

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Соменова О.В., Елизарова А.Л., Добровольская М.М., Харитиди Т.Ю., Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Бобрышев А.А., Кононенко И.Б., Снеговой А.В.

### РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

*Проведено исследование клинического анализа крови и основных метаболитов феррокинетики у 107 пациенток РМЖ, до лечения. У 31 (28,9 %) пациентки выявили АС. Особенностью АС является выраженный микроцитоз, гипохромия эритроцитов и низкое содержание гемоглобина в ретикулоцитах. Чаще всего (n=22; 71 %) встречалась ЖДА, которая характеризовалась низкой концентрацией Ж, ФР, ГП25, ИЛ-6 и высокой - рРТФ, ТРФ. У 9 (29%) пациенток с АС, на основании высокой концентрации ФР, ГП25, ИЛ-6, была установлена АХЗ с функциональным дефицитом железа (ФДЖ). У 23 (74,2%) пациенток с АС отмечался дефицит ЭПО, самые низкие показатели выявлены в группе больных с распространенным опухолевым процессом и ФДЖ, в меньшей степени, у больных с ЖДА.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы; анемия; гепцидин; интерлейкин-6; ферритин; растворимые рецепторы трансферрина; эритропоэтин

**Для цитирования:** Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Соменова О.В., Елизарова А.Л., Добровольская М.М., Харитиди Т.Ю., Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Бобрышев А.А., Кононенко И.Б., Снеговой А.В. Разработка стратегических подходов к современной диагностике анемического синдрома у больных раком молочной железы. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (4): 210-215. DOI://<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215>

*Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Somonova O.V., Elizarova A.L., Dobrovolskaya M.M., Kharitidi T.Yu., Lyubimova N.V., Kushlinsky N.E., Bobryshev A.A., Kononenko I.B., Snegovoy A.V.*

#### THE DEVELOPMENT OF THE STRATEGIC APPROACHES TO MODERN DIAGNOSIS OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», under the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation

*A study of the clinical analysis of blood and major metabolites of ferrokinetics in 107 breast cancer patients before treatment was conducted. In 31 (28.9%) patients revealed anemic syndrome (AS). A feature of the AS is pronounced microcytosis, erythrocyte hypochromia and low hemoglobin content in reticulocytes. Most often (n = 22; 71%) there was iron deficiency (IDA), which was characterized by a low concentration of iron (F), ferritin (FR), hepcidin 25 (GP25), interleukin-6 (IL-6) and high - soluble transferrin receptors (rTFR), transferrin (TRF). In 9 (29%) patients with AS, on the basis of a high concentration of FR, GP25, IL-6, the anemia of chronic disease (AHZ) with functional iron deficiency (FDI) was established. In 23 (74.2%) patients with AS, there was a deficiency of erythropoietin (EPO), the lowest rates were found in the group of patients with a common tumor process and FDI, with less in patients with IDA.*

**Key words:** *mammary cancer; anemia; hepcidin; interleukin-6; ferritin; soluble transferrin receptors; erythropoietin.*

**For citation:** *Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Somonova O.V., Elizarova A.L., Dobrovolskaya M.M., Kharitidi T.Yu., Lyubimova N.V., Kushlinsky N.E., Bobryshev A.A., Kononenko I.B., Snegovoy A.V. Development of strategic approaches to modern diagnosis of anemic syndrome in patients with breast cancer. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019; 64 (4): 210-215 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215>*

**For correspondence:** *Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. of Biological sciences, leading researcher; e-mail: bld51@list.ru*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

Received 06.03.2019  
Accepted 11.03.2019

**Введение.** По литературным данным у 30% пациенток раком молочной железы (РМЖ) еще до лечения выявляется анемический синдром (АС) и если его не лечить, то на фоне химиотерапии он становится более выраженным и развивается у большинства из них [1,

2]. АС значительно ухудшает прогноз основного заболевания и может способствовать развитию гнойно-септических инфекций в раннем послеоперационном периоде. АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость [3,4]. Нормализация уровня гемоглобина при химиотерапии РМЖ приводит к увеличению, как общей выживаемости,

**Для корреспонденции:** Блиндарь Валентина Николаевна, д-р. биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: bld51@list.ru

так и выживаемости без прогрессирования [1, 2]. Гипоксия тканей, как следствие АС может значительно снизить эффективность химио- и лучевой терапии. В злокачественных клетках, в состоянии кислородного голодания меняется метаболизм, включаются механизмы приспособления. В результате гипоксии активизируются гены семейства HIF-1 [5]. Эти гены, в свою очередь, могут запустить серию молекулярных aberrаций, в частности, усиливается продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Патогенез АС онкологических больных чрезвычайно сложен. Он представлен большим разнообразием факторов, лежащих в основе его развития и, недостаточно изучен [6,7]. Необходимость выбора вариантов лечения АС делает актуальной проблему дифференциальной диагностики анемии и раннего её выявления. Целью исследования является комплексное изучение количественных и качественных показателей периферической крови, в том числе показатели феррокинетики при РМЖ. Это необходимо для прогнозирования развития АС, ранней диагностики и его коррекции перед проведением ХТ или оперативного вмешательства у пациенток РМЖ.

