

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Сытов А.В., Плужникова Н.А.

### ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Россия

*Проведено исследование основных показателей красной крови (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH) и концентрации ЭПО, sTfR у 9 онкологических больных с анемическим синдромом (АС) на фоне сепсиса. Среди них преобладали больные с анемией хронического заболевания (АХЗ), с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов и низким гематокритом. У 2-х больных отмечался микроцитоз и гипохромия эритроцитов, концентрация sTfR была значительно выше нормы ( $0,9 \pm 0,07$  мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе (ЖДЭ) на фоне АХЗ. У 7 больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний (0,1-1,2) мкг/мл, медиана составила 0,5 мкг/мл. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС, в меньшей степени у больных с ЖДЭ. В среднем по группе продукция ЭПО составила  $19,4 \pm 5,1$  (7,7-52,8) мЕ/мл, медиана=12,1 мЕ/мл. Планируются дальнейшие исследования ЭПО, sTfR с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции АС онкологических больных с сепсисом.*

**Ключевые слова:** онкологические больные; сепсис; анемический синдром; растворимые рецепторы трансферрина; эритропоэтин.

**Для цитирования:** Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Сытов А.В., Плужникова Н.А. Характеристика анемического синдрома у онкологических больных с сепсисом в раннем послеоперационном периоде. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 169-173. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-169-173>

*Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Sytov A.V., Pluzhnikova N.A.*

#### CHARACTERISTIC OF ANEMIC SYNDROME IN ONCOLOGIC PATIENTS WITH SEPSIS IN THE EARLY POST-OPERATIVE PERIOD

«Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin", under the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

*A study of the main indicators of red blood (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH) and the concentration of EPO, sTfR in 9 cancer patients with anemic syndrome (AS) against sepsis was carried out. Among them, patients with chronic disease anemia (ACh), with normocytic, normochromic characteristics of red blood cells and low hematocrit predominated. In 2 patients, microcytosis and erythrocyte hypochromia were noted, the concentration of sTfR was significantly higher than normal ( $0.9 \pm 0.07 \mu\text{g} / \text{ml}$ ), amounted to  $2.7 \mu\text{g} / \text{ml}$  in one of them and  $1.9 \mu\text{g} / \text{ml}$  in the other, which testified to iron deficiency erythropoiesis (IDE) on the background of the ACh. In 7 patients with ACh without IDE, sTfR values were within the normal range (0.1-1.2)  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , the median was 0.5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ . In all patients with sepsis, the production of EPO was inadequate for the severity of the AS, to a lesser extent in patients with IDE. The average EPO production in the group was  $19.4 \pm 5.1$  (7.7-52.8) mU / ml, median = 12.1 mE / ml. Further studies of EPO, sTfR are planned in order to determine their role in therapeutic tactics in the correction of AS in cancer patients with sepsis.*

**Key words:** cancer patients; sepsis; anemic syndrome; soluble transferrin receptors; erythropoietin.

**For citation:** Blindar V.N., Dobrovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Sytov A.V., Pluzhnikova N.A. Characterization of anemic syndrome in cancer patients with sepsis in the early postoperative period. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (3):169-173 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-169-173>

**For correspondence:** Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, leading scientific staff; e-mail: [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

#### Information about authors:

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>  
Dobrovolskaya M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>  
Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>  
Davydova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>  
Sytov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>  
Pluzhnikova N.A., <https://orcid.org/0000-0003-4658-952>

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

**Conflict of interests.** *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 25.12.2019  
Accepted 10.01.2020

**Введение.** Сепсис является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии. Сепсис, как правило, сопровождается быстро нарастающей анемией [1,2]. Известно, что АС выявляется у онкологических больных еще до начала лечения, а на фоне проводимой терапии он становится более выраженным и выявляется у большинства из них [3,4]. На первом месте стоит железодефицитная анемия (ЖДА), на втором – (АХЗ). Считают, что развитие АС у онкологических больных является значительным фактором развития системных воспалительных реакций, в частности, сепсиса [5,6]. Способствуют развитию сепсиса также сопутствующие хронические заболевания, в том числе хронические анемии. АХЗ независимо связана с послеоперационными гнойно-септическими осложнениями и смертностью [7]. Имунная система у таких больных ослаблена. В свою очередь, снижение иммунитета приводит к тому, что инфекционные заболевания приобретают хронический характер, и, это одна из главных опасностей нарушения метаболизма железа у онкологических больных [8-10]. Ухудшение качества жизни онкологических больных и прогноз выживаемости может приводить как недостаток, так и избыток железа. Гиперферремия может способствовать активации провоспалительных цитокинов, поддержанию эндотоксикоза и развитию органных дисфункций. Железо в организме является составной частью многих ферментов и белков, которые необходимы для обменных процессов, в частности, для разрушения и утилизации токсинов, реализации иммунитета, а так же для роста и размножения бактерий [7].

