

Роль гепсидина, как основного регулятора метаболизма железа, в дифференциальной диагностике железодефицитных синдромов у онкологических больных с колоректальным раком

В. Н. Блиндарь, д.б.н., вед. научный сотрудник
Г. Н. Зубрихина, д.м.н., врач высшей квалификации
И. И. Матвеева, д.м.н., зав. лабораторией

Клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Role of hepcidin as main regulator of iron metabolism in differential diagnosis of iron deficiency syndromes in cancer patients with colorectal cancer

V. N. Blindar, G. N. Zubrikhina, I. I. Matveeva

National Medical Research Center of Oncology n. a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Проведено исследование основных метаболитов феррокинетики (гепсидин 25, интерлейкин 6, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, эритропоэтин) с целью дифференциальной диагностики железодефицитных синдромов (АЗН). Обследовано 62 больных колоректальным раком до лечения: 35 мужчин и 27 женщин. Возраст от 31 до 89 ($61,5 \pm 1,7$) лет. Выделены три типа анемии. 21 человек — с железодефицитной (ЖДА), 23 человека — с железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ) и с функциональным дефицитом железа (ФДЖ) — 18 человек. Для всех видов анемий были характерны микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Концентрация РФ, ГП25, ИЛ-6 была снижена у пациентов с ЖДА и значительно повышена в группе с ФДЖ по сравнению с контролем. В отличие от ЖДА у пациентов с ЖДЭ отмечен высокий уровень РФ. Показатели рРТФ превышали верхнюю границу нормы во всех 3-х группах. Анализ ЭПО показал, что более низкая продукция отмечалась у 100 % больных с ФДЖ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия), в меньшей степени — у пациентов с ЖДА и ЖДЭ. Дальнейшее исследование экспрессии ГП25, ИЛ-6 особенно важно в дифференциальной диагностике АЗН в сочетании с ЖДА и ФДЖ, так как лечение принципиально различается. Перспектива состоит в патогенетическом подходе к лечению АЗН у онкологических больных с применением антигепсидиновых препаратов на основе антител к гормону, ингибиторов и блокаторов его экспрессии под контролем концентрации ГП25 и, возможно, ИЛ-6.

Ключевые слова: анемия, микроцитоз и гипохромия эритроцитов, железодефицитный эритропоэз, функциональный дефицит железа, гепсидин 25, интерлейкин 6, растворимые рецепторы трансферрина, ферритин, эритропоэтин

Summary

A study was made of the main metabolites of ferrokinetics (hepcidin 25, interleukin 6, soluble transferrin receptors, ferritin, erythropoietin) for the differential diagnosis of iron deficiency syndromes (AZN). 62 patients with colorectal cancer were examined before treatment: 35 men and 27 women. Age from 31 to 89 (61.5 ± 1.7) years. Three types of anemia are distinguished. 21 people — with iron deficiency (IDA), 23 people with iron deficiency erythropoiesis (ZHDE) and with functional iron deficiency (FJD) — 18 people. Microcytosis and hypochromia of erythrocytes were characteristic for all types of anemia. The concentration of RF, HP25, IL-6 was reduced in patients with IDA and significantly increased in the group with PDJ in comparison with the control. In contrast to IDA, a high level of RF was noted in patients with ZHDE. The indicators of rRTF exceeded the upper limit of the norm in all 3 groups. EPO analysis showed that lower production was observed in all (100%) patients with FJD, and therefore in patients with a common tumor process (stage III–IV), to a lesser extent in patients with IDA and ZHDE. Further investigation of the expression of GP25, IL-6 is especially important in the differential diagnosis of AZN in combination with IDA and PDJ, since the treatment is fundamentally different. The prospect is a pathogenetic approach to the treatment of AZN in cancer patients using anti-hepatic drugs based on antibodies to the hormone, inhibitors and blockers of its expression under the control of the concentration of GP25 and, possibly, IL-6.

Key words: anemia, microcytosis and hypochromia of erythrocytes, iron-deficiency erythropoiesis, functional iron deficiency, hepcidin 25, interleukin, 6 soluble transferrin receptors, ferritin, erythropoietin.

