кровопотери, ЖДА при нарушении всасывания железа (постколрезекционный, постколэктомический синдром и др.), обнаружение скрытых форм ЖДС является по-прежнему актуальным. При этом на первый план выходит оценка достаточности усвоения железа и возможности поступления его с пищей как определяющих факторов для выбора программ нутритивной и железообеспечивающей коррекции гомеостаза. Многие клиницисты, однако, полагают, что при наличии анемии злокачественных новообразований (АН) даже умеренная анемия безвредна, и её можно оставлять без лечения, несмотря на наличие дефицита содержания железа. В то же время, анемия и преданемические состояния, как известно, ухудшают прогноз всех без исключения злокачественных новообразований, а наличие анемии может способствовать ещё и неоангиогенезу, являющемуся важнейшим

фактором выживания опухолевых клеток (Рукавицын О. А. с соавт., 2018). С другой стороны, АЗН может развиваться не только как результат самого патологического процесса, но и вследствие ХТ или радиотерапии (ятрогенное метаболическое осложнение). По данным, приводимым О. А. Рукавицыным (2018), после ХТ частота анемий лёгкой и умеренной степени составляет около 100%, средней и тяжёлой степени – 80% [1].

У всех наблюдавшихся пациентов на первом этапе нами оценены параметры НС и ферробаланс после перенесенного оперативного лечения КРР. Существенно, что интраоперационная кровопотеря была не более 150,0–280,0, т.е. была клинически не значимой или мало значимой. При этом выявлено (табл. 1), что у 20% оперированных НС соответствовал 29 баллам по АДВ, дефицит циркулирующих эритроцитов был не ярко выражен, а ферритин плазмы составлял 16,8–19,5 мг/л. У 34% перенесших обширные операции на толстой кишке НС соответствовал 30 баллам, дефицит циркулирующих эритроцитов был практически на том же уровне, но ферритин плазмы опускался ниже 15 мг/л. Это были, как правило, пациенты с T1N0M0, T2N0M0 стадиями КРР. У пациентов со стадиями T3N1M1 и T4N0M1 (46%) определялся высокий НР, НН в 33–35 баллов, более выраженный дефицит циркулирующего гемоглобина (Нв – 70–100 г/л), ферритин снижался до 1–2 мг/л или не определялся вовсе.

**Таблица 1**  
Лабораторные и расчётные показатели при железодефицитных состояниях (ЖДС)

оцененные параметры	ТЗН1М1, Т4N0M1 (n=30)			Т1N0M0, Т2N0M0, ТЗН1M0 (n=21)		
	Стадия процесса и ЖДС			Т1N0M0, Т2N0M0		ТЗН1M0
	Прелатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Анемия	Прелатентный дефицит железа	Латентный дефицит железа	Анемия
Нутриционный статус в баллах	29,0–29,1	30–30,3	31–32	29–30	30–30,5	33–35
нутриционный риск	83,5 < NRI < 90,4	83,5 < NRI < 97,3	83,5 < NRI < 97,5	83,5 < NRI < 97,5	83,5 < NRI < 97,5	NRI < 83,3
<b>Общий анализ крови</b>						
Нв, г/л	120–126	100–112	97–98	124–125	100–102	70–97
Эритроциты (число, в млн/мкл)	3,9–4,0	3,9–4,0	3,6–3,8	3,9–4,0	3,9–4,1	3,2–3,4
СОЭ	9–11	12–15	16–17	9–12	13–14	18–24
<b>Биохимические показатели обмена железа в крови</b>						
Железо сыворотки крови, моль/л	18–19	10–10,5	6–7	17–18	9–10	3–6
Насыщение трансферрина железом, %	29	19	26	28	19,4	22
Ферритин, мг/л	16,8	19,5	11,1–13,8	18,8	13,7	1,0–2,1

На основании изменений, выявленных при изучении нутритивного статуса и параметров обмена железа при различных стадиях онкопроцесса, в послеоперационном периоде все пациенты с нематастатическим и метастатическим КРР были разделены на группы:

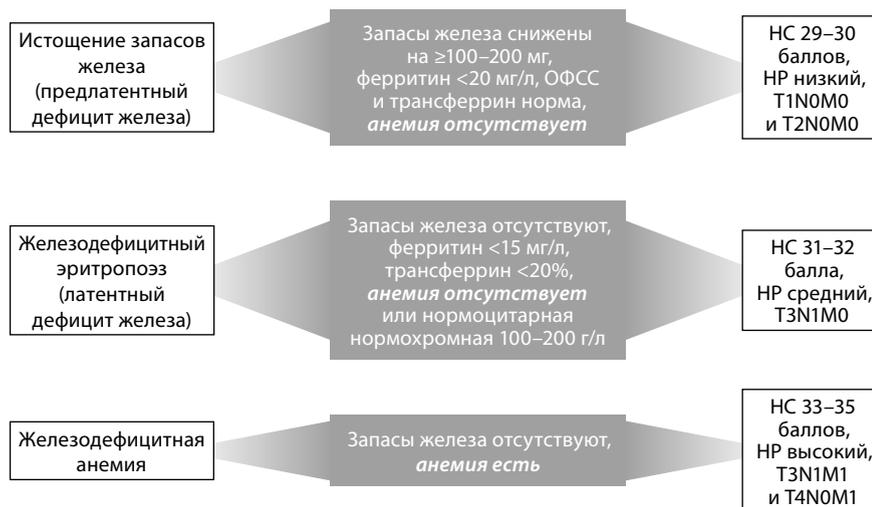
- оперированные пациенты с высоким НР с нематастатическим КРР в стадиях Т1N0M0, Т2N0M0 и латентным (после предварительной неоадьювантной коррекции и периперационного лечения) дефицитом железа или лёгкой анемией,
- оперированные пациенты со средним и низким НР с метастатическим КРР в стадиях процесса Т<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>1</sub> и с латентным дефицитом железа или анемией лёгкой степени,
- пациенты с метастатическим КРР, высоким НР в стадиях ТЗ-Т4 и анемией средней степени вследствие высокодозной ХТ (анемии тяжёлой степени в проведенных нами исследованиях не встретилось).

Как видно из таблицы 1, прелатентный и латентный дефицит железа, а у нескольких пациентов

и лёгкая степень анемии соответствовали, как правило, нематастатическому КРР Т1–2, ТЗN0M0 и нарушениям НС чаще 1–2 степени тяжести со средним и низким НР. У некоторых пациентов этой группы выявлялся дефицитный эритропоэз без анемии, высокий НР, что прогностически было негативно. Анемия средней степени отмечалась у наблюдавшихся нами пациентов с ТЗН1М1 и Т4N0M1, чему сопутствовали НС 3 степени тяжести по АВД и с высоким НР. Таким образом, железодефицитные состояния при КРР могут иметь несколько стадий. Как правило, эти стадии имели место, когда:

- а) были истощены запасы железа и нутритивная недостаточность (НН) по АВД либо отсутствовала, либо соответствовала незначительным 29–30 баллам с низким НР,
- б) когда имелся так называемый железодефицитный эритропоэз при НН в 31–32 балла с сомнительным НР и
- в) когда начинала развиваться железодефицитная анемия с высоким НР (рис. 3).

**Рисунок 3.**  
Стадии развития железодефицитных состояний и БЭН при КРР



Таким образом, среди обследованных выделены три группы пациентов, требовавшие различных лечебных подходов:

- Лёгкая степень анемии ( $90 \text{ г/л} \leq \text{Hb} \leq 110 \text{ г/л}$ ) отмечалась у пациентов, получавших НП (оперированные пациенты с высоким НР) с неметастатическим КРР в стадиях T1N0M0, T2N0M0 и латентным (после предварительной неоадьювантной коррекции и периоперационного лечения) дефицитом железа или лёгкой анемией,
- пациенты со средним и низким НР в стадиях процесса T1–2 и прелатентным и латентным дефицитом железа или анемией лёгкой степени,
- пациенты с высоким НР с метастатическим КРР в стадиях T3–T4 и анемией средней степени

тяжести вследствие высокодозной ХТ (анемии тяжёлой степени в проведенных нами исследованиях не встретилось).

Лёгкая степень анемии ( $90 \text{ г/л} \leq \text{Hb} \leq 110 \text{ г/л}$ ) отмечалась у 74% пациентов, получавших НП. Анемия средней степени ( $70 \text{ г/л} \leq \text{Hb} \leq 90 \text{ г/л}$ ) выявлена у 26%. Анемий тяжёлой степени в исследовании не встретилось, а остальные пациенты, вошедшие в исследование, находились, как указывалось выше, в стадии прелатентного и латентного железодефицита с не ярко выраженной нутритивной недостаточностью и различным НР. Как видно, из таблицы, такое выделение групп полностью совпадает с общепринятой в последнее время классификацией дефицита железа и проявлениями нутритивной недостаточности (рис. 4).

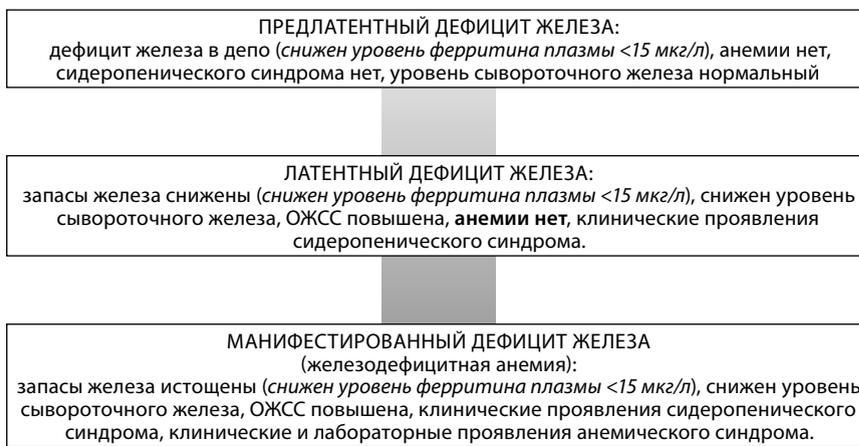


Рисунок 4. Современная классификация дефицита железа.