Основной целью работы явилось изучение количественных и качественных показателей периферической крови для оценки и дифференциальной диагностики АС. Это необходимо для улучшения сопроводительной терапии онкологических больных с сепсисом.

**Материал и методы.** Показатели красной крови оценивались, помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них гемоглобина (HGB), расчетными показателями: отражающими среднее содержание HGB в эритроците (MCH); средний объем эритроцита (MCV); гематокрит (HCT). Для дифференциальной диагностики АС измеряли содержание растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), объективно выявляющие дефицит железа и уровень эритропоэтина (ЭПО), отражающий адекватность гормонального ответа на степень гипоксии. Исследование проведено у 9 онкологических больных (рак желудка-3; рак поджелудочной железы-3; рак почки-1 и рак легкого-2). Больные госпитализированы в отделение реанимации после повторной экстренной операции (7-11 сут.) с сепсисом. Исследование проведено на 1-3-и сутки установления сепсиса. Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса. Возраст 46-75 лет (медиана 70 лет), из них 3 женщины и 6 мужчин. 4 больных получали неоадьювантную химиотерапию. У больных выявлена 2, 3 и 4-я стадии заболевания, в каждой группе по 3 человека. В качестве контрольной группы исследование аналогичных показателей крови проведено у 27 здоровых лиц (сотрудники, доноры). Для сравнения адекватности продукции ЭПО на степень тяжести АС у больных с сепсисом были взяты результаты исследования ЭПО у 9 пациентов без онкопатологии, с ЖДА (Архив). Исследовали периферическую кровь на гематологическом анализаторе ABX PENTRA XL80. Подсчитывали лейкоцитарную

формулу и детально изучали морфологию эритроцитов. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ЭПО с помощью наборов фирмы «Biomerica» (США) и sTfR — с помощью наборов фирмы «BioVendor» (Чехия). Результаты измерялись с помощью спектрофотометра «Multiskan Spectrum» (Финляндия), при длине волны 450 нм. Концентрация ЭПО, или sTfR в образцах и контролях вычислялась по стандартной кривой. Стандарты наборов калиброваны по 1-му Международному стандарту ВОЗ, представляющие собой ЭПО, или sTfR, синтезированные на основе рекомбинантной ДНК.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов «MS-EXCEL» «BIOSTAT», Version 4.03. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

**Результаты и обсуждение.** За основу лабораторной диагностики АС были взяты критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По данным ВОЗ считаются:

1. У мужчин гемоглобин менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %.

2. У женщин – гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36%

По степени тяжести различают анемии:

- легкие (гемоглобин более 95 г/л) (I степень)
- умеренные (гемоглобин 80-94 г/л) (II степень)
- выраженные (гемоглобин 79-65 г/л) (III степень)
- тяжелые (гемоглобин менее 65 г/л) (IV степень)

АС выявлен у всех онкологических больных с сепсисом. Детальный анализ лабораторных данных показал, что анемия у них была в основном легкой (I) и умеренной (II) степени. АС первой степени выявлен у 6 пациентов, 2-й—у 1 и 3-й—у 2 человек. Среднее значение гемоглобина в группе составило  $99 \pm 4,0$  г/л с колебаниями показателей от 78 до 118 г/л. Самые низкие значения HGB были выявлены у больных, получавших неоадьювантную химиотерапию.

Общепризнанной единой классификации анемий не существует. Анемии делят по морфологическому признаку в зависимости от MCV и MCH. Среди пациентов с сепсисом преобладали больные АХЗ с нормоцитарными, нормохромными характеристиками эритроцитов (см. таблицу) и низким гематокритом. Выявлены единичные случаи ЖДЭ, у 2-х больных был отмечен значительный микроцитоз и гипохромия эритроцитов, что не исключало функционального дефицита на фоне АХЗ. Выраженный макроцитоз и гиперхромия, т. Жолли в эритроцитах и единичные гигантские, гиперсегментированные нейтрофилы у одного пациента, оперированного по поводу рака желудка, могли свидетельствовать о дефиците витаминов В-12 или фолиевой кислоты на фоне АХЗ.