Введение

В настоящее время известно, что гепсидин-25 (ГП25) или в другой транскрипции гепсидин является ключевым контролером системного метаболизма железа. Экспериментально доказано, что ГП25 может быть отрицательным регулятором захвата железа (Fe) в тонком кишечнике и выхода Fe из макрофагов [1] для обеспечения нормального эритропоэза. Важным механизмом, обуславли-

вающим нарушение продукции эритроцитов в костном мозге, является нарушение метаболизма железа и, как следствие, развитие анемического синдрома (АС). У онкологических больных АС выявляется еще до начала лечения. Его частота зависит от стадии злокачественной опухоли. Например, при колоректальном раке (КР) I–II стадии АС развивается в 40 % случаев, III–IV стадии — в 80 % [2]. В ряде исследований [3]

показано, что истинный дефицит железа характерен для КР. Однако микроцитоз и гипохромия эритроцитов не всегда указывают на дефицит железа, а при длительном течении заболевания могут свидетельствовать о функциональном дефиците железа (ФДЖ). Важно дифференцировать ЖДА и ФДЖ, так как подходы к лечению принципиально различаются. Имеется предположение [4, 5], что гиперпродукция ГП25 может быть

ответственна за анемию, ассоциированную со злокачественными новообразованиями (АЗН). Вместе с тем клиническая значимость этого показателя окончательно не определена.

Цель работы — исследование основных метаболитов феррокинетики для выявления их роли в дифференциальной диагностике АС. Основной задачей была оценка показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет помочь в прогнозировании, ранней диагностике и адекватной коррекции АС.

Материал и методы

Исследование проведено у 62 больных КР (рак прямой кишки у 33 человек, рак сигмовидной кишки у 11, рак ободочной кишки у 13, рак слепой кишки у 5 человек) до лечения. I стадия выявлена у 2 больных, II — у 11, III — у 38, IV стадия — у 11 больных. В исследование были включены 35 мужчин и 27 женщин в возрасте от 31 до 89 ($61,5 \pm 1,7$) лет. Контрольная группа составила 143 человека.

Расширенный клинический анализ крови с ретикулоцитограммой выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostica GmbH (Германия), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) фирмы BioVendor (Чехия), уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) с использованием наборов фирмы Biomerica (США), гепсидина 25 (ГП25) с наборами Peninsula Laboratories International, Inc. (США) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия).

Подсчитывали лейкоцитарную формулу, и проводили детальный анализ морфологии эритроцитов. Число гипохромных и микроцитарных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США).

Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистической значимости результатов) выполняли по Стьюденту с использованием критерия t , а при непараметри-

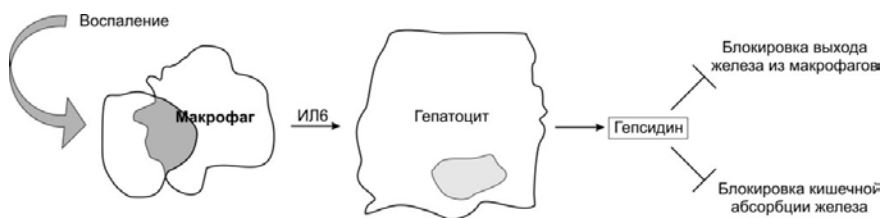


Рисунок 1. Регуляция продукции гепсидина при воспалении.

ческом распределении — с помощью критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

АС у онкологических больных имеет мультифакторное происхождение. Наиболее общим звеном патогенеза АС является участие провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию гепатоцитами гормона гепсидина.

В течение продолжительного периода искал претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. Только в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма железа является гепсидин [6, 7]. Установлено, что ГП25 влияет не только на адсорбцию пищевого железа, но и высвобождение его из макрофагов. ГП25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени [8]. Экспериментально доказано, что ГП25 относится к отрицательным регуляторам метаболизма железа, при избытке железа его уровень значительно повышается, тем самым снижается всасывание и рециркуляция железа, при недостатке они снижаются. Железо экспортируется из тканей с помощью ферропортина — основного клеточного транспортера железа и рецептора для ГП25. Показано [9, 10, 11], что под воздействием ИЛ-6 ГП25 блокирует ферропортины и, следовательно, высвобождение железа макрофагами (см. рис. 1). Развивается функциональный дефицит железа. Функциональным дефицитом железа называют ситуацию, когда, несмотря на достаточные его запасы, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом. В периферической крови появляются эритроциты с низким объемом и гипохромией. Такая же

картина отмечается при ЖДА, поэтому необходим дифференциально-диагностический критерий выявления АС с функциональным дефицитом железа. По предварительным данным, полученным нами ранее, это может быть метод определения ГП25 [12, 13]. На экспериментальных моделях и у добровольцев было показано, что внутривенное введение ИЛ-6 сопровождается повышением продукции гепсидина с последующим развитием гипoferремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается анемия хронического заболевания [14, 15, 16].

ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления [17, 18]. Синтезируется активированными макрофагами, Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. Из литературных источников [19, 20] известно, что ИЛ-6 может продуцироваться также опухолевыми клетками различного гистогенеза.

В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АЗН, в частности, цитокины, корректоры ветви ИЛ-6 — гепсидин — ферропортин. Однако большая часть разработок находится в стадии экспериментальных исследований, другие — в разных стадиях клинических исследований [21]. В свою очередь, установлен интересный факт, что эритрокарициты костного мозга синтезируют белок, который подавляет образование ГП25. Это вещество получило название «эритроферон» — регулятор железа, продуцируемый клетками эритрона, но какими именно, пока не установлено [22]. Этот белок считается долгожданным эритропоидным фактором, который ингибирует ГП-25 и может способствовать железодефицитным анемиям.

Таблица 1
Сравнительная оценка показателей красной крови у пациентов с разными типами АС ($X \pm m$)

Группы	Показатели							
	RBC, $10^{12}/л$	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYPO, %	RET, %	RET-HE, пг
Контроль (n = 143)	$4,5 \pm 3,7$	$146,0 \pm 7,3$	$87,3 \pm 5,5$	$28,9 \pm 1,7$	$0,5 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,40$	$30,9 \pm 1,7$
ЖДА (n = 21)	$4,2 \pm 0,2$	$96,0 \pm 6,0^*$	$75,3 \pm 1,4^*$	$22,7 \pm 0,9^*$	$9,9 \pm 2,2^*$	$12,1 \pm 4,0^{**}$	$1,1 \pm 0,2$	$23,1 \pm 1,0^*$
ЖДЭ (n = 23)	$4,2 \pm 0,2$	$93,0 \pm 3,2^*$	$73,9 \pm 4,2^*$	$22,3 \pm 1,7^*$	$33,4 \pm 9,6^{**}$	$22,2 \pm 4,4^{**}$	$1,7 \pm 0,3$	$22 \pm 1,6^*$
ФДЖ (n = 18)	$4,0 \pm 0,1$	$96,0 \pm 1,0^*$	$77,7 \pm 1,2^*$	$24,0 \pm 0,5^*$	$5,0 \pm 1,6^*$	$21,2 \pm 1,4^{**}$	$2,7 \pm 1,1^*$	$24,6 \pm 0,6^*$

Примечание. Здесь и в табл. 3: RBC — эритроциты; HYPO — гипохромные эритроциты; MICRO — микроциты. Здесь и в табл. 2 и 3: * — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$); ** — различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

Высокоинформативными маркерами, характеризующими железодефицитный эритропоэз, являются ФР, рРТФ в комплексе с клиническим анализом крови, особенно с определением среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) [23]. Следует учитывать, что ФР не всегда может отражать истинный запас железа в организме и его доступность. ФР является острофазным белком, содержание которого может повышаться при острых и хронических воспалительных процессах, что дает неоднозначные результаты. В отличие от ФР концентрация рРТФ повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях. Таким образом, определение концентрации рРТФ наряду с ФР в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза железодефицитного состояния даже у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями. Однако традиционные

методы исследования метаболизма железа (сывороточное железо, трансферрин, ФР, рРТФ, общая железосвязывающая способность (ОЖСС), RET-HE) не позволяют диагностировать функциональный дефицит железа у онкологических больных.