После проведения диагностического поиска в отношении нутриционного и железодефицитного статуса у пациентов с неметастатическим КРР в начале осуществлялась метаболическая коррекция

с помощью железосодержащих препаратов нутритивного действия (табл. 2) и (при недостаточном эффекте) – дополнительная фармаконутритивная коррекция препаратами железа.

Название препарата для сипинга	Содержание железа в 100 мл продукта
нутридринк	2,4 мг
Нутрикомп дринк плюс (содержит сульфат железа гидролизат)	1,7 мг
Нутризон (содержит железа сульфат)	1,6 мг
Пептамен	1,9 мг на 250,0

Таблица 2. Содержание железа в некоторых препаратах нутритивной поддержки

К сожалению, не во всех препаратах для парентеральной коррекции нутритивного статуса содержатся требующиеся микроэлементы, в том числе железо, что требует дополнительного введения электролитных и микроэлементных составов в сосудистое русло, которое уже загружено объёмами препаратов ХТ посредством подачи через помпу. Однако, при приёме внутрь железо плохо всасывается. При применении сипинга и технологий интрагастрального или энтерального введения нутритивных препаратов, содержащих железо, следует поэтому учитывать функциональный резерв органов желудочно-кишечного тракта (то есть, применять эти технологии, когда всасывание сохранено или лишь частично угнетено). Рассчитывая дефициты железа и потребности в нём, по-видимому,

также можно было бы рекомендовать ферросодержащие пищевые добавки в расчетных количествах (iron, железа хелат, железо плюс, vegan iron, феррогем, ferroguna, ferroglobin и др.) или аналогичного действия БАДы (ферлатум, компливит железо, пивные дрожжи с железом, сорбфердурулекс и др.). Нами показано, что описанная коррекция с помощью препаратов НП оказалась эффективной при прелатентных и латентных железодефицитных состояниях (незначительной и недлительной кровопотере при выявлении следов крови в реакции кала на скрытую кровь).

При более глубоком дефиците железа, когда средствами нутритивной поддержки не удавалось обеспечить потребности в нём, прибегали к дополнительной или самостоятельной заместительной

**Рисунок 5.**  
Классификация препаратов железа и их биодоступность (цит. из интернет-лекции).



**Таблица 3**  
Эффективность коррекции метаболических нутритивных и железодефицитных нарушений с использованием различных препаратов железа