АХЗ – это собирательное понятие. Она формируется у больных с хроническими инфекциями, воспалением, злокачественными новообразованиями и продолжающаяся более 1-2 месяцев. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Последовательными звеньями этого механизма являются активация под влиянием инфекции, злокачественных новообразований, аутоиммунной

**Показатели красной крови онкологических больных с сепсисом (X±m)**

Группы	RBC (x10 <sup>12</sup> /л)	HGB (г/л)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)
КОНТРОЛЬ (n=27)	4,93±0,3	149±7,1	43,4±0,6	87,3±0,6	29,4±0,2
СЕПСИС (n=9)	3,4±0,2*	99±4,0*	30,3±0,6*	88,5±2,4	28,4±0,9

Примечание. \* – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

дизрегуляции Т-клеток и моноцитов. В ходе иммунной реакции продуцируются цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (ИТФ- $\gamma$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6) в крови и тканях. Цитокины нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку ЭПО—ключевого гормона для эритропоэза. Медиаторы воспаления повинны в укорочении жизни эритроцитов со 120 до 90-60 дней [10].

В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови, накоплению железа в макрофагах и ограничивают доступное использование его предшественниками эритроцитов. В результате развивается функциональный дефицит железа, т. е. при достаточном его количестве в организме оно не может быть использовано для построения HGB, т.е. важным патогенетическим фактором в развитии АХЗ является нарушенная мобилизация железа из депо [11].

Таким образом, в патогенезе АХЗ основное значение имеют:

- нарушение метаболизма железа;
- действие гуморальных ингибиторов эритропоэза;
- укорочение продолжительности жизни эритроцитов;
- относительная недостаточность эритропоэтина.

В настоящее время, для объективной оценки метаболизма железа, наряду с ферритином, раннего выявления недостатка железа в организме, его функционального дефицита, предлагают альтернативный лабораторный тест — определение sTfR. sTfR, в отличие от ферритина, не относится к «белкам острой фазы», а, следовательно, он более информативен [12, 13]. Обмен железа в организме состоит из нескольких этапов: всасывание в желудочно-кишечном тракте, транспорт, внутриклеточный метаболизм и депонирование, утилизация и реутилизация, экскреция из организма. Основным источником сывороточного пула железа является поступление его в РЭС (печень, селезенка), где происходит распад старых эритроцитов и утилизация освобождающегося железа. Небольшое количество поступает в плазму при адсорбции его в тонком кишечнике. Железо в сосудистом русле соединяется с транспортным белком – трансферрином. Большинство клеток, в том числе эритрокарициты костного мозга и гепатоциты, содержат на мембране рецепторы к трансферрину, необходимые для поступления железа в клетку. Железо трансферрина прочно связано и не входит в клетку пассивно. Транспорт железа в клетку происходит при взаимодействии комплекса железо—трансферрин со специфичным для трансферрина рецептором плазматической мембраны (sTfR, CD71). Он является одним из ключевых белков обмена железа в организме человека [12].

По данным литературы и результатам, полученными нами ранее, известно, что концентрация sTfR при АХЗ в норме или даже снижена в противоположность ЖДА, при которой она резко повышена [12-14]. Как показало наше исследование, у 2-х больных с ЖДЭ, на фоне сепсиса, концентрация sTfR была значительно выше нормы

(0,9±0,07 мкг/мл), составила 2,7 мкг/мл у одного из них и 1,9 мкг/мл у другого, что свидетельствовало о дефиците железа. У больных с АХЗ без ЖДЭ показатели sTfR были в пределах нормальных колебаний (0,1-1,2) мкг/мл, медиана составила 0,5 мкг/мл

