

Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля

Николай Александрович Романенко^{1*}, Станислав Семёнович Бессмельцев¹,
Александр Эдуардович Алборов^{1,2}, Елена Романовна Шилова¹,
Александр Викторович Чечеткин¹, Михаил Дмитриевич Ханевич^{1,2}

¹Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург, Россия;
²Городской клинический онкологический диспансер,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Анemieю считают одним из проявлений многих онкологических заболеваний, влияющих на общую выживаемость и снижающих качество жизни больных. Частота анемии варьирует от 20 до 90%, в зависимости от нозологии, стадии болезни, проводимого противоопухолевого лечения. Патогенез анемии у больных онкологического профиля носит комплексный характер. Среди патогенетических факторов выделяют такие, как опухолевая инфильтрация костного мозга злокачественными клетками, угнетение эритроидного ростка цитокинами воспаления, снижение чувствительности рецепторов к эритропоэтину и его синтеза, повышение уровня гепсидина, нарушение питания, усиление депонирования и секвестрации клеток крови в селезёнке, избыточный фиброз костной ткани, геморрагический синдром, противоопухолевая терапия. В статье изложен патогенез анемии при онкологических заболеваниях с подробным описанием супрессивного влияния на гемопоэз ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α , интерферона γ), синтезируемых клетками иммунной системы. Подробно представлен механизм влияния цитокинов на эритроидный росток, синтез эритропоэтина, а также на усиление образования гепсидина в организме. В работе описан механизм нарушения кинетики железа в организме пациентов с онкологическими заболеваниями и последующее развитие его функционального дефицита. Данный обзор литературы содержит современные сведения о факторах, принимающих участие в патогенезе анемии больных онкологического профиля, понимание которых позволит врачу-клиницисту выбрать рациональную тактику патогенетической или заместительной коррекции анемического синдрома с учётом персонализированного подхода к лечению и профилактике, особенно у пациентов, получающих хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое лечение.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, железо, гепсидин, лимфопролиферативное заболевание, онкологические больные, рак, цитокины, эритропоэтин, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , интерферон γ .

Для цитирования: Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 950–957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950.

Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients

N.A. Romanenko¹, S.S. Bessmeltsev¹, A.E. Alborov^{1,2}, E.R. Shilova¹, A.V. Chechetkin¹, M.D. Khanevich^{1,2}

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA, Saint-Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Center, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Anemia is considered one of the manifestations of many neoplasms affecting the overall survival and reducing the quality of life of patients. The prevalence of anemia varies from 20 to 90% depending on the nosology, the stage of the disease, antitumor treatment. The pathogenesis of anemia in cancer patients is complex. Among pathogenetic factors, such factors are distinguished as tumor infiltration of the bone marrow by malignant cells, inhibition of

erythroid growth by cytokines of inflammation, decreased sensitivity of receptors to erythropoietin and its production, increased levels of hepcidin, defects of nutrition, increased deposition and sequestration of blood cells in the spleen, excessive bone fibrosis, hemorrhagic syndrome, antitumor therapy. The article presents the pathogenesis of anemia in oncological disease with a detailed description of the suppressive effect on hematopoiesis of a number of proinflammatory cytokines (interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interferon- γ) produced by cells of the immune system. The mechanism of influence of cytokines on erythropoiesis, synthesis of erythropoietin as well as on the enhancement of hepcidin production in the body is presented in detail. The article also describes the mechanism of impairment of iron kinetics in the body in patients with cancer and subsequent development of functional deficiency. This review of the literature contains up-to-date information about the factors involved in the pathogenesis of anemia in cancer patients, understanding of which will allow the clinical physician to choose a rational way of pathogenetic or substitution correction of anemic syndrome, taking into account the personalized approach to treatment and prevention, especially in patients receiving surgical, chemotherapy, radiation treatment.

Keywords: anemia, erythropoietin, hepcidin, iron, lymphoproliferative disease, cancer patients, cancer, cytokines, erythropoietin, interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α , interferon- γ .