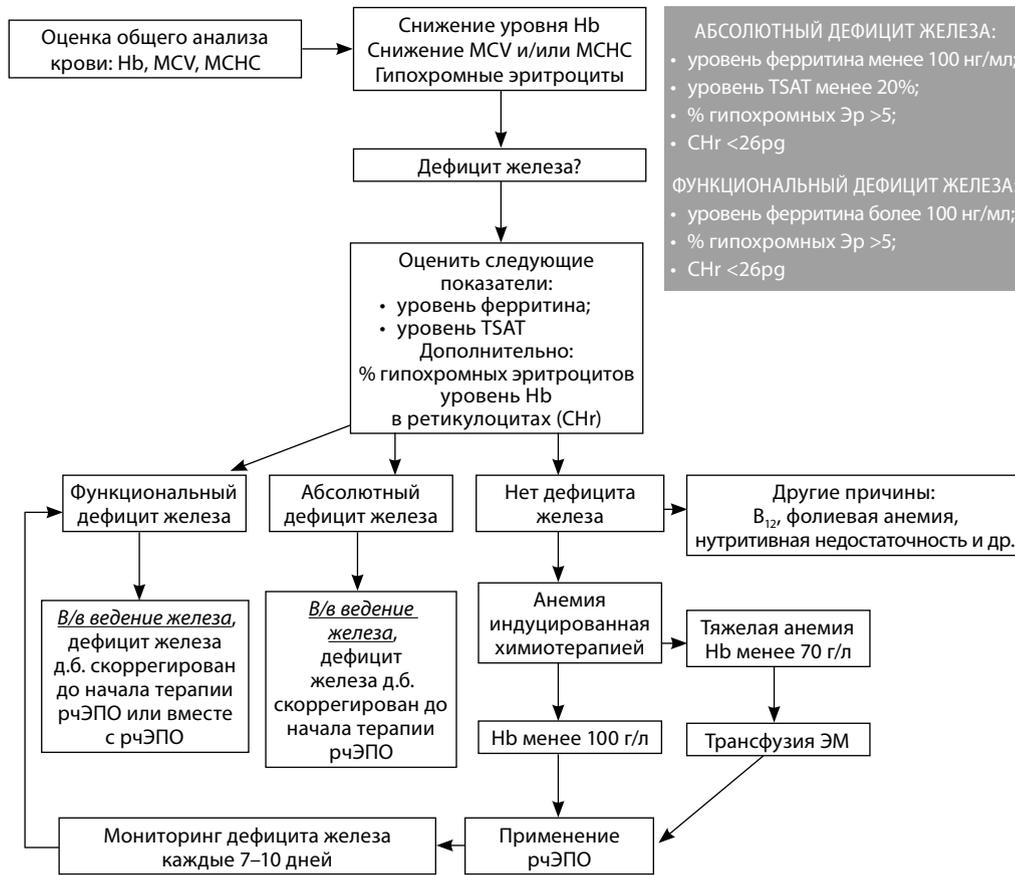
Исходные параметры обмена железа	При коррекции препаратом НП	При коррекции железа (III) ГО + НП	При коррекции железа (III) ГСК +НП
<b>гемоглобин</b>			
До коррекции	9,4±0,5	9,7±0,5	9,7±0,5
После коррекции	9,7±0,6 P=0,6	12,7±0,9 P=0,02	10,8±0,8 P=0,05
<b>гематокрит</b>			
До коррекции	29,3±1,2	30,7±1,0	30,7±1,0
После коррекции	30,7±1,0 P=0,4	32,1±1,0 P=0,5	31,5±0,9 P=0,1
<b>среднее содержание гемоглобина в эритроците</b>			
До коррекции	24,07±1,2	24,07±1,2	24,07±1,2
После коррекции	24,73±1,2 P=0,9	24,88±1,2	24,77±1,4
<b>средний объем эритроцита</b>			
До коррекции	77,17±2,2	77,17±2,2	77,17±2,2
После коррекции	77,97±2,3 P=0,81	80,97±2,3 P<0,02	79,87±2,3 P<0,05
<b>средняя концентрация гемоглобина в эритроците</b>			
До коррекции	31,7±0,8	32,1±0,8	31,7±0,8
После коррекции	32,9±0,8 P<0,05	35,9±1,3 P<0,05	33,6±1,7 P=0,5
<b>ферритин</b>			
До коррекции	104,2±41,3	104,2±41,3	104,2±41,3
После коррекции	343,5±79,8 P<0,032	800,5±100,9 P<0,02	489,6±78,2 P<0,05

медикаментозной в/в коррекции специальными железосодержащими препаратами (рис. 5), не отменяя парентерально-энтерального спецпитания. Как видно, подобные ситуации возникали, как правило, при развитии уже начальных стадий анемий (в лёгкой стадии).

Выясняя преимущества отдельных ферросодержащих препаратов для в/в дополнительной (помимо НП) коррекции железа при КРР, мы сравнили группы пациентов с высоким НР (при встретившихся нам Т3N1M1 и Т4N0M1), получавших ХТ+НП и железа (III) гидроксид олигоизомальтозат с группой пациентов, получавших ХТ+НП и железа

(III) гидроксид сахарозный комплекс. Оказалось, что сочетание ХТ и НП железосодержащими составами с дополнительной коррекцией дефицита железа препаратом железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (железа (III) ГО), оказалось несколько эффективнее, чем использование ХТ под прикрытием железосодержащей НП и медикаментозным восполнением недостатка железа железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (железа (III) ГСК) (табл. 3).

Видно, что при применении железа (III) ГО достоверно активнее пополняется депо железа, удерживающее данный микроэлемент в связанном



**Таблица 3а**  
Алгоритм лечения анемий у онкологических больных в соответствии с рекомендациями RUSSCO и PAT (2018) [15].

состоянии и отдающее его порционно. Это видно из положительной динамики восполнения гемоглобина в эритроците и даже при более длительном наблюдении (в течение 4–4 недель вплоть до срока назначения ХТ) некоторый рост Hb в сыворотке крови.