**Материал и методы.** В исследование включено 107 пациенток РМЖ, поступивших на лечение в клинику НМИЦ с 2009 по 2017 гг. Возраст от 31 до 89 (61,5±5,7) лет. Контрольная группа составила 37 практически здоровых женщин соответствующего пола и возраста. 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 (НУРО) эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США).

Исследование биохимических показателей обмена

железа проводилось у части ( $n=22$ ) пациенток в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche). Определение железа исследовали колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen.2». Уровень трансферрина был получен иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Transferrin ver.2». С-реактивный белок исследовали иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток с использованием тест-системы С-Reactive Protein Gen.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов «MS-EXCEL» «BIOSTAT» Version 4.03. Для оценки достоверности результатов использовали  $t$ -критерий Стьюдента а при непараметрическом распределении – с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

**Результаты и обсуждение.** АС у онкологических больных имеет мультифакторное происхождение. Наиболее общим звеном патогенеза анемии является участие провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-6, который индуцирует экспрессию гепатоцитами железо-регуляторного гормона гепсидина, подавляют продукцию эритропоэтина почками и снижают чувствительность к нему предшественников эритроцитов, угнетают дифференцировку, пролиферацию и инициируют апоптоз гемопоэтических клеток [8] (рис. 1). В настоящее время считают, что основную роль в метаболизме железа играет гепсидин или в другой транскрипции гепсидин 25 (ГП25). ГП25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени [4,8]. 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, то есть синтез ГП25 гепатоцитами направлен на предупреждение перегрузки организма железом. Железо экспортируется из тканей с помощью ферропор-

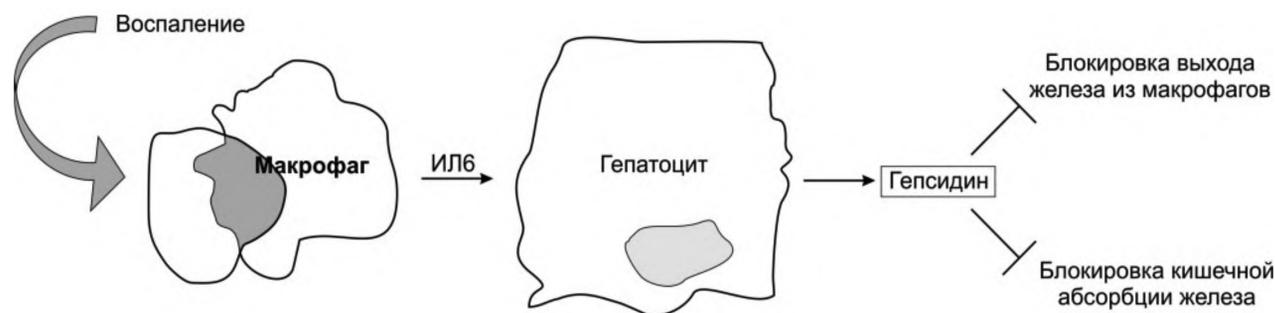


Рис. 1. Регуляция продукции гепсидина при воспалении, (Nemeth E., Rivara S., Gabajan V. et al. И6 mediates hypo-ferramia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone J. Clin. Inv. 2004; 113(9): 1271–1276).

тина — основного клеточного транспортера железа и рецептора для ГП25. ГП25 снижает функциональную активность ферропортина, связывается с ним и вызывает его деградацию. Показано [8, 7], что под воздействием ИЛ-6 ГП25 блокирует ферропортины и, следовательно, высвобождение железа макрофагами. 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 морфологическая картина отмечается при ЖДА, поэтому необходимым дифференциально-диагностический критерий выявления АС с функциональным дефицитом железа. По предварительным данным, проведенным нами ранее, это может быть метод определения ГП25 в комплексе с ИЛ-6 [7].

На экспериментальных моделях и у добровольцев было показано, что внутривенное введение ИЛ-6 сопровождается повышением продукции ГП25 с последующим развитием гипоферремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается анемия хронического заболевания. ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. ИЛ-6 синтезируется активированными макрофагами, Т-клетками и стимулирует иммунный ответ [8]. Из литературных источников [9-11] известно, что ИЛ-6 может продуцироваться также опухолевыми клетками различного гистогенеза. В подавляющем большинстве случаев опухолевая прогрессия сопровождается увеличением уровня ИЛ-6 у пациенток раком молочной железы.