For citation: Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. *Kazan medical journal*. 100 (6): 950–957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950.

Анемия у больных онкологического профиля бывает нередким симптомом заболевания с тенденцией к нарастанию её частоты в ходе проведения лучевого лечения и/или химиотерапии, а также после выполнения оперативного лечения. Частота варьирует от 20 до 90% [1–4]: у пациентов с онкологическими заболеваниями немиелоидной природы достигает 40%, в то время как миелоидной — до 80% [5, 6]. К примеру, при лимфоме Ходжкина анемию выявляют в 22% случаев на момент постановки диагноза заболевания, однако уже в ходе химиотерапии она возрастает до 54,5%, при неходжкинских лимфомах — с 34,9 до 73,7%, при хроническом лимфолейкозе — с 30,1 до 72,9%, при множественной миеломе — с 56 до 77,4% [7–12]. У пациентов с солидными опухолями частота анемии зависит во многом от локализации злокачественного новообразования, стадии болезни, а также проводимого лечения. Так, у пациентов перед оперативным вмешательством при курабельном раке желудка анемию диагностируют в 27% случаев, при раке головы и шеи — в 43,5%, раке гортани и глотки — в 46,3%, раке мочевого пузыря — в 40% [3, 13–15].

Анемию у онкологических больных принято считать независимым прогностическим фактором, влияющим на общую и бессобытийную выживаемость, особенно у пациентов с тяжёлой анемией, по причине отсрочки в своевременном проведении адекватного противоопухолевого лечения, а также возможных тромботических и других осложнений, например ассоциированных с трансфузионной терапией [16–18]. По данным А.И. Сеанга и соавт., у больных раком мочевого пузыря с тяжёлой анемией, для коррекции которой нужны переливания донорских эритроцитов (особенно более 10 ед.), существенно

ухудшалась выживаемость [15]. При индолентных формах лимфом анемия часто выступает «индикатором» для инициации противоопухолевой терапии или её изменения (например, смены линии химиотерапии) [19, 20].

Причиной развития анемии у онкологических больных могут быть замещение нормальной кроветворной ткани опухолевыми элементами, гемолиз эритроцитов, угнетение эритроидного ростка цитокинами воспаления, снижение синтеза эндогенного эритропоэтина и чувствительности рецепторов к эритропоэтину, повышение уровня гепсидина, нарушение питания (дефицит белков, витаминов, железа), усиленное депонирование и секвестрация клеток крови в селезёнке, избыточный фиброз костной ткани, микротромбоз при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, геморрагический синдром, а также усиление свободнорадикального окисления липидов и снижение активности антиоксидантной системы на фоне противоопухолевой терапии [11, 16, 21].

Вместе с тем, из совокупности приведённых патогенетических механизмов, принимающих участие в развитии анемии у больных онкологического профиля, наиболее актуальны недостаточный синтез эндогенного эритропоэтина, супрессивное действие провоспалительных цитокинов на эритропоэз, функциональный и абсолютный дефицит железа. Учитывая, что патогенез анемии включает многие факторы, детальное понимание ведущих механизмов возникновения анемии у этой категории пациентов позволяет своевременно назначить им адекватную патогенетическую терапию, что приведёт не только к коррекции анемии, но и к профилактике её развития на фоне проводимого агрессивного химиотерапевтического лечения [16].

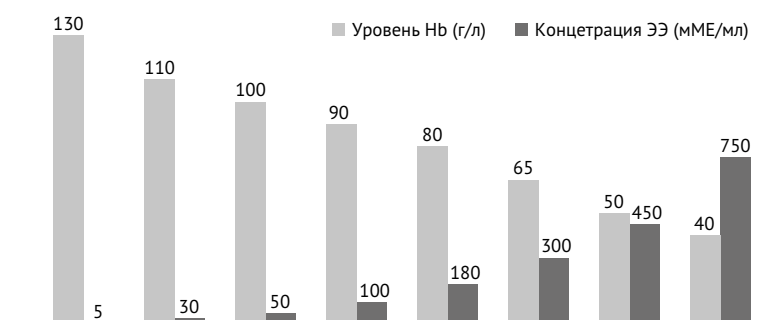


Рис. 1. Обратная зависимость уровня гемоглобина (Hb) от концентрации эндогенного эритропоэтина (ЭЭ) при анемии