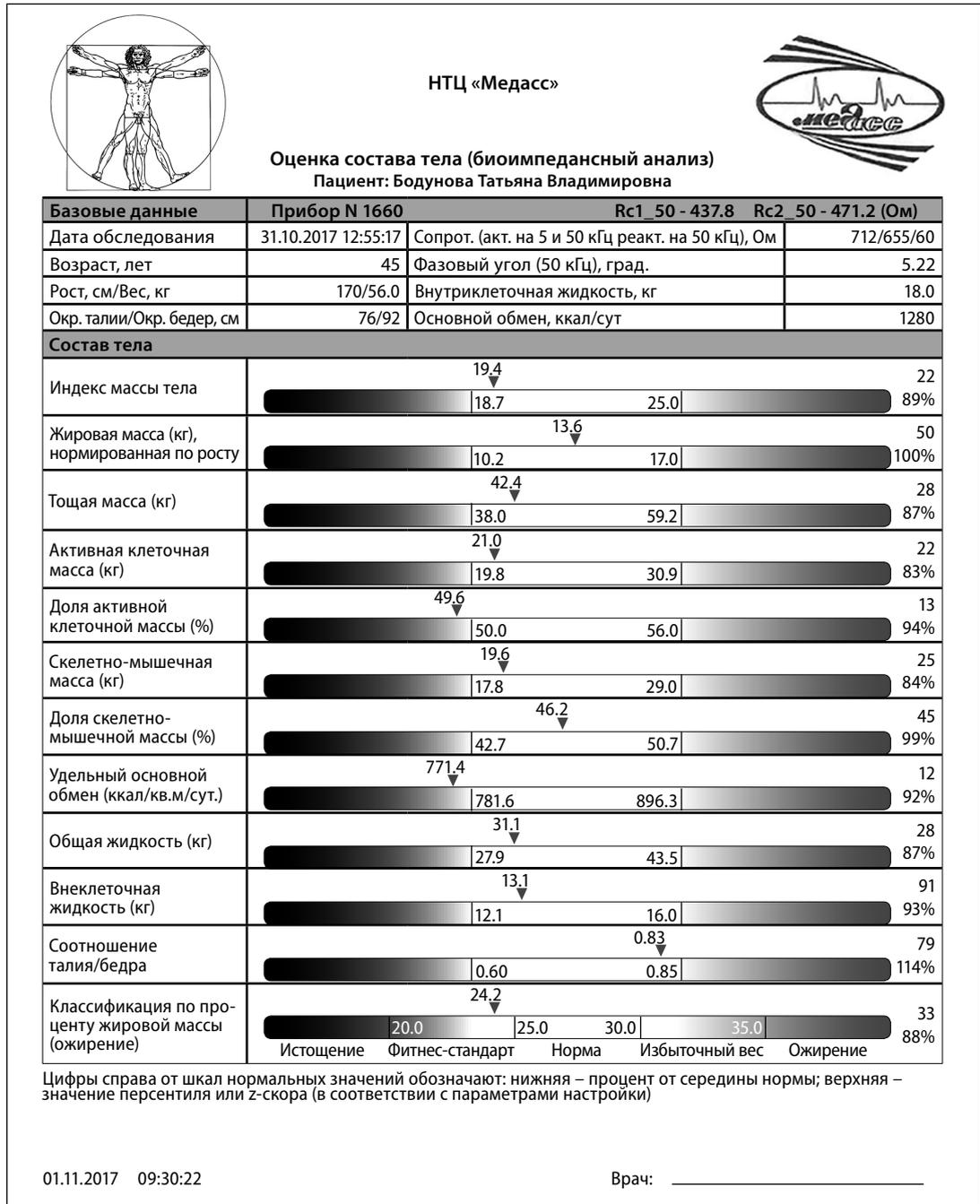
В целом, при возникновении анемий мы руководствовались рекомендациями RUSSCO (2018) и рекомендациями Российской ассоциации трансфизиологов (PAT) (табл. 3а).

Вторым этапом исследования явилась оценка роли нутриционного сопровождения и феррокоррекции после проведенной пациентам ХТ. При раке ободочной кишки и ректосигмоидного соединения в соответствии с рекомендациями RUSSCO и PAT адьювантная ХТ рекомендуется пациентам с рТ4N0 или рТ1–4N+, а также может рекомендоваться больным с рТ3N0M0 с факторами негативного прогноза и с учётом уровня микросателлитной нестабильности (MSI). Однако, не только токсическое влияние самих опухолей (выделение ими ПИФ и других молекулярно-генетических маркёров, угнетение и извращение функций детоксикационной и иммунной систем организма, влияние на микробиотический пул и т.д.), но и само проведение ХТ-лечения обладает рядом негативных явлений. Это может проявляться как минимум нарушениями аппетита, извращением вкуса (дисгевзия), тошнотой и рвотой, диареей, угнетением кроветворения, лейкопенией, тромбоцитопенией, стоматитами, поражением печени, мочевыводящей системы. Из-за действия токсикантов-химиопрепаратов ХТ может сопровождаться такими метаболическими осложнениями

как нутриционная недостаточность различной степени, нарушения в обмене микроэлементов, в частности, железа и др.). Вследствие этого развиваются белково-энергетическая недостаточность (БЭН), различной степени, железодефицитные состояния [15]. В изучении последних намечился определённый прогресс, однако, в силу значимости железа во многих биохимических процессах в организме коррекция его дисбаланса представляет по-прежнему значительный интерес. Благодаря использованию АДВ представляется возможным уточнить не только нутриционные последствия ХТ, но и выявить дефициты электролитов и микроэлементов и, в частности, дефицит железа.