Современные автоматические анализаторы крови дали объективную информацию о состоянии кровотока больных. Больные КР и анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно микроцитоз ($MCV = 76,6 \pm 1,2$ фл) и гипохромия ($MCH = 23,5 \pm 0,5$ пг). Уровень HGB колебался от 79 до 118 г/л и в среднем по группе составил $76,6 \pm 12,1$ г/л, преобладали больные АС I и II степени тяжести. В анализаторах высшего класса возможно определение RET-HE. Это имеет важное диагностическое значение, так как в отличие от эритроцитов ретикулоциты характеризуются коротким сроком жизни. Они формируются и созревают в костном мозге за 1–2 дня, после чего покидают

его и еще 1–3 дня дозревают в кровотоке [24]. Показатель RET-HE дает четкое представление о количестве гемоглобина во вновь поступающих из костного мозга эритроцитах. У пациентов с АС этот показатель в среднем по группе был низким ($23,8 \pm 0,6$ пг). В норме RET-HE колебался от 28 до 35 пг ($30,9 \pm 1,7$ пг).

При анализе показателей ФР, рРТФ, ГП25 и ИЛ-6 среди пациентов были выделены три типа АС (табл. 2). Первый тип — истинная ЖДА (n = 21 человек; 33,8%) с очень низкой ($13,2 \pm 1,0$ нг/мл) концентрацией ФР и высокой концентрацией рРТФ ($3,8 \pm 0,06$ мкг/мл). О ЖДА свидетельствовал и показатель ГП25, который был значительно ниже ($2,5 \pm 0,09$ нг/мл) нормы ($4,3 \pm 0,7$; Me = 5,6 нг/мл). ИЛ-6 колебался от 2 до 3,1 пг/мл ($2,7 \pm 0,4$ пг/мл; Me = 2,62 пг/мл). Следует отметить, что у единичных больных с ЖДА, которые не вошли в статистическую разработку, выявлены, наряду с классическими признаками ЖДА,

Таблица 2
Содержание ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП25, ЭПО у пациентов с разными типами АС ($X \pm m$)

Группы	Число больных	Величина показателей	ФР, нг/мл	рРТФ, мкг/мл	ГП25, нг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ЭПО, МЕ/мл
Контроль	95	$X \pm m$	$97,9 \pm 15,8$	$0,90 \pm 0,08$	$4,3 \pm 0,7$	$2,00 \pm 0,07$	$15,4 \pm 3,7$
		Me	78,1	0,7	5,6	1,9	20,1
		Диапазон	34,6–234,1	0,3–1,1	0,5–7,5	0,09–4,60	3,7–35,3
ЖДА	21	$X \pm m$	$13,2 \pm 1,0^{**}$	$3,8 \pm 0,6^{**}$	$2,50 \pm 0,09^{**}$	$2,70 \pm 0,06$	$73,8 \pm 28,0$
		Me	16	4,0	2,35	2,6	49,2
		Диапазон	4,7–19	1,2–5,1	0–6	2–3,1	3,2–498,0
ЖДЭ	23	$X \pm m$	$191,7 \pm 39,0^*$	$3,1 \pm 1,0^*$	$3,9 \pm 0,8^{**}$	$2,48 \pm 6,90$	$63,1 \pm 33,0$
		Me	122,9	1,8	2	2,9	9,9
		Диапазон	42–842	1,3–3,7	0,01–7,00	3–6	5,0–227,7
ФДЖ	18	$X \pm m$	$312,3 \pm 101,5^*$	$2,3 \pm 0,6^*$	$35,1 \pm 7,3^{**}$	$24,8 \pm 6,9^*$	$23,7 \pm 9,0$
		Me	124	2,0	25,5	21,4	8
		Диапазон	38,8–1596,4	0,1–9,0	4,9–100,0	6–45	3,2–46,2

Таблица 3
Сравнительная оценка показателей красной крови у пациентов с разными стадиями заболевания ($X \pm t$)