Роль эритропоэтина и эритропоэтиновых рецепторов в развитии анемии. Среди многочисленных механизмов, приводящих к развитию анемии у онкологических больных, детального рассмотрения требует недостаточный синтез собственного эритропоэтина. Известно, что в организме человека эритропоэз регулируется эритропоэтином, синтез которого в свою очередь регулируется парциальным давлением кислорода в тканях почек, где усиливается экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 — от англ. Hypoxia-inducible factor) [22, 23].

Этот протеиновый комплекс представлен двумя субъединицами — α и β : субъединица HIF-1 β экспрессируется постоянно в то время, как HIF-1 α индуцируется парциальным напряжением кислорода, то есть при снижении напряжения O_2 в тканях увеличивается экспрессия HIF-1 α , что приводит к «включению» генов эритропоэтина и в конечном счёте к синтезу информационной рибонуклеиновой кислоты эритропоэтина. Кроме того, HIF-1 α регулирует и экспрессию генов, кодирующих гепсидин, то есть при увеличении содержания HIF-1 α снижается уровень основного регулятора кинетики железа в крови — гепсидина [24, 25].

По этой причине при гипоксии, обусловленной, например, анемией вследствие кровопотери, гемолиза, а также при гипоксии, возникающей у пациентов с сердечной и лёгочной недостаточностью, концентрация эритропоэтина в сыворотке крови возрастает благодаря повышению его синтеза претубулярными и тубулярными клетками интерстиция почек (более 90%) и гепатоцитами. Данное повышение количества эритропоэтина носит компенсаторный (адаптивный) характер и в результате приводит к сильной стимуляции эритронона костного мозга и дополнительному увеличению пролиферации, последующему созреванию эритроидных элементов и выходу эритроцитов

в кровотоки [26]. Так, если в норме концентрация эритропоэтина составляет 5–30 мМЕ/мл (или 2,6–34,0 нмоль/л), то при анемии с уровнем гемоглобина 80 г/л, она должна повышаться до 180 мМЕ/мл (рис. 1).

У анемичных же пациентов с онкологическими заболеваниями не всегда происходит повышение содержания сывороточного эритропоэтина соответственно снижению уровня гемоглобина и гематокрита. У таких больных нередко выявляют либо нормальные значения концентрации гормона, либо недостаточное её повышение, то есть такие концентрации эритропоэтина, которые не позволяют обеспечить достаточное образование эритроцитов. В частности, было показано, что неадекватное повышение концентрации эритропоэтина в сыворотке крови произошло у 58,3% пациентов со злокачественными заболеваниями лимфатической ткани, что могло быть одной из причин развития анемии [27]. Факторами, негативно влияющими на синтез собственного эритропоэтина, могут быть высокая экспрессия провоспалительных цитокинов (ответ иммунной системы на опухоль) и воздействие цитостатических препаратов, применяемых для лечения [16].

В то же время, при злокачественных новообразованиях возможна и ситуация, когда у больного достаточная или повышенная концентрация эритропоэтина в крови, а содержание гемоглобина сохраняется на низких цифрах, например при лимфопролиферативных заболеваниях — у 41,7% пациентов [27]. Данный феномен, по-видимому, можно объяснить тем, что синтез эритропоэтина компенсаторно увеличивается в ответ на гипоксию почек, но эритроидный рост настолько подавлен, что практически не реагирует на стимулятор. Это позволило высказать предположение о развитии анемии не вследствие недостаточного синтеза эритропоэтина, а по причине

низкой чувствительности эритропоэтиновых рецепторов к этому гормону [28, 29].

