

АНЕМИИ

ANEMIA

Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями

Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors

*В.Т. Сахин¹, Е.Р. Маджанова¹, Е.В. Крюков³,
А.В. Сотников², А.В. Гордиенко², О.А. Рукавицын³*

*VT Sakhin¹, ER Madzhanova¹, EV Kryukov³, AV Sotnikov²,
AV Gordienko², OA Rukavitsyn³*

¹ ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, ул. Маштакова д. 4, Московская область, Подольск, Российская Федерация, 142110

¹ 1586 Military Clinical Hospital, 4 Mashtakova str., Podolsk, Russian Federation, 142110

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

² SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

³ NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya sq., Moscow, Russian Federation, 105229

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Изучить значение нарушений обмена железа и влияние некоторых цитокинов на развитие анемии у пациентов с солидными опухолями.

Aim. To study the impact iron metabolism disturbances and cytokine levels on the development of anemia in patients with solid tumors.

Материалы и методы. В исследование включено 42 пациента со злокачественными новообразованиями. Среди них пациентов с анемией было 24 (19 мужчин, 5 женщин; средний возраст $67,7 \pm 10$ лет), без анемии — 18 (15 мужчин, 3 женщины; средний возраст $65,7 \pm 14$ лет). Диагноз анемии установлен в соответствии с критериями ВОЗ (у мужчин: число эритроцитов менее $4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %; у женщин: число эритроцитов менее $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36 %).

Materials & Methods. The research included 42 patients with malignant neoplasms, including 24 patients with anemia (19 men and 5 women, median age 67.7 ± 10 years) and 18 patients without anemia (15 men, 3 women, median age 65.7 ± 14 years). Anemia was diagnosed according to the WHO criteria (in men: erythrocytes $< 4.0 \times 10^{12}/L$, hemoglobin < 130 g/L, hematocrit < 39 %; in women: erythrocytes $< 3.8 \times 10^{12}/L$, hemoglobin < 120 g/L, hematocrit < 36 %).

Результаты. Выполнен сравнительный анализ показателей обмена железа у пациентов с анемией и без нее. Установлены более низкие значения сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом у пациентов с анемией ($p < 0,05$). Пациенты с анемией в сравнении с пациентами без таковой имели более низкий уровень железа и коэффициент насыщения трансферрина железом ($p < 0,05$). Общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень ферритина, трансферрина, С-реактивного белка, непрямого билирубина в исследуемых группах не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). У пациентов с анемией отмечалось более высокое содержание интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) ($p < 0,05$). Для ИЛ-6 показана отри-

Results. A comparative analysis of iron metabolism in patients with and without anemia was performed. The lower values of serum iron and transferrin saturation in patients with anemia were shown ($p < 0.05$). The total iron-binding capacity, the levels of ferritin, transferrin, C-reactive protein, indirect bilirubin were similar between groups ($p > 0.05$). Higher levels of interleukins 6 and 10 (IL-6 and IL-10) were observed in patients with anemia ($p < 0.05$). For IL-6, correlations were observed with levels of erythrocytes ($r = -0,58$), hemoglobin ($r = -0,57$), hematocrit ($r = -0,52$), and leukocytes ($r = 0,42$). The levels of IL-10 slightly correlated with the levels of erythrocytes, leukocytes, platelets, MCV, and MCH ($r < 0.3$). For IL-10, correlations were established with levels of MCHC ($r = -0,71$), hemoglobin ($r = -0,64$) and hematocrit ($r = -0,32$). Cor-

цательная корреляция умеренной силы с уровнем эритроцитов ($r = -0,58$), гемоглобина ($r = -0,57$), гематокрита ($r = -0,52$) и прямая корреляция с уровнем лейкоцитов ($r = 0,42$). Между ИЛ-10 и уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, MCV, MCH также установлены слабые связи ($r < 0,3$). Для ИЛ-10 выявлена сильная отрицательная корреляция с МСНС ($r = -0,71$) и отрицательная корреляция умеренной силы с уровнем гемоглобина ($r = -0,64$) и гематокрита ($r = -0,32$). Наличие взаимосвязей между уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и уровнями гемоглобина, эритроцитов и некоторых цветовых индексов может свидетельствовать об их влиянии на развитие анемии у данной категории пациентов.

Заключение. Установлено наличие функционального дефицита железа у пациентов с анемией; показаны несколько причин развития анемии и значимая роль интерлейкинов в ее патогенезе.

Ключевые слова: рак, анемия, обмен железа, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

Получено: 21 марта 2017 г.