Группы	Показатели							
	RBC, $10^{12}/л$	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYPO, %	RET, %	RET-HE, пг
Контроль (n = 143)	$4,5 \pm 3,7$	$146,0 \pm 7,3$	$86,9 \pm 4,7$	$28,7 \pm 1,6$	$0,50 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,40$	$30,9 \pm 1,7$
I — II стадия (n = 13)	$4,5 \pm 0,3$	$121,3 \pm 2,5^*$	$85,2 \pm 1,4$	$27,6 \pm 1,0$	$9,4 \pm 4,2^*$	$2,7 \pm 1,1^*$	$1,4 \pm 0,3$	$29,2 \pm 1,0$
III стадия (n = 38)	$4,2 \pm 0,1$	$104,1 \pm 4,9^*$	$76,4 \pm 2,2^*$	$24,7 \pm 0,7^*$	$15,8 \pm 1,8^*$	$6,7 \pm 2,4^*$	$2,4 \pm 1,0$	$24,5 \pm 0,8^*$
IV стадия (n = 11)	$4,3 \pm 0,2$	$96,0 \pm 4,0^{**}$	$74,6 \pm 1,8^{**}$	$22,6 \pm 0,7^{**}$	$27,5 \pm 2,7^{**}$	$15,4 \pm 6,2^{**}$	$1,3 \pm 0,1$	$23,7 \pm 1,0^{**}$

высокие показатели экспрессии ГП-25 и ИЛ-6. Можно предположить, что эти метаболиты явились причиной развития ЖДА, однако небольшое число больных в этой группе не позволяет сделать однозначный вывод и требует дальнейшего накопления материала для исследования. Второй тип (n = 23; 37%) АС был расценен как железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ). Отличительной особенностью этой группы по сравнению с ЖДА была высокая концентрация ФР ($191,7 \pm 39,0$; Me = $122,9$ нг/мл), которая значительно превышала норму ($97,7 \pm 15,8$; Me = $78,1$ нг/мл) (табл.). Возможно, это может свидетельствовать о переходе ЖДА в хроническую фазу АС. Несмотря на условно «большие запасы железа», ФР, являясь острофазным белком, вероятнее всего, необъективно отражал запасы железа. Уровень рРТФ был высоким, свидетельствуя о «железном голоде» эритрокариоцитов костного мозга. Концентрация рРТФ ($3,1 \pm 1,1$; Me = $1,8$ мкг/мл) превышала верхнюю границу нормы ($0,9 \pm 0,08$; Me = $0,7$ мкг/мл), но в меньшей степени, чем у пациентов с ЖДА. При этом среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, как и у пациентов с ЖДА, оказалось сниженным ($22,0 \pm 1,6$ пг), что свидетельствовало о ЖДЭ на фоне АЗН. Низкие показатели ГП25 ($1,2 \pm 0,4$ нг/мл) доказывали это. ИЛ-6 колебался от 3 до 6 пг/мл ($3,2 \pm 0,7$ пг/мл; Me = $2,9$ пг/мл).

АС третьего типа (табл. 2; рис. 2) диагностирован у 18 (29%) больных. Как и у больных ЖДЭ концентрация RET-HE была низкой, ФР — высокой. Показатели рРТФ, как и в группе со вторым типом у больных ЖДЭ, превышали ($2,10 \pm 0,06$; Me = $2,0$ мкг/мл) верхнюю границу нормы, что указывало на дефицит железа. Однако в отличие от второго типа АС с ЖДЭ выявлена очень

высокая концентрация ГП25 ($43,0 \pm 8,1$ нг/мл) и ИЛ-6 ($23,7 \pm 9,0$ пг/мл; Me = 8 пг/мл), превышающая норму в десятки раз, что в большей степени свидетельствовало о функциональном дефиците железа на фоне АЗН.

Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. ЭПО является ключевым регулятором эритропоэза. Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени АС — характерная особенность АХЗ и в меньшей степени — ЖДА. Для оценки адекватности гормонального ответа на степень тяжести анемии у большинства больных АС определяли концентрацию эндогенного ЭПО. Анализируя уровень ЭПО, следует сказать, что его повышение отмечается при состоянии гипоксии. Среди больных АС (n = 62) адекватное повышение ЭПО относительно степени тяжести АС отмечено у 19 (30,6%) в диапазоне от 57 до 227 МЕ/мл. У 43 (69,4%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 46,2 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени анемии. Как показало наше исследование (табл. 2), более

низкая продукция ЭПО отмечалась у всех (100%) больных с ФДЖ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия), в меньшей степени у пациентов с ЖДА и ЖДЭ.