Участие провоспалительных цитокинов в патогенезе анемии онкологического больного. Важный фактор, снижающий чувствительность рецепторов к эритропоэтину, — высокая экспрессия некоторых цитокинов воспаления. Так, в результате взаимодействия с опухолью иммунной системы (прежде всего, макрофагов и лимфоцитов) клетки иммунной системы продуцируют в высоких концентрациях различные провоспалительные цитокины — интерлейкины-1 β и -6, факторы некроза опухоли α и β , интерферон γ . В норме эти цитокины играют важную регуляторную роль в иммунном ответе организма на воспаление или опухоль [16]. К примеру, препараты интерферона в настоящее время широко используют в терапии многих онкологических заболеваний, включая солидные опухоли, первичный миелофиброз, множественную миелому, волосатоклеточный лейкоз и др. Однако их гиперэкспрессия при злокачественных заболеваниях может приводить не только к супрессивному действию на опухоль, но и к подавлению предшественников гемопоэза (колониеобразующей единицы гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов, бурс-образующей единицы эритроцитов, колониеобразующей единицы эритроцитов) с развитием цитопении за счёт усиления апоптоза в костном мозге и угнетения клеток эритрона [30].

Установлено, при тяжёлой анемии часто возникает дефицит интерлейкина-2, который приводит к гиперэкспрессии Т-лимфоцитами интерферона γ , увеличение концентрации которого свидетельствует о дефекте эритропоэза у этой категории больных [31]. В работах I. Vuck и соавт. показано негативное влияние (ингибирующий эффект) фактора некроза опухоли α на дифференцировку эритроидных предшественников — опосредованно, через вовлечение сигнального пути p38 MARK и снижение ключевого эритроидного кофактора транскрипции GATA-1 и его синергиста FOG-1. Также нарушается регуляция протеасомного расщепления GATA-1 (его становится меньше) с последующим изменением баланса в соотношении GATA-1/GATA-2 (увеличивается количество GATA-2), что приводит к развитию анемии [32, 33]. Кроме того, установлено, что высокие концентрации интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α способствуют увеличению синтеза Т-клетками интерферона γ , который в конечном счёте приводит к ранней блокаде дифференци-

ровки эритроцитов, следовательно, к возникновению анемии [31].

Большую роль в развитии и росте злокачественной опухоли, а также в возникновении анемии играет интерлейкин-6. Этот провоспалительный цитокин, взаимодействуя с одноимённым клеточным рецептором (CD126), образует комплекс, который связывается с трансмембранным гликопротеином gp130, через который происходит активация некоторых тирозинкиназ. Активированные тирозинкиназы, прежде всего JAK1, JAK2 и TYK2, приводят к фосфорилированию активаторов транскрипции STAT1, STAT3, которые участвуют в регуляции антиапоптозных генов, связанных с ростом, выживанием, ангиогенезом и метастазированием опухоли [34]. С другой стороны, высокое содержание интерлейкинов-1 β и -6 в плазме крови индуцирует экспрессию гормона гепсидина, играющего не только роль белка острой фазы воспаления наряду с увеличением уровня ферритина, фибриногена, С-реактивного белка, но и ключевую роль в обратной регуляции содержания железа в организме [35–40].

Кинетика железа и её нарушения при анемии опухолевого генеза. В патогенезе анемии при злокачественных новообразованиях большое значение отводят изменению метаболизма железа в организме. С физиологической точки зрения, пищевое двухвалентное железо с помощью транспортного белка — транспортёра двухвалентного железа DMT-1 (от англ. Divalent Metal Transporter), экспрессирующегося на ворсинчатом эпителии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в виде Fe²⁺ транспортируется в энтероцит.

Далее в клетке благодаря феррооксидазам гефестину и церулоплазмину двухвалентное железо окисляется в трёхвалентное. При этом гефестин (феррооксидаза) экспрессируется на поверхности энтероцитов и участвует в процессе всасывания железа. Церулоплазмин (феррооксидаза) находится в плазме крови, его роль заключается в рециркуляции железа. Выход железа из клеток (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) в плазму крови осуществляется с помощью экспортёра железа — так называемого ферропортина. При дефиците этого транспортного белка возникает железодефицитная анемия с перегрузкой организма железом [41, 42]. В дальнейшем Fe³⁺, находящийся вне клетки, транспортируется от мест его всасывания (энтероцита) или депонирования (макрофага, сидероцита, гепатоцита) к эритроидным предшественникам костного мозга посредством трансферрина. При перегрузке железом

происходит снижение содержания трансферрина, при дефиците — его увеличение.