Принято в печать: 22 июля 2017 г.

Для переписки: Валерий Тимофеевич Сахин, канд. мед. наук, ул. Маштакова, д. 4, Московская область, Подольск, Российская Федерация, 142110; тел.: +7(916)314-31-11; e-mail: SahinVT@yandex.ru

Для цитирования: Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):514–8.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518

relations between the levels IL-6, IL-6 and hemoglobin, erythrocytes and several color indices may indicate their influence on the development of anemia in patients with malignant neoplasms.

Conclusion. A functional iron deficiency in patients with anemia was found. Several causes of anemia development and significant role of interleukins in anemia pathogenesis were also discovered.

Keywords: cancer, anemia, iron metabolism, interleukin-6, interleukin-10.

Received: March 21, 2017

Accepted: July 22, 2017

For correspondence: Valery Timofeevich Sakhin, PhD, 4 Mashtakova str., Podolsk, Russia, 142110; Tel.: +7(916)314-31-11; e-mail: SahinVT@yandex.ru

For citation: Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors. Clinical oncohematology. 2017;10(4):514–8 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518

ВВЕДЕНИЕ

Более чем у 30 % пациентов с раком ко времени первичной диагностики заболевания до начала противоопухолевой терапии обнаруживается анемия [1, 2]. Для диагностики анемии принято использовать критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (у мужчин: число эритроцитов — менее $4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — менее 130 г/л, гематокрит — менее 39 %, у женщин: число эритроцитов — менее $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — менее 120 г/л, гематокрит — менее 36 %). Анемия проявляется снижением работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции [3] и показателей выживаемости [4].

Патогенез анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями — многокомпонентный и включает в себя такие факторы, как острая или хроническая кровопотеря вследствие повреждения опухолью окружающих тканей и органов, метастатическая инфильтрация костного мозга с угнетением эритропоэза, гемолиз, дефицит витамина В¹² и фолиевой кислоты, почечная недостаточность [5, 6]. Кроме того, появляется все больше исследований, в которых показано значение дефицита железа и повышенного образования провоспалительных медиаторов как факторов развития анемии у больных раком. Выявлены патологические изменения в метаболизме железа [7], приводящие к недостаточному его посту-

плению в эритробласты и появлению клинических признаков железодефицитной анемии. Выполнены исследования, в которых установлен положительный эффект лечения препаратами железа с повышением уровня гемоглобина у этой категории больных [8].

Выделяют функциональный и абсолютный дефицит железа. Уровень ферритина менее 100 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом менее 20 % характеризует абсолютный дефицит железа [9]. Уровень ферритина более 100 мкг/л в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом менее 20 % указывает на функциональный дефицит железа.

В настоящее время проведено небольшое число исследований, в которых изучался дефицит железа у больных раком. Однако не у всех пациентов выполнялся необходимый спектр лабораторных исследований обмена железа [5, 10]. Между тем появляется все больше сообщений о том, что провоспалительные цитокины имеют большое значение в патогенезе анемии у пациентов с солидными опухолями [11]. В некоторых работах подтверждена взаимосвязь между развитием анемии и уровнем цитокинов [12, 13]. Все это обуславливает необходимость дальнейших исследований обмена железа и медиаторов воспаления у пациентов с раком.

Цель исследования — изучить значение нарушений обмена железа и влияние некоторых цитокинов на развитие анемии у пациентов с солидными опухолями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 42 пациента со злокачественными новообразованиями. Среди них пациентов с анемией было 24 (19 мужчин, 5 женщин; средний возраст $67,7 \pm 10$ лет), без анемии — 18 (15 мужчин, 3 женщины; средний возраст $65,7 \pm 14$ лет). Критерий анемии по уровню гемоглобина: у мужчин — менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л. В группе пациентов с анемией были больные с установленным раком желудка ($n = 6$; II стадия — 1, III стадия — 1, IV стадия — 4), двенадцатиперстной кишки ($n = 1$; III стадия), толстой кишки ($n = 5$; III стадия — 2, IV стадия — 3), молочной железы ($n = 4$; III стадия — 2, IV стадия — 2), яичников ($n = 2$; III стадия) и меланомой кожи ($n = 1$; стадия IV). В группе без анемии рак толстой кишки установлен у 5 пациентов (II стадия — 2, III стадия — 3), рак желудка — у 4 (II стадия — 1, III стадия — 2, IV стадия — 1), рак прямой кишки — у 4 (II стадия — 1, III стадия — 3), рак молочной железы — у 3 (II стадия — 1, III стадия — 2), метастазы злокачественных опухолей из невыявленного первичного очага — у 2 (IV стадия). Из 42 пациентов у 31 рак диагностирован впервые, у 7 имели место рецидивы после комбинированного лечения (хирургического и полихимиотерапии). У 4 пациентов рецидивы развились после хирургического лечения.