Как было сказано выше, регуляция эритропоэза – сложный процесс, в котором участвуют различные ростовые цитокины. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим ЭПО. Еще в самом начале XX столетия в опытах на лабораторных животных было показано, что введение сыворотки крови от анемичных животных здоровым повышает у последних показатели эритропоэза. Французские ученые Carnot и De Flandre в 1906 г. высказали предположение о возможном существовании в организме гормонального фактора, контролирующего эритропоэз, и назвали его гемопоэтином (эритропоэтином). В чистом виде гормон был выделен лишь в 1977 г., а в 1985 г. ген клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомячка. Предполагаемый гуморальный активатор впервые был назван эритропоэтином в 1948 г. Bongsdorff и E. Jalavisto. В 1950 г. была установлена взаимосвязь между продукцией эритропоэтина и гипоксией. ЭПО – гликопротеиновый гормон, который вырабатывается главным образом в почках и в меньшей степени в печени. ЭПО является одним из центральных регуляторов образования эритроцитов в организме человека и животных. Основная особенность ЭПО — контроль пролиферации и дифференцировки клеток – предшественников эритроидного ряда. Наиболее выраженное действие ЭПО оказывает на самые начальные эритроидные клетки – предшественники (БОЕ-Э и КОЕ-Э). На этих клетках выявлен рецептор к ЭПО. На зрелые эритроциты ЭПО не действует, так как они не содержат к нему рецептора. Другой важной особенностью ЭПО является свойство предотвращать апоптоз клеток – предшественников на поздних стадиях развития за счет подавления фагоцитоза макрофагами [15].

Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного ЭПО в плазме. У здоровых людей уровень ЭПО в плазме варьирует в пределах 4,3-32,9 мЕ/мл. Запасов ЭПО в организме не обнаружено. Уровень гормона в сыворотке низкий, но относительно стабильный. Образование ЭПО не индуцируется посредством нервной или гуморальной регуляции. Процесс выработки ЭПО является кислородозависимым. Сигналом для увеличения синтеза ЭПО служит тканевая гипоксия: в ответ на гипоксию тканей ниже порогового уровня в почках и печени активизируется большее число эпоцитов, находившихся до этого в покое, вследствие чего продуцируется дополнительное количество гормона. Рост числа эритроцитов снижает образование ЭПО. Уровень ЭПО не зависит от пола и возраста, т.е. так же стабилен, как, например, число эритроцитов. Поэтому количество ЭПО, находящегося в сыворотке крови, соответствует количеству вырабатываемого в организме гормона [16].

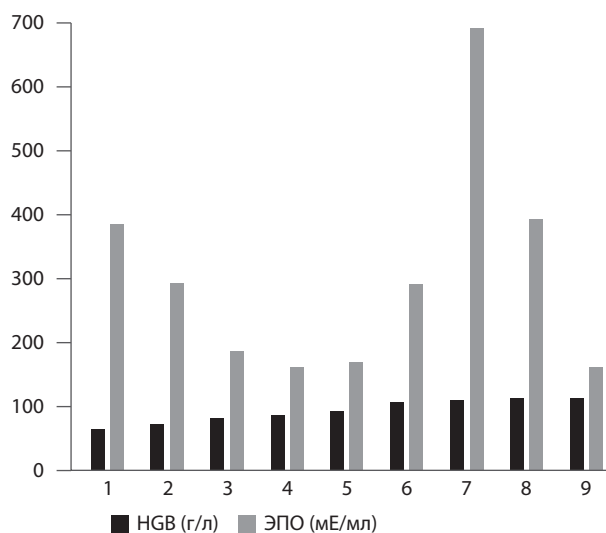


Рис.1. Пример адекватной продукции эритропоэтина (показатели ЭПО и HGB – по оси ординат) в зависимости от степени тяжести анемии у пациентов с ЖДА, без онкопатологии. Темные столбики — индивидуальные показатели HGB, светлые — уровень ЭПО. По оси абсцисс – номера пациентов.

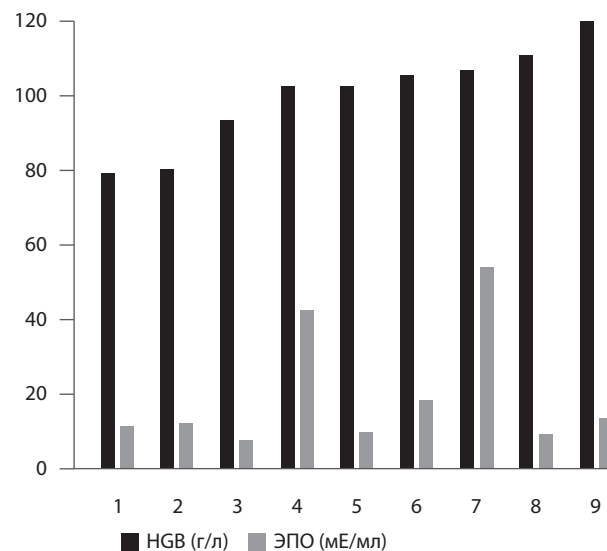


Рис.2. Пример неадекватной продукции эритропоэтина в зависимости от степени тяжести анемии у онкологических больных с сепсисом. Темные столбики — индивидуальные показатели HGB больных с сепсисом, светлые — уровень ЭПО. По оси абсцисс – номера пациентов, по оси ординат – показатели ЭПО и HGB.