Далее применялась патогенетическая коррекция НС и дефицита железа (только после проведения ХТ, как указывалось выше, ряд препаратов для ХТ может связываться с железом и вызывать нежелательные явления). Все вошедшие в исследование пациенты получали ХТ по схеме FOLFOX. В качестве примера приведём и/б. Пациентка Б., 45 лет с раком поперечно-ободочной кишки Т4N0M0 с сужением просвета, выполнена в срочном порядке правосторонняя гемиколэктомия, расширенная лимфаденэктомия, аппаратный илеотрансверзоанастомоз «бок-в-бок». Назначена адьювантная ХТ в режиме FOLFOX (оксолиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в день, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400+инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м<sup>2</sup> в помпе на 46 часов). В первый же день ХТ была назначена нутриционная коррекция в связи со сниженным удельным основным обменом и низкой долей активности клеточной массы (рис. 6).

**Рисунок 6.**  
Результаты биоимпедансной оценки состава тела у пациентки в первые сутки ХТ



В программу адъювантной терапии ввели феррумкоррекцию, нутритивную поддержку: диетологическую и сипинговую гипералиментацию до 3500–3700 ккал/сут, физические упражнения, с 3-х суток – рыбная диета, для сипинга – суппортан до 500,0 в сутки, фармаконутриенты: глутамин перорально 20–30 г в сутки в течение 5 дней, рыбий жир в капсулах по 2,5 г × 2 раза в сутки, индометацин 50 мг × 2 раза в день, противоточные препараты (оницит или ондасетрон), карнитин 2 г в сутки, прокинетики метоклопрамид 10 мг перед едой, бетулин, ретаболил 2,0 в/м однократно, рекомендованы дроабинол 2,5 мг/сут в течение 10 дней, чай с мятой, цитрусовые, розмарин, красный перец, чеснок, горький миндаль, куркума, имбирь, петрушка, сельдерей. Пациентка несмотря на T4N0M1 оказалась весьма комплаентной. Несмотря

полученную ХТ, под прикрытием НП параметры её АД и соматометрии оказались вполне удовлетворительными (рис. 7).

Из табл. 7 видно, что повысилась масса тела, ликвидировался дефицит активной клеточной массы, нормализовался фазовый угол, определяется MSI, что прогностически благоприятно, снизился нутриционный риск.

Полученные при исследовании результаты четко характеризуют роль и место сипингового и парентерального нутриционного сопровождения программ ХТ у больных КРР, сопровождающимся нарушениями НС и в т.ч. обмена железа. При этом параметры обмена железа позволили уточнить характер его нарушений, провести дифференциальную диагностику железодефицитных синдромов по набору минимальных диагностических



**Рисунок 7.**  
Результаты биоимпедансной оценки состава тела у пациентки после курса ХТ

критериев (табл. 4) и их коррекцию, т.е. в комбинациях с параметрами АВД обеспечили выбор персонализированной программы лечения.

Хотя считается, что у пациентов с хроническими заболеваниями ферритин сыворотки (ФС) – плохой маркер дефицита железа и ЖДА [16], по полученным нами данным, ферритин может достоверно изменяться, обеспечивая депо для поступающего железа. По-видимому, это находит объяснение у ряда авторов, показавших, что опухолевые клетки

репрограммируют метаболизм железа, подавляя экспрессию ферритина и, по-видимому, активируя экспрессию рецептора трансферрина (CD71), вовлекая и железо в механизмы канцерогенеза, (железом можно убить опухолевую клетку, но и нанести при его избытке вред организму).

Для избежания нежелательных явлений в последнее время, как указывалось выше, созданы и разрешены к применению препараты, позволяющие высвободиться железу порционно.

Стадии дефицита железа	Ферритин сыворотки	Железо сыворотки	Гемоглобин
Прелатентная (скрытая)	уменьшение		
Латентная (скрытая)	уменьшение	уменьшение	
Явная	уменьшение	уменьшение	уменьшение

**Таблица 4**  
Диагностические признаки дефицита железа и железодефицитной анемии

**Таблица 5.**  
Дифференциальная диагностика железодефицитных синдромов

ЖД синдромы	ферритин	НТЖ (насыщение трансферрина железом)	Гепсидин
Абсолютный ДЖ	↓	↓	↓
Функциональный ДЖ	N	↓	чаще ↓
Депонирование железа	↑	↓	↑

В частности, при использовании препарата железа (III) ГО обеспечивается контролируемое высвобождение железа (за счёт инновационной матрицы из коротких цепей олигоизомальтозата и гидроксидов железа, объединённой комплексообразующей технологией), причём рост ферритина не достигает запредельных величин, тем не менее, создаётся минимальный риск свободного железа в организме [7].