Всем пациентам выполняли общий клинический анализ крови с подсчетом эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, определением уровня гемоглобина, гематокрита, а также проводили расчет эритроцитарных индексов. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Sysmex XS-500i (Япония). Референсные значения составляют:

- MCV (средний объем эритроцита) — 80–100 фл;
- MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) — 27–31 пг;
- MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) — 300–380 г/л;
- НСТ (гематокрит): мужчины — 44–48 %, женщины — 36–42 %.

Также определяли уровень (референсные значения):

- сывороточного железа (8–32 мкмоль/л);
- общую железосвязывающую способность (ОЖСС; 44–76 мкмоль/л);
- ферритина (20–250 мкг/л);
- С-реактивного белка (СРБ; 0–35 мг/л);
- коэффициент насыщения трансферрина железом феррозиновым методом, вычисляемый по формуле: сывороточное железо / ОЖСС (20–50 %);
- содержание непрямого билирубина в крови (общий — 20,5 мкмоль/л, не прямой — 70 %).

Все измерения проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus Au 480, (Beckman Coulter, США) в соответствии с инструкцией. Уровень трансферрина (референсное значение 2,15–3,8 г/л) определяли на автоматическом анализаторе Siemens Admia 1200 (Diamond Diagnostics, США) в соответствии с инструкцией.

Исследование уровней провоспалительного (интерлейкин-6, ИЛ-6) и противовоспалительного (интерлейкин-10, ИЛ-10) цитокинов выполнялось методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США).

Для исследуемых параметров рассчитывали среднее и межквартильный интервал (МКИ). Статистическую значимость различий между выборками определяли с помощью *U*-критерия Манна—Уитни. Критерии считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Статистически значимым отличием коэффициента *r* от 0 признавали уровень $p < 0,05$. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе StatSoft Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены показатели гемограммы у пациентов исследуемых групп.

Пациенты с анемией в сравнении с группой без анемии имели более низкий уровень гемоглобина, эритроцитов, НСТ и МСНС ($p < 0,05$). Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, MCV и МСН в исследуемых группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа биохимических показателей в исследуемых группах.

Пациенты с анемией в сравнении с пациентами без анемии имели более низкий уровень железа и коэффициент насыщения трансферрина железом ($p < 0,05$). Показатели ОЖСС, ферритина, трансферрина, СРБ, непрямого билирубина в исследуемых группах не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа уровней цитокинов в исследуемых группах.

Пациенты с анемией в сравнении с группой без анемии имели более высокий уровень как провоспалительного (ИЛ-6), так и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов ($p < 0,05$).

Результаты исследования влияния уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 на показатели гемограммы представлены в табл. 4.

Таблица 1. Средние (МКИ) показатели клинического анализа крови у пациентов с солидными опухолями в группах с наличием анемии и без таковой

Показатель	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	<i>p</i>
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	9,3 (6,6–11,2)	8,3 (5,6–10)	$> 0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	3,7 (3,1–4,4)	4,5 (4,1–4,9)	$< 0,05$
Гемоглобин, г/л	97,1 (86–109)	134,4 (124–149)	$< 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	395,6 (219,5–556)	277 (245–309)	$> 0,05$
НСТ, %	30,5 (27,2–33,6)	38,6 (36,1–42,3)	$< 0,05$
MCV, фл	83,5 (75,5–91,7)	86,2 (84,1–91,3)	$> 0,05$
MCH, пг	26,4 (23,5–27,8)	30,1 (29,3–32,8)	$> 0,05$
MCHC, г/л	314,4 (295–330)	348 (343–355)	$< 0,05$

Таблица 2. Средние (МКИ) значения биохимических показателей у пациентов с солидными опухолями в группах с анемией и без таковой

Показатель	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	<i>p</i>
Железо, мкмоль/л	5,6 (2,9–6,2)	10,4 (7,2–14,4)	< 0,05
ОЖСС, мкмоль/л	58,2 (47,7–67,5)	63,6 (54,0–69,0)	> 0,05
Коэффициент насыщения трансферрина, %	8,6 (4,6–7,4)	17,7 (12,6–21,6)	< 0,05
Ферритин, мкг/л	231,7 (24,1–499,3)	256,1 (94,3–386,5)	> 0,05
Трансферрин, г/л	2,5 (1,7–2,9)	2,2 (1,6–2,4)	> 0,05
СРБ, мг/л	84,9 (17,6–139)	40,7 (9,3–65,7)	> 0,05
Непрямой билирубин, мкмоль/л	13,1 (11,0–18,0)	9,3 (3,0–15,0)	> 0,05