Утилизацию железа из плазмы крови осуществляют клетки-потребители через трансферриновые рецепторы, которые находятся на поверхности мембраны клетки (трансмембранный гликопротеин). Этот гликопротеин захватывает и транспортирует путём эндоцитоза комплекс трансферрин-железо внутрь цитоплазмы, где в эритроидной клетке Fe используется на синтез гемоглобина, а в незрелых клетках — на синтез нуклеиновых кислот и железосодержащих энзимов. Остатки железа, не утилизированные на синтез, хранятся в нетоксической форме в составе белковой молекулы-депо ферритина [41, 43].

Регуляцию кинетики (всасывания, циркуляции, депонирования и выхода из депо) железа осуществляет низкомолекулярный (25 аминокислот) гормон гепсидин, синтезируемый клетками печени [44]. Ранее предполагали, что данный гормон принимает участие в защите от инфекционных агентов, так как его концентрации в плазме крови и моче при воспалительных процессах увеличивались в сотни раз. Однако основная роль гормона заключается в том, что при дефиците железа его концентрация снижается, и функция транспортного белка ферропортина осуществляется максимально.

В то же время при избытке железа концентрация гепсидина увеличивается, он вступает во взаимодействие с ферропортином, который локализован на поверхности клетки, с последующим поступлением комплекса гепсидин-ферропортин внутрь клетки, где под действием лизосомальных энзимов разрушается, благодаря чему не наступает перегрузки организма железом.

Поскольку гепсидин — обратный регулятор железа и одновременно белок острой фазы воспаления, при воспалительных процессах или злокачественных новообразованиях его концентрация возрастает, приводя к блокаде ферропортина и, следовательно, нарушению транспорта железа из клеток (энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов) в плазму крови. Образуется блок кинетики ионов железа с развитием функционального дефицита: одновременно нарушаются всасывание железа в энтероцитах и выход его из клеток-депо в кровоток с последующим развитием анемии [35–39, 42, 43, 45].

Физиологическая роль такого перераспределения железа из плазмы крови в клетку вполне оправдана и заключена в том, чтобы обезопасить организм от микробного или опухолевого роста. Ранее доступные для микроорганизмов

и опухолевых клеток ионы железа, необходимые для их роста, «уходят» в депо или клетку, поэтому не достаются патогенам. Кроме того, учитывая, что циркулирующие ионы железа подавляют синтез интерферона γ , участвующего в иммунном ответе против опухоли, снижение концентрации железа в плазме крови носит защитную роль, то есть не происходит угнетения синтеза собственного интерферона. Иначе говоря, организм, пытаясь защититься от инфекционного агента или прогрессирования опухоли, идёт на «жертву» путём усиления экспрессии гепсидина со снижением количества лабильного железа и последующим возникновением анемии [23, 44, 46–48].

Подробное изложение механизмов, участвующих в патогенезе анемии, и детальное их понимание позволит врачу-клиницисту для большинства пациентов подобрать эффективную патогенетическую терапию. В качестве такой терапии широко используют препараты рекомбинантного эритропоэтина, парентерального железа, особенно у больных лимфомами, множественной миеломой, солидными злокачественными опухолями [16, 49–54]. В последние годы проводят исследования по эффективности антицитокиновых препаратов при анемии хронического заболевания, которые показали эффективность при болезни Кастлемана [45]. В то же время, если у пациента развилась анемия в результате тотальной опухолевой инфильтрации костного мозга, то эффективным методом патогенетической терапии может оказаться таргетная, лучевая или химиотерапия. У такого больного при тяжёлой анемии, которая может осложниться сердечной недостаточностью и циркуляторными нарушениями, методом коррекции будет заместительная терапия с использованием переносчиков газов крови — донорских эритроцитов.