Учитывая, что гормон представляет собой мощный фактор роста, активность которого проявляется в достаточно низких концентрациях, его продукция в организме строго и постоянно регулируется. Лишь при уменьшении уровня гемоглобина в крови ниже 105 г/л уровень ЭПО в сыворотке крови адекватно повышается.

У больных с хронической почечной недостаточностью происходит уменьшение популяции эритропоэтин-продуцирующих клеток, и синтез ЭПО не может поддерживаться в пределах приемлемых значений, независимо от уровня доставки кислорода. Поддерживать адекватный уровень гормона в течение длительного времени пациенты с патологией почек не способны, развивается эритропоэтин-дефицитная анемия. Число случаев с этим видом анемии в настоящее время прогрессивно растет в связи с увеличением числа хронических, в том числе онкологических, заболеваний и применением более жестких схем лечения, в том числе высокодозной химиотерапии. Неадекватная гипоксия выработка эндогенного ЭПО может привести к развитию анемии [15, 16].

Определение уровня сывороточного ЭПО используется в качестве дополнительного теста для выявления причин анемии или эритроцитоза. ЖДА, гемолитическая и апластическая анемии протекают с адекватным повышением уровня ЭПО [15,17]. Как показало наше исследование, проведенное ранее у пациентов с ЖДА, но без онкопатологии, продукция ЭПО была адекватна степени тяжести АС и представлена на рис.1, тогда как АХЗ у онкологических больных с сепсисом сопровождается низкими уровнями ЭПО (рис.2).

У пациентов с сепсисом развивается почечная и печеночная недостаточность, что усугубляет течение АХЗ, так как ЭПО вырабатывается в почках и, частично, в печени. У всех пациентов с сепсисом продукция ЭПО оказалась неадекватной степени тяжести АС (рис.2), в меньшей степени у больных с ЖДЭ (4 и 7 номер на

рис.2). В среднем по группе продукция ЭПО составила  $19,4 \pm 5,1$  (7,7-52,8) мЕ/мл, медиана=12,3 мЕ/мл. При этом у пациентов без онкопатологии и с ЖДА этот показатель оказался более чем в 10 раз выше, чем у больных с сепсисом, среднее значение составило  $298,7 \pm 53,4$  мЕ/мл, медиана=284,2 мЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Следует подчеркнуть, что для профилактики развития гнойно-септических инфекций в раннем послеоперационном периоде необходима адекватная коррекция АС онкологических больных еще в процессе неоадьювантной химиотерапии, перед операцией. В настоящее время, лечение АХЗ проводится рекомбинантными ЕРО, которые, широко используются в клинической практике. При этом может увеличиваться потребность в железе, истощаться запасы железа на фоне активного восстановления эритропоэза. Следовательно, необходимо учитывать возможность развития недостаточности железа у пациентов. Как показал наш многолетний опыт и ряда других авторов, самыми информативными показателями оценки эффективности проводимой терапии АС является число ретикулоцитов и средняя концентрация HGB в ретикулоците. Ретикулоциты – это молодые эритроциты, они первыми информируют о состоянии эритропоэза в костном мозге. Возможность использования в гематологических анализаторах показателя RET-HE (содержание гемоглобина в ретикулоците) позволяет четко проследить за восстановлением HGB. Значительное увеличение числа ретикулоцитов и содержания в них HGB служит достоверным показателем хорошей ответной реакции и на лечение препаратами rЕРО. Увеличение концентрации HGB через 2-4 нед после начала эритропоэтин-терапии является достоверным подтверждением чувствительности к ЭПО. Содержа-

ние RET-HE коррелирует с процентом гипохромных эритроцитов. Уже в первые две недели на фоне лечения препаратами железа больных ЖДЭ отмечается повышение гемоглобинизации ретикулоцитов и снижение процента гипохромных эритроцитов [10,11,16-19]. В случае адекватного лечения  $V_{12}$  дефицитной анемии, отмечается так называемый «ретикулоцитарный криз» на 7-9 сут, когда число ретикулоцитов повышается в несколько раз, а гиперхромные показатели RET-HE постепенно приходят к норме.