Таблица 3. Средние (МКИ) значения уровня цитокинов в плазме у пациентов с солидными опухолями в группах с анемией и без таковой

Цитокин	Пациенты с анемией	Пациенты без анемии	<i>p</i>
ИЛ-6	21,5 (1,5–65,2)	3,4 (0–9,4)	< 0,05
ИЛ-10	8,8 (4,5–17,7)	0,8 (0,2–5,1)	< 0,05

Между ИЛ-6 и уровнем тромбоцитов, MCV, MCH, MCHC установлены слабые корреляционные связи ($r < 0,3$). В то же время для ИЛ-6 показана отрицательная корреляция умеренной силы с уровнем эритроцитов ($r = -0,58$), гемоглобина ($r = -0,57$), НСТ ($r = -0,52$) и прямая корреляция — с уровнем лейкоцитов ($r = 0,42$).

Между ИЛ-10 и уровнем эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, MCV, MCH также установлена слабая корреляция ($r < 0,3$). Для ИЛ-10 выявлена сильная отрицательная корреляция с MCHC ($r = -0,71$) и отрицательная связь умеренной силы с уровнем гемоглобина ($r = -0,64$) и НСТ ($r = -0,32$). Наличие взаимосвязей между уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и уровнями

гемоглобина, эритроцитов и некоторых цветовых индексов может свидетельствовать об их влиянии на развитие анемии у данной категории пациентов.

В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа между биохимическими параметрами и показателями гемограммы.

Установлены прямые корреляции умеренной силы между уровнем сывороточного железа и уровнями MCV ($r = 0,5$), MCH ($r = 0,68$), MCHC ($r = 0,59$). Отрицательная корреляция умеренной силы отмечалась между уровнем сывороточного железа и уровнем лейкоцитов ($r = -0,51$), а сильная — с уровнем тромбоцитов ($r = -0,82$).

Для коэффициента насыщения трансферрина железом установлены прямые корреляции умеренной силы с MCV ($r = 0,61$), MCHC ($r = 0,53$), отрицательная корреляция умеренной силы с уровнем лейкоцитов ($r = -0,39$), отрицательная сильная связь с уровнем тромбоцитов ($r = -0,74$), прямая сильная связь с уровнем MCH ($r = 0,73$). Между коэффициентом насыщения трансферрина железом и уровнем эритроцитов, гемоглобина, НСТ установлены слабые корреляции ($r < 0,3$).

Между уровнями ОЖСС, трансферрина и всеми исследуемыми показателями гемограммы установлены слабые корреляции ($r < 0,3$). Для ферритина показаны связи умеренной силы с показателями MCH ($r = 0,42$) и MCHC ($r = -0,38$). С уровнями эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, НСТ, MCV ферритин имеет слабую корреляцию ($r < 0,3$). Для СРБ выявлены прямые корреляции умеренной силы с уровнем лейкоцитов ($r = 0,61$) и тромбоцитов ($r = 0,31$). Между СРБ и уровнями эритроцитов, гемоглобина, НСТ, MCV, MCH, MCHC установлены слабые корреляции ($r < 0,3$).

Результаты исследования соотношений между уровнем ИЛ-6, ИЛ-10 и биохимическими показателями представлены в табл. 6.

Между ИЛ-6 и уровнем сывороточного железа, коэффициентом насыщения трансферрина железом

Таблица 4. Взаимосвязи между уровнями интерлейкинов и показателями гемограммы (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	НСТ	MCV	MCH	MCHC
ИЛ-6	-0,58	-0,57	0,42	-0,09	-0,52	0,14	0,05	-0,18
ИЛ-10	-0,21	-0,64	0,00	0,00	-0,32	-0,07	-0,28	-0,71

ПРИМЕЧАНИЕ. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 5. Взаимосвязи между средними значениями биохимических показателей и параметров гемограммы (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	НСТ	MCV	MCH	MCHC
Железо	-0,17	0,29	-0,51	-0,82	0,08	0,50	0,68	0,59
ОЖСС	0,13	0,01	-0,17	-0,29	-0,06	0,0	-0,04	-0,08
Коэффициент насыщения трансферрина	-0,27	0,17	-0,39	-0,74	0,07	0,61	0,73	0,53
Ферритин	0,0	0,11	0,0	-0,19	-0,19	0,23	0,42	0,38
Трансферрин	0,25	0,10	-0,30	-0,15	0,13	0,04	-0,04	-0,05
СРБ	-0,09	-0,06	0,61	0,31	-0,04	-0,11	-0,11	-0,12