Концентрация HGB в контрольной группе ( $n=37$ ) составила в среднем:  $137 \pm 12,9$  г/л.; RET-HE= $28,7 \pm 2,1$  пг; Ж= $15,6 \pm 1,7$  мкмоль/л; ТФР= $246,3 \pm 11,6$  мг/дл;

рТФР= $0,9 \pm 0,08$  мкг/мл; ФР= $79,3 \pm 6,9$  нг/мл; ЭПО= $15,4 \pm 2,7$  МЕ/мл; СРБ= $2,7 \pm 1,3$  мг/л; НУРО= $1,5 \pm 0,04\%$ . Исследование содержания ГП25 и ИЛ-6 проведено у 17 женщин. Величина ИЛ-6 не превышала 4,6 пг/мл, в среднем составив  $2,0 \pm 0,4$  пг/мл. Показатели ГП25 колебались в более широких пределах ( $0,8-7,5$  нг/мл), в среднем по группе составили  $4,3 \pm 0,7$  нг/мл. Уровень ЭПО находился в пределах нормальных колебаний ( $2,8-32,4$  МЕ/мл). Современные автоматические анализаторы крови дали объективную информацию о состоянии кроветворения больных. На основании клинического анализа крови были выделены 2 группы пациенток: 1-я с нормальными показателями красной крови ( $n = 76$ ), 2-я с АС ( $n = 31$ ; 28,9%).

Концентрация гемоглобина (HGB) в 1-й группе составила в среднем  $129 \pm 11,0$  г/л при диапазоне  $122-146$  г/л. Несмотря на отсутствие АС у больных этой группы, на фоне нормальных показателей гемограммы, у значительной части пациенток ( $n=25$ ; 32,9%) выявили низкое содержание ФР ( $17,6 \pm 1,6$  нг/мл), а показатели рТФ ( $1,8 \pm 0,6$  мкг/мл), НУРО ( $2,9 \pm 0,06\%$ ), превышали верхнюю границу нормы, что не исключало начальной или предлатентной стадии ЖДА. У 7 пациенток (9,2%) отмечена высокая концентрация ФР ( $189,4 \pm 27,2$  нг/мл), с разбросом показателей от 144 до 254 нг/мл, Медиана= $169,5$  нг/мл. У единичных пациенток показатели ФР, ГП25, ИЛ-6 значительно превышали верхнюю границу нормы, что свидетельствовало об избытке Ж, а, возможно, о функциональном дефиците железа.

Больные с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно микроцитоз ( $MCV = 76,3 \pm 1,3$  фл) и гипохромия ( $MCH = 23,4 \pm 0,6$  пг), число гипохромных эритроцитов значительно превышало норму и составило ( $HUPO=27,4 \pm 1,5\%$ ). Уровень HGB колебался от 79 до 117 г/л и в среднем по группе составил  $86,5 \pm 9,1$  г/л, преоблада-

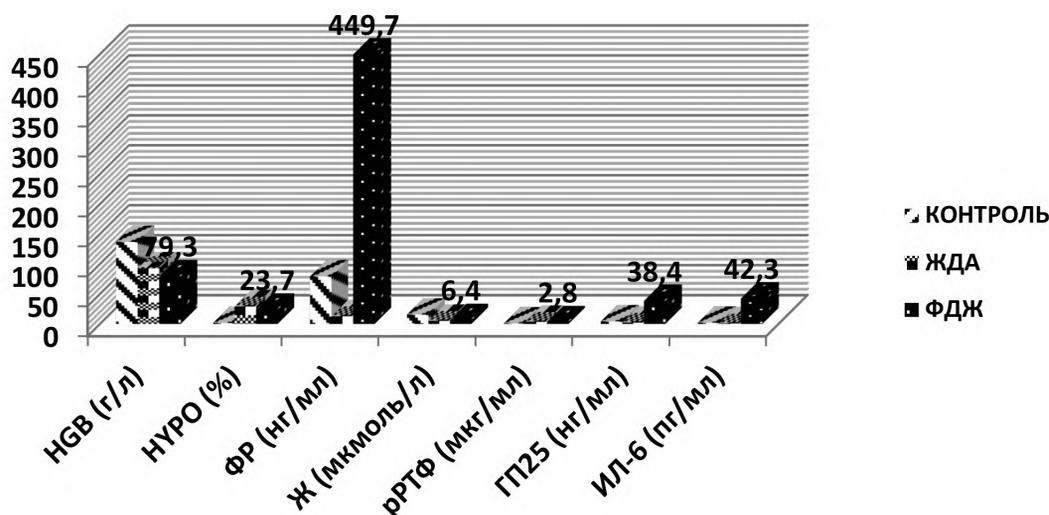


Рис. 2. Основные показатели метаболизма железа у пациенток РМЖ с разными типами анемического синдрома (ЖДА и ФДЖ) по сравнению с контролем.