**Заключение.** На фоне сепсиса у онкологических больных чаще выявлялась АХЗ с нормоцитарными нормохромными характеристиками эритроцитов и низкой продукцией ЭПО. Встречались единичные случаи ЖДЭ и, возможно, начальной стадии  $V_{12}$  дефицитной анемии на фоне АХЗ у пациента, оперированного по поводу рака желудка. Необходим индивидуальный подход к терапии АС и дальнейшие исследования, чтобы оценить, может ли предоперационное лечение анемии изменить риск развития гнойно-септических инфекций у онкологических больных в раннем послеоперационном периоде.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 3, 5-9, 16, 19  
см. REFERENCES)

1. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. под ред. Н.В. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Громова Е.Г., ред. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018.
4. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем.* 2013; 10(5): 3—12.
10. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Матвеева И.И. Новая концепция диагностики анемии с нарушением метаболизма железа. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2015—2016; 26 (4-1): 77—85.
11. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. *Практическая онкология.* 2009; 3(10):10—7.
12. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2016; 6: 61—7.
13. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Матвеева И.И. Растворимый рецептор трансферрина: новый лабораторный тест объективной оценки метаболизма железа онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009; 20 (4): 4—7.
15. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2007; 18: 10—15.
17. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, Эритропоэтин. Железо. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
18. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: возможности поддерживающей терапии. *Клиническая онкогематология.* 2016; 3(9): 326—35.

## REFERENCES

1. Sepsis: selected issues of diagnosis and treatment. Dmitrieva N.V. Petukhova I.N. Gromova E.G., eds. Moscow: ID «ABV-press»; 2018. (in Russian)
2. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(10): 1049—57.
3. Barrett-Lee P.J., Ludwig H, Birgegard G. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia. *Survey. Oncology.* 2006; 5 (1): 34—48.
4. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Features of an iron metabolism in oncologic patients. *Tekhnologiya zhivyykh system.* 2013; 10 (5) 3—12. (in Russian)
5. Bullen J., Griffiths E., Rogers H., Ward G. Sepsis: the critical role of iron. *Microbes Infect.* 2000; 2(4): 409—15.
6. Lu M., Sing D.C., Kuo A.C., Hansen E.N. Preoperative Anemia Independently Predicts 30-Day Complications After Aseptic and Septic Revision Total Joint Arthroplasty. Abstract. *J. Arthroplasty.* 2017 Sep; 32(9S): 197—201.
7. Weinberg E. D. Iron availability and infection. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1790: 600—5.
8. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol.* 2009; 46: 387—93.
9. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of immune system. *Hematol. J.* 2005; 56: 579—83.
10. Blindar' V.N., Zubrihina G.N. Matveeva I.I. A new concept for diagnosing anemia with impaired iron metabolism. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina.* 2015—2016; 26 (4-1): 77—85. (in Russian)
11. Novik A.V. Anemia and metabolic disorders in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya.* 2009; 3(10):10—7. (in Russian)
12. Zubrikhina G.N., Blindar' V.N., Matveeva I.I. Differential diagnosis of anemic syndrome with true iron deficiency and functional iron deficiency in patients with chronic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 6: 61—7. (in Russian)
13. Blindar' V.N., Zubrihina G.N., Matveeva I.I. Soluble transferrin receptor: a new laboratory test for an objective assessment of the iron metabolism of cancer patients. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2009; 20 (4): 4—7. (in Russian)
14. Speeckaert M.M., Speeckaert R., Delanghe J.R. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2010, December; 47 (5-6): 213—28.
15. Blindar' V.N., Zubrihina G.N. The diagnostic significance of determining the level of erythropoietin in clinical practice (literature review). *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2007; 18: 10—5. (in Russian)
16. Rizzo J.D, Brouwers M., Hurley P. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010; 116 (20): 4045—59.
17. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. Erythropoiesis, Erythropoietin, Iron. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
18. Snegovoy A.V., Larionova V.B., Manzyuk L.V., Kononenko I.B. Anemia in oncology: the possibilities of maintenance therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2016; 3(9): 326—35. (in Russian)
19. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2018; 29 (4): 96—110.

Поступила 25.12.19  
Принята к печати 10.01.20