ПРИМЕЧАНИЕ. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 6. Взаимосвязи между уровнем интерлейкинов и биохимическими показателями (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Железо	ОЖСС	Коэффициент насыщения трансферрина	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	-0,07	-0,42	-0,08	0,49	-0,41	0,78
ИЛ-10	-0,03	-0,31	-0,14	-0,11	-0,37	0,37

ПРИМЕЧАНИЕ. Все приведенные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

отмечалась слабая корреляция ($r < 0,3$). Установлены связи умеренной силы между ИЛ-6 и уровнем ферритина ($r = 0,49$) и трансферрина ($r = -0,41$). Между уровнями ИЛ-6 и СРБ выявлена сильная прямая корреляция ($r = 0,78$). Между ИЛ-10 и уровнем сывороточного железа, коэффициентом насыщения трансферрина железом и уровнем ферритина установлены слабые корреляции ($r < 0,3$). Выявлены отрицательные связи умеренной силы между ИЛ-10 и показателями ОЖСС ($r = -0,31$), трансферрина ($r = -0,37$), прямая связь умеренной силы — между ИЛ-10 и СРБ ($r = 0,37$).

В заключение следует отметить, что для пациентов с солидными опухолями и наличием анемии до начала противоопухолевого лечения характерно развитие функционального дефицита железа. Анемия у этой категории больных носит комбинированный многофакторный характер. Для пациентов с анемией в сравнении с больными без таковой характерна активация как провоспалительных (ИЛ-6), так и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Установленные корреляции между концентрациями ИЛ-6, ИЛ-10 и показателями гемограммы свидетельствуют об их значимой роли в развитии анемии. В связи с широким распространением анемии у пациентов с солидными опухолями необходимы дальнейшие исследования для определения эффективной тактики ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с солидными опухолями и наличием анемии в сравнении с группой без анемии имеет место значимый дефицит железа и уменьшение коэффициента насыщения трансферрина железом. С учетом повышенного уровня ферритина и сниженного коэффициента насыщения трансферрина дефицит железа носит функциональный характер.

Отсутствие корреляционных связей между уровнем железа, ОЖСС, коэффициентом насыщения трансферрина железом и уровнем гемоглобина свидетельствует о том, что дефицит железа не является единственной причиной развития анемии и подтверждает ее сложный многофакторный патогенез.

Значимые корреляции между уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и показателями гемограммы свидетельствуют о существенной роли цитокинов в патогенезе анемии у этой категории пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова.

Анализ и интерпретация данных: В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова.

Подготовка рукописи: В.Т. Сахин, Е.Р. Маджанова, Е.В. Крюков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, О.А. Рукавицын.

Окончательное одобрение рукописи: О.А. Рукавицын.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015;100(1):124–32. doi: 10.3324/haematol.2014.112813.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee 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.
- Steinmetz T, Totzke U, Schweigert M, et al. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients—results from the German Cancer Anaemia Registry. *Eur J Cancer Care*. 2011;20(4):493–502. doi: 10.1111/j.1365-2354.2010.01230.x.
- Waters JS, O'Brien MER, Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):601–3. doi: 10.1200/JCO.2002.20.2.601.
- Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*. 2008;25(1):12–21. doi: 10.1007/s12032-007-9000-8.
- Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–9.
[Rukavitsyn OA, ed. *Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Hematology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. pp. 143–9 (In Russ)]
- Ludwig H, Muldur E, Endler G, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol*. 2013;24(7):1886–92. doi: 10.1093/annonc/mdt118.
- de Castro J, Gascon P, Casas A, et al. Iron deficiency in patients with solid tumours: prevalence and management in clinical practice. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(9):823–8. doi: 10.1007/s12094-013-1155-5.
- Beguín Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica*. 2002;87(11):1209–21.
- Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, et al. A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;19(2):261–9. doi: 10.1007/s00520-010-0812-2.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/nejmra041809.
- Maccio A, Madeddu C, Massa D, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood*. 2005;106(1):362–7. doi: 10.1182/blood-2005-01-0160.
- Falkensammer CE, Thurnher M, Leonhartsberger N, Ramoner R. C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival. *BJU Int*. 2011;107(12):1893–8. doi: 10.1111/j.1464-410x.2010.09817.x.