Заключение. Таким образом, патогенез анемии у пациентов со злокачественными опухолевыми заболеваниями многогранен. Как правило, он включает сразу ряд факторов, среди которых преобладают супрессивное действие провоспалительных цитокинов на эритропоэз, синтез эндогенного эритропоэтина, чувствительность эритропоэтиновых рецепторов, а также на повышенное образование гепсидина с развитием функционального дефицита железа.

Детальная оценка факторов, участвующих в патогенезе анемии, обусловленной опухолевым или хроническим заболеванием, позволит врачу-клиницисту строить грамотную тактику коррекции анемического синдрома, которая своевременно предотвратит развитие

клинической симптоматики и усугубления тяжести онкологического больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романенко Н.А., Чечёткин А.В., Жигулева Л.Ю. и др. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Клин. онкогематол.* 2018; 11 (3): 265–272. [Romanenko N.A., Chechetkin A.V., Zhiguleva L.Yu. et al. Correction of anemia and evaluation of efficacy of red blood cell transfusion in patients with oncohematological diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2018; 11 (3): 265–272. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-265-278.
2. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями. *Клин. онкогематол.* 2017; 10 (4): 514–518. [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Pathogenetic characteristics of anemia in patients with solid tumors. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017; 10 (4): 514–518. (In Russ.)] DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-514-518.
3. Liu X., Qiu H., Huang Y. et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Med.* 2018; 7 (2): 360–369. DOI: 10.1002/cam4.1309.
4. Santos F.P., Alvarado Y., Kantarjian H. et al. Long-term prognostic impact of the use of erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Cancer.* 2011; 117 (5): 982–991. DOI: 10.1002/cncr.25533.
5. Douros A., Jobski K., Kollhorst B. et al. Risk of venous thromboembolism in cancer patients treated with epoetins or blood transfusions. *J. Clin. Pharmacol.* 2016; 82 (3): 839–848. DOI: 10.1111/bcp.13019.
6. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (5): 244–247. DOI: 10.1093/annonc/mdq202.
7. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями (обзор литературы). *Онкогематология.* 2011; (3): 39–49. [Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M. Pathogenetic correction of anemia with erythropoiesis-stimulating agents in lymphoproliferative disorders (literature review). *Onkogematologiya.* 2011; (3): 39–49. (In Russ.)] DOI: 10.17650/1818-8346-2011-6-3-39-49.
8. Birgegard G., Samuelsson J., Ahlstrand E. et al. Inflammatory functional iron deficiency common in myelofibrosis, contributes to anaemia and impairs quality of life. From the Nordic MPN study Group. *Eur. J. Haematol.* 2019; 102 (3): 235–240. DOI: 10.1111/ejh.13198.
9. Steurer M., Wagner H., Gastel G. Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2004; 116 (11–12): 367–372. DOI: 10.1007/BF03040915.
10. Tefferi A., Lasho T.L., Jimma T. et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87 (1): 25–33. DOI: 10.1016/j.mayocp.2011.11.001.
11. Truong P.T., Parhar T., Hart J. et al. Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2010; 33 (5): 465–468. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b4b147.
12. Yasmeen T., Ali J., Khan K., Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in lymphoma patients. *Pak. J. Med. Sci.* 2019; 35 (1): 61–65. DOI: 10.12669/pjms.35.1.91.
13. Baumeister P., Canis M., Reiter M. Preoperative anemia and perioperative blood transfusion in head and neck squamous cell carcinoma. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0205712. DOI: 10.1371/journal.pone.0205712.
14. Baumeister P., Rauch J., Jacobi C. et al. Impact of comorbidity and anemia in patients with oropharyngeal cancer primarily treated with surgery in the human papillomavirus era. *Head Neck.* 2017; 39 (1): 7–16. DOI: 10.1002/hed.24528.
15. Ceanga A.I., Ceanga M., Eveslage M. et al. Preoperative anemia and extensive transfusion during stay-in-hospital are critical for patient's mortality: A retrospective multicenter cohort study of oncological patients undergoing radical cystectomy. *Transfus. Apher. Sci.* 2018; 57 (6): 739–745. DOI: 10.1016/j.transci.2018.08.003.
16. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. *Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови.* Руководство для врачей. М.: СИМК. 2017; 228 с. [Bessmel'tsev S.S., Romanenko N.A. *Anemiya pri opukholevykh zabolevaniyakh sistemy krovi.* Rukovodstvo dlya vrachev. (Anemia in tumor diseases of the blood system: hands. Guide for doctors.) Moscow: SIMK. 2017; 228 p. (In Russ.)]
17. Chau J.K., Harris J.R., Seikalay H.R. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2010; 39 (5): 516–522. PMID: 20828514.
18. Danan D., Smolkin M.E., Varhegyi N.E. et al. Impact of blood transfusions on patients with head and neck cancer undergoing free tissue transfer. *Laryngoscope.* 2015; 125 (1): 86–91. DOI: 10.1002/lary.24847.
19. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.* Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки Веди. 2016; 324 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki Vedi. 2016; 324 p. (In Russ.)].
20. Samuelsson J. Long-standing resolution of anemia in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphoma patients treated with recombinant human erythropoietin as sole therapy. *Med. Oncol.* 2002; 19 (1): 69–72. DOI: 10.1385/MO:19:1:69.
21. Nowrousian M.R. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related or chemotherapy-induced anaemia in patients with solid tumours. *Med. Oncol.* 1998; 15 (1): 19–28. DOI: 10.1007/BF02821932.
22. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010; 299 (1): 1–13. DOI: 10.1152/ajprenal.00174.2010.
23. Liu Q., Davidoff O., Niss K., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (12): 4635–4644. DOI: 10.1172/JCI63924.
24. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* 2014; 22 (2): 134–143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor to hypoxia adaptation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.*