Следует, кроме того, отметить, что многие авторы считают также концентрацию гепсидина весьма важным лабораторным маркером, в частности, позволяющим прогнозировать ответ на пероральную ферротерапию у пациентов с ЖДА. При уровне гепсидина >20 мкг/л неэффективность пероральной ферротерапии можно ожидать с вероятностью 81,6% [8]. Используя этот тест, по-видимому, в ряде случаев с определённой вероятностью, а также в комбинации с определением ферритина, НТЖ (табл. 5) можно предсказать эффективность пероральной ферротерапии у конкретного пациента и дополнительно убедиться в правильности выбранной тактики (сипинговой, парентеральной или смешанной коррекции БЭН и железодефицита).

Несомненно, при выявлении абсолютного дефицита железа, анемии вначале необходимо дифференцировать её различные возможные причины. Так, известно [17], если наблюдается ретикулоцитоз, следует дифференцировать гемолитический процесс и острую кровопотерю (как это может быть в том числе, при КРР). Если число ретикулоцитов неадекватно степени анемии (т.е. меньше 3–5%), целесообразно исключить алиментарную недостаточность железа, витамина В12 или фолатов с последующей соответствующей нутриционной коррекцией [17]. Понятно также, что если уровень сывороточного ферритина меньше 100 мкг/л или близко к этому, необходимо начинать восполнение дефицита железа даже при нормальных концентрационных показателях Нв.

Таким образом, при лечении пациентов с КРР, подвергшихся комбинированному лечению (хирургическое + ХТ) и с анемиями, обусловленными, в том числе, нарушением всасывания вследствие обширных резекций кишечника (анемии смешанного генеза), требуется глубокая диагностика и соответствующая тактика. Большинство авторов рекомендуют для оценки нарушений обмена железа применённые нами и некоторые дополнительные диагностические маркёры (как минимум: ферритин сыворотки (ФС), насыщение трансферрина железом (НТЖ, или TSAT), гепсидин сывороточный, ЭПО, сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР) (сТФР/лог ФС), различные эритроцитарные индексы (НУРО, СНг, RET-He), Нв крови, количество эритроцитов (RBC), Ht (HCT), цветной показатель (ЦП), который при анемии <0,85 и отражает среднее содержание Нв в эритроците

(HGb), средний объём эритроцита (MCV – mean corpuscular volume -, который в норме составляет 80–95 фл, а при анемии снижается).

Так как тяжёлой анемии у наблюдавшихся нами пациентов не встретилось, применённый нами клинический протокол нутритивного сопровождения ХТ также, как и в первой части исследования, включал лечение НН и коррекцию прелатентного и латентного феррумдефицита препаратами НП, содержащими железо. При выявлении анемии лёгкой степени дополнительно использовали собственно препараты железа для орального применения, полимальтозный комплекс гидроксида железа трёхвалентного (100–200 мг эл. железа в сутки). При анемии средней степени применяли парентеральные препараты железа (расчет в зависимости от массы и уровня Нв). Индивидуальные дозы препаратов железа для парентерального введения рассчитываются на основании общего дефицита железа в организме по формуле Ganzoni: Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) x (нормальный уровень Нв – Нв больного) (г/л) x 0,24 + депонированное железо (мг). (Для больных с массой тела более 35 кг: нормальный уровень Нв = 150 г/л, количество депонированного железа = 500 мг).

Таким образом, лечение уже развивающейся ЖДА включало прежде всего устранение причины дефицита железа (если это было возможно) и ферротерапию (в зависимости от его выраженности) средствами нутритивной коррекции, препаратами железа или их сочетанием. Следует отметить, что и в случае дефицита железа как осложнения ХТ, предпочтительным оказался, как и в первой части работы, парентерально вводимый железа (III) ГО. Одномоментное разовое введение дозы в 1000 мг не вызывало нежелательных явлений (диспептических расстройств в виде тошноты, дискомфорта в эпигастрии, диареи или запора, сосудистых нарушений, подъёма АСТ, АЛТ и др.), что обусловлено дозированным поступлением железа в кровоток благодаря особой запатентованной матрице препарата. При применении железа (III) гидроксид сахарозного комплекса в 2-х случаях имели место слабо выраженные нежелательные явления (тошнота, кратковременная сосудистая реакция).

При адекватном лечении, т.е. под контролем АД (контроль НН) и маркёров железодефицитных состояний, уже в течение первых 3 суток наблюдалось увеличение числа ретикулоцитов в крови, тенденция к нормализации НС. Через месяц лечения имело место увеличение уровня гемоглобина в среднем на 20 г/л (контроль проводился перед повторными курсами ХТ). Прием железосодержащих препаратов нутритивной поддержки или (при наличии анемии в анамнезе) препаратов железа рекомендовали продолжать еще в течение не менее 3 месяцев после нормализации уровня гемоглобина – пока

концентрация ферритина не достигнет уровня около 50 нг/мл (т.е. до восстановления тканевых запасов железа).

