АНЕМИИ

Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями

В.Т. Сахин[1], Е.Р. Маджанова[1], Е.В. Крюков[3], А.В. Сотников[2], А.В. Гордиенко[2], О.А. Рукавицын[3]

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

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

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

РЕФЕРАТ

Цель. 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 ± 10 лет), без анемии — 18 (15 мужчин, 3 женщины; средний возраст 65,7 ± 14 лет). Диагноз анемии установлен в соответствии с критериями ВОЗ (у мужчин: число эритроцитов менее 4 × 10^{12}/л, гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %; у женщин: число эритроцитов менее 3,8 × 10^{12}/л, гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36 %).

Результаты. Выполнен сравнительный анализ показателей обмена железа у пациентов с анемией и без таковой. 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 по-

ANEMIA

Pathogenetic Characteristics of Anemia in Patients with Solid Tumors

VT Sakhin[1], ER Madzhanova[1], EV Kryukov[3], AV Sotnikov[2], AV Gordienko[2], OA Rukavitsyn[3]

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

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

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

ABSTRACT

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

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 × 10^{12}/L, hemoglobin < 130 g/L, hematocrit < 39 %; in women: erythrocytes < 3.8 × 10^{12}/L, hemoglobin < 120 g/L, hematocrit < 36 %).

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-

© 2017 практическая медицина

казана отрицательная 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 MCHC (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 4×10^{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 B^{12} 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 поступлению 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 обусловливает 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 ± 10 лет), без анемии — 18 (15 мужчин, 3 женщины; средний возраст 65,7 ± 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;
- HCT (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, непрямой — 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, HCT и MCHC ($p < 0,05$). Уровни лейкоцитов, тромбоцитов, MCV и MCH 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	p
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
HCT, %	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	*p*
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	p
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 ($r = -0,57$), HCT ($r = -0,52$) 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 HCT ($r = -0,32$). 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, HCT 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, HCT, 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, HCT, 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	HCT	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 параметрами гемограммы (коэффициент корреляции Спирмена)

Показатель	Эритроциты	Гемоглобин	Лейкоциты	Тромбоциты	HCT	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

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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)]

7. 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.

8. 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.

9. Beguin 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.

10. 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.

11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/nejmra041809.

12. 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.

13. 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.