2014; 22 (2): 134–143. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PAVLOV J20142133-143.

25. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 299 с. [Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. *Erythropoiesis, erythropoietin, zhelezo. Molekulyarnye i klinicheskie aspekty*. (Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects.) Moscow: GEOTAR-Media. 2011; 299 p. (In Russ.)]

26. Романенко Н.А., Беркос М.В., Бессмельцев С.С. и др. Прогностическое значение сывороточного эритропоэтина при коррекции анемии препаратами рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (4): 584–590. [Romanenko N.A., Berkos M.V., Bessmel'tsev S.S. et al. Prognostic value of serum erythropoietin in the correction of anemia using Recombinant erythropoietin drugs in patients with lymphoproliferative diseases. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (4): 584–590 (In Russ.)]

27. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Беркос М.В. и др. Прогностическая значимость ряда лабораторных показателей крови при использовании препаратов, стимулирующих эритропоэз у больных лимфопролиферативными заболеваниями с анемией. *Тер. архив.* 2013; 85 (8): 81–86. [Romanenko N.A., Bessmel'tsev S.S., Berkos M.V. et al. Prognostic valuable some of laboratory blood tests in predictive of efficacy Erythropoiesis-stimulating treatment in anemic patients with lymphoproliferative disorders. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (8): 81–86. (In Russ.)]

28. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обголец Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Сибирский научн. мед. ж. (Бюлл. СО РАМН)*. 2013; 33 (1): 54–60. [Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Obgol'ts Yu.N. et al. Pathogenesis and modern therapy of anema in elderly patients with lymphoproliferative diseases. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal (Byulleten' SO RAMN)*. 2013; 33 (1): 54–60. (In Russ.)]

29. Tsopra O.A., Ziros P.G., Lagadinou E.D. et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α . *Acta Haematol.* 2009; 121 (4): 187–195.

30. Wang T., Tu M.F., Zhu J. The role of cytokines in lymphoma with anemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 21 (2): 392–395.

31. Chopra M., Langenhorst D., Beilhack A. et al. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. *Eur. J. Immunol.* 2015; 45 (12): 3362–3374. DOI: 10.1002/eji.201545596.

32. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. The inhibitory effect of the proinflammatory cytokine TNF α on erythroid differentiation involves erythroid transcription factor modulation. *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (3): 853–860. DOI: 10.1016/j.ijco.2008.08.025.

33. Buck I., Morceau F., Cristofanon S. et al. Tumor necrosis factor α inhibits erythroid differentiation in human erythropoietin-dependent cells involving p38 MAPK pathway, GATA-1 and FOG-1 downregulation and GATA-2 upregulation. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 76 (10): 1229–1239. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.08.025.

34. Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Значение интерлейкина 6 в патогенезе анемии у больных с солидными опухолями и возможности терапевтической коррекции. *Вестн. гематол.* 2019; 15 (1): 22–28. [Sa-

khin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. The significance of interleukin 6 in the pathogenesis of anemia in patients with solid tumors and the possibility of therapeutic correction. *Vestnik gematologii*. 2019; 15 (1): 22–28. (In Russ.)]

35. Hohaus S., Massini G., Giachelia M. et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (15): 2538–2543. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6873.

36. Lee P., Peng H., Gelbart T. et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2005; 102: 1906–1910. DOI: 10.1073/pnas.0409808102.

37. Kim A., Rivera S., Shprung D. et al. Mouse models of anemia of cancer. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93283. DOI: 10.1371/journal.pone.0093283.

38. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Inv.* 2004; 113: 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI200420945.

39. Rivera S., Liu L., Nemeth E. et al. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood*. 2005; 105 (4): 1797–1802. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3375.

40. Ukarma L., Johannes H., Beyer U. et al. Hepcidin as a predictor of response to epoetin therapy in anemic cancer patients. *Clin. Chem.* 2009; 55 (7): 1354–1360. DOI: 10.1373/clinchem.2008.121285.

41. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа. *Клин. онкогематол.* 2010; 3 (3): 278–283. [Tsvetaeva N.V., Levina A.A., Mamukova U.I. The basis of regulation of iron metabolism. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; 3 (3): 278–283. (In Russ.)]

42. Napier I., Ponka P., Richardson D.R. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. *Blood*. 2005; 105 (5): 1867–1874. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3856.

43. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *ASH Education Program Book*. 2013; 2013 (1): 1–8. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.1.

44. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 7806–7810. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.

45. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H. et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010; 116 (18): 3627–3634. DOI: 10.1182/blood-2010-03-271791.

46. Fleming R.E., Sly W.S. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* 2001; 98 (15): 8160–8162. DOI: 10.1073/pnas.161296298.

47. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011; 117 (17): 4425–4433. DOI: 10.1182/blood-2011-01-258467.

48. Hunter H.N., Fulton D.B., Ganz T., Vogel H.J. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (40): 37 597–37 603. DOI: 10.1074/jbc.M205305200.

49. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv.* 2019; 3 (8): 1197–1210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030387.

50. Calleja J.L., Delgado S., del Val A. et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int. J. Colorectal Dis.* 2016; 31 (3): 543–551. DOI: 10.1007/s00384-015-2461-x.

51. Cella D., Kallich J., McDermott A., Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (6): 979–986. DOI: 10.1093/annonc/mdh235.

52. Keeler B.D., Simpson J.A., Ng S. et al. The feasibility and clinical efficacy of intravenous iron adminis-

tration for preoperative anaemia in patients with colorectal cancer. *Color. Dis.* 2014; 16 (10): 794–800. DOI: 10.1111/codi.12683.

53. Lebrun F., Klastersky J., Levacq D. et al. Intravenous iron therapy for anemic cancer patients: a review of recently published clinical studies. *Support Care Cancer.* 2017; 25 (7): 2313–2319. DOI: 10.1007/s00520-017-3672-1.

54. Romanenko N., Slascheva I., Golovchenko R., Abdulkadyrov K. Study of effectiveness recombinant human erythropoietin and quality of life in lymphoproliferative disorders patients with anemia. *Haematologica.* 2011; 96 (2): 748.