Точное измерение уровней ЭПО в крови при ряде первичных и вторичных нарушений эритроэза имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение. Что касается необходимости определения эндогенного ЭПО перед введением рекомбинантного человеческого ЭПО (рчЭПО), его адекватности при оценке положительного ответа, мы не согласны с рядом авторов [25, 26], которые считают, что это делать не обязательно. Наши исследования, проведенные ранее [27] на большом клиническом материале, свидетельствуют об обратном: только 70–78% пациентов имеют относительно низкий уровень ЭПО, у остальных он более чем достаточный, иногда превышает норму в десятки раз. Есть ли необходимость вводить этой группе пациентов дополнительно рч-ЭПО? Вопрос дискуссионный.

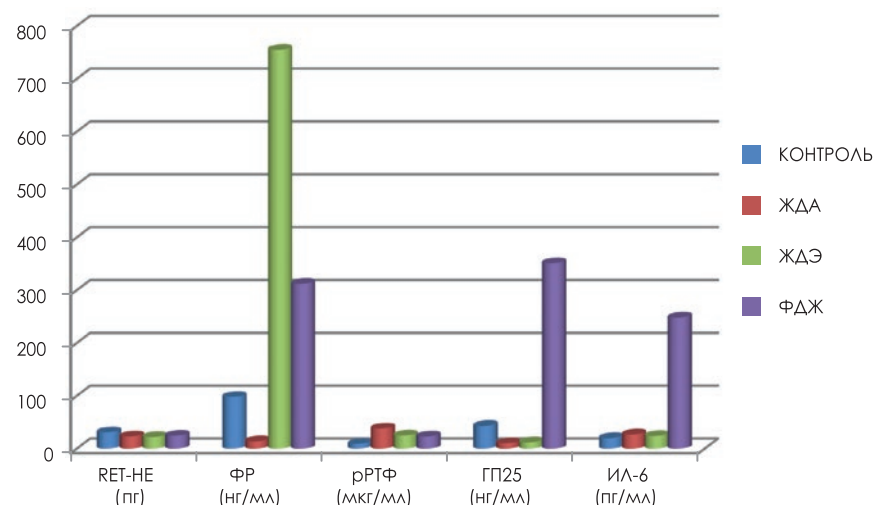


Рисунок 2. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците, ФР, рРТФ, ГП25, ИЛ-6 (по оси ординат) у больных КР с разными типами АС (по оси абсцисс).

Таблица 4
Частота встречаемости различных типов АС у пациентов
в зависимости от стадии заболевания

Группы	ЖДА	ЖДЭ	ФДЖ
I — II стадия (n = 13)	5	3	5
III стадия (n = 38)	11	20	7
IV стадия (n = 11)	5	1	5
Всего	21	23	18

Был проведен анализ частоты (табл. 3, 4) встречаемости различных типов АС в зависимости от стадии заболевания. Более глубокие изменения красной крови отмечались у пациентов с IV стадией (табл. 3). У пациентов этой группы выявлены самые низкие показатели красной крови (HGB, MCV, MCH, RET-HE), а число гипохромных и микроцитарных эритроцитов, напротив, было значительно выше по сравнению с предыдущими группами (см. табл. 3). Случаи ЖДА и ФДЖ встречались во всех группах в одинаковой степени. ЖДЭ чаще всего наблюдался у пациентов с III стадией заболевания (табл. 4).

Таким образом, определение уровня ГП25 и ИЛ-6 в комплексе с другими традиционными методами, характеризующими АС (оценка уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, клинический анализ крови, определение RET-HE), позволяет провести более объективную оценку метаболизма железа. АС с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов не всегда указывает на дефицит железа, а может свидетельствовать о функциональных нарушениях метаболизма железа на фоне хронических болезней. Важно дифференцировать ЖДА, ЖДЭ от ФДЖ при АЗН, так как подходы к лечению принципиально различаются.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Цветаева, Н.В. Основы регуляции обмена железа [Текст] / Н.В. Цветаева, А.А. Левина, Ю.И. Мамукова // Клиническая онкогематология. — 2010. — Т.3. — № 3. — С. 278–283.