Переливание же компонентов крови (эритроцитарной массы), в соответствии с рекомендациями RUSSCO (2018) и PAT в настоящее время применяется только для лечения ЖДА при угрожающей жизни (анемической коме) или тяжелой анемии (Hb < 60 г/л), сопровождающейся признаками декомпенсации. При этом альтернативой служат препараты ЭПО. Однако, в задачи данного исследования не входило исследование тактики при тяжёлых анемиях в силу не встретившихся

подобных ситуаций. Целесообразно лишь отметить, что в настоящее время существует много гемопоэтических факторов. Считается, что при использовании химиотерапевтических режимов с риском миелосупрессии более 20% и при наличии в анамнезе снижения нейтрофилов после предыдущих проведенных курсов ХТ для профилактики нейтропении целесообразно применение препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [5]. Эти же авторы рекомендуют для стимуляции созревания мегакарицитов препарат ИЛ-11, а для борьбы с анемией – препарат ЭПО [5].

## Выводы

1. Анемия злокачественных новообразований при колоректальном раке может развиваться не только как результат самого злокачественного образования, но и возникать ятрогенным путём как следствие химиотерапии и неадекватного нутриционного сопровождения у больных с высоким нутриционным риском.
2. Железодефицитные состояния (до развития клинически выраженной анемии) доступно корректировать с помощью комплексных программ нутритивной поддержки, в том числе при дополнительном использовании фармаконутриентов. И лишь при возникновении клинически значимой анемии следует прибегать к традиционным препаратам возмещения
3. При наличии железодефицитных состояний дополнительная коррекция дефицита железа наиболее оптимальна при использовании препарата железа (III) ГО, отличающегося преимуществом (наличием специальной матрицы, позволяющей дозировать и профилактировать осложнения, связанные с его передозировкой). Препарат железа (III) ГО – препарат выбора при проведении дополнительной фармаконутриентной коррекции у больных колоректальным раком, получающих высокодозную химиотерапию.

## Литература | References

1. Анемии (под ред. О.А. Рукавицына).-М., Гэотар-Медиа, 2018.-165с.  
ОА Rukavitsyn Anemias. Moscow, Geotar-Media, 2018.-165 p.
2. Нутрициология в онкологии пищеварительного тракта (под ред. И.Е. Хагькова, Л.Н. Костюченко).- М.,2018.- 346 с.  
I. Ye. Hatkov, L. N. Kostyuchenko. Nutritiology in oncology of the digestive tract. Moscow., 2018.- 346 p.
3. Рак толстой кишки (под ред. Дж. Мейерхардта, М. Сандерса).-М.,2009.-183 с.  
J. Meyerhardt, M. Sanders/ Colon cancer. Moscow., 2009.-183 p.
4. В. Дж. Маршалл. Клиническая биохимия.- М.,2015, С. 343-346.  
V.J. Marshall. Clinical biochemistry.- М., 2015, p. 343-346.
5. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 4-е изд. М., Практическая медицина, 2018, С. 208-223.  
Perevodchicova NI, Guidelines for the chemotherapy of tumor diseases. 4th ed. M., Practical medicine, 2018, p. 208-223.
6. Vartanian A. A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer.- Russian journal of biotherapy. 2017; vol. 16:14-20.-6
7. Fonseca-Nunes A., Jakszyn P., Agudo A. Iron and cancer risk – a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev2014;23:12-31. PMID: 24243555.-7
8. Bregman, D. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. Am J Hematol 2013 Feb;88(2):97-10-8
9. Ludwig H. et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. Wiener klinische Wochenschrift 127.23-24 (2015): 907-919-9
10. Gozzelino R., Arosio P. Iron Homeostasis in Health and Disease. Int J Mol Sci 2016;115.-10
11. Kew M. C. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. Liver Cancer. 2014;3(1.:31-40. DOI: 10.1159/00034-11
12. Cao J. Y., Dixon S. J. Mechanisms of ferroptosis. Cell Mol Life Sci 2016;73:2195-209. DOI: 10.1007/s00018-016-2194. PMID: 27048822.-12
13. Kaminski M. M. et al. Inhibition of constitutively activated NF-κB induces ROS- and iron dependent cell death in cutaneous T cell lymphoma. Cancer Res 2009;69(6.:2365-74. DOI: 10.1158/0008-5472. PMID: 19258503-13
14. Снеговой А. В., Аарго М. и др. Злокачественные опухоли.-2016.-№ 4.-с.368-377  
Snegovoy A. V., Aargo M., et al. Malignant tumors.-2016.-№ 4.- p. 368-377.
15. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии.- М.,2018.-с. 494-502 и 289-325.  
Malignant tumors. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. M.,2018, p. 494-502 and 289-325.
16. Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C. et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. Eur. J. Cancer 2009; 45: 1603-15-16
17. Wang J., Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism // Biochem J. 2011; 434(Pt 3): 365-381-18