2. Снеговой, А.В. Анемия в онкологии: возможности поддерживающей терапии [Текст] / А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, Л.В. Манзюк, И.Б. Кононенко // Клиническая онкогематология. — 2016. — Т.3. — № 9. — С.326–35.
3. Beale, A.L. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer [Text] / A. L. Beale, M. D. Penney, M. C. Allison // Colorectal Disease. — 2005. — V.4. — N7. — P. 398–402.
4. Ganz, T. Hepcidin and disorders of iron metabolism [Text] / T. Ganz, E. Nemeth // Annu. Rev. Med. — 2011. — № 62. — P. 347–60.
5. Coyne, D. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and the therapeutic target [Text] / D. Coyne // Kidney Int. — 2011-V. 80. — N3. — P. 240–9.
6. Park, C.H. Hepcidin a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver [Text] / C.H. Park, E. V. Valore, A. J. Wanng et al // J. Biol. Chem. — 2001. — N276. — P.7806–10.
7. Deicher, R. Hort W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis [Text] / R. Deicher, W. H. Hort // Eur. J. Clin. Inv. — 2006. — N36. — P. 301–8.
8. Camaschella, C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance [Text] / C. Camaschella // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2013. — P. 1–8.
9. Pigeon, C. Courselaud. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload [Text] / C. Pigeon, G. Igin // Courselaud Journal Biological Chemistry. — 2001 — № 276 — P.7811–9.
10. Gardenghy, S. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 the recovery from anemia in mice with-killed Brucella abortus. [Text] / S. Gardenghy, T. M. Renaud, A. Meloni, C. Casu, B. J. Crielard, L.M. Bystrom, N. Greeberg-Kushnir, B. J. Sasu, K. S. Cooke, S. Rivella // Blood. — 2014. — V.123. — № 8. P. 1137–45.
11. Блиндарь, В.Н. Новая концепция диагностики анемии с нарушением метаболизма железа [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2015–2016. — Т.26. — № 4–1. — С.77–85.
12. Блиндарь, В.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина // Ж. Технология живых систем // — 2013 — Т. 10 — № 5. — С.3–12.
13. Блиндарь, В.Н. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 219–223.

14. Nemeth, E. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin [Text] / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabajan // Jour. Clin. Investigation. — 2004. — 9. — 113-№ 9. — P. 1271–1276.
15. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты [Текст] / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев // М.—ГЭОТАР-Медиа. — 2011. — 299 с.
16. D'Angelo, G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D' Angelo // Blood Res. — 2013. — V. 48. — N1 — P.10–5.
17. Sapmaz, F. Correlation between Anaemia and Hepcidin-25 and Interleukin 6 Levels in Early Stage and Advanced Chronic Renal Disease [Text]. / F. Sapmaz, S. Unverdi, A. Azak, M. Duranau, Y. Fidan, D. Yucel // West Indian Med. J. — 2016. — 2015 — P.338.
18. Ibricevic-Balic, L. Dilemma: Correlation Between Serum Level of Hepsidin and IL-6 Anemic Myeloma Patients [Text] / L. Ibricevic-Balic, E. Icidic-Nakas, S. Hasic, E. Kiseljakovic, A. Sofo-Hafizovic, S. Balic // Med. Arch. — 2016. — V.70. — № 6. — P. — 429–432.
19. Алехнович, Л.И. Характеристика биохимических маркеров метаболизма костной ткани [Текст] / Л.И. Алехнович // Респект. — 2009. — № 2. — С. 17–25.
20. Блиндарь, В.Н. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома онкологических больных [Текст] / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн. — 2012. — № 7. — С. 19–24.
21. Nemeth, E. Anemia of Inflammation [Text] / E. Nemeth, T. Ganz // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2014 Aug. — 28-№ 4 — С. 671–78.
22. Стуков, Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспектива лечения [Текст] / Н.И. Стуков // Клиническая медицина. — 2016. — № 6. — С. 410–418.
23. Brugnara, C. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states [Text] / C. Brugnara, B. Schiller, J. Moran // Clin. Laboratory Hematology. — 2006 — V. 28 — № 5 — P. 303–308.
24. Зубрихина, Г.Н. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных [Текст] / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева // Клин. лаб. диагн. — 2014. — № 5 — С. 21–25.
25. Schrijvers, D. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use [Text] Oncology — 2010 — № 21 — P. 244–247.
26. Рукавицын, О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях [Текст] / О.А. Рукавицын // Клин. Онкогем. — 2012. — 5-№ 4. — С. 296–304.
27. Зубрихина, Г.Н. Анемический синдром у онкологических больных [Текст] / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева, Ю.А. Нестерова // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 4 — № 6. — 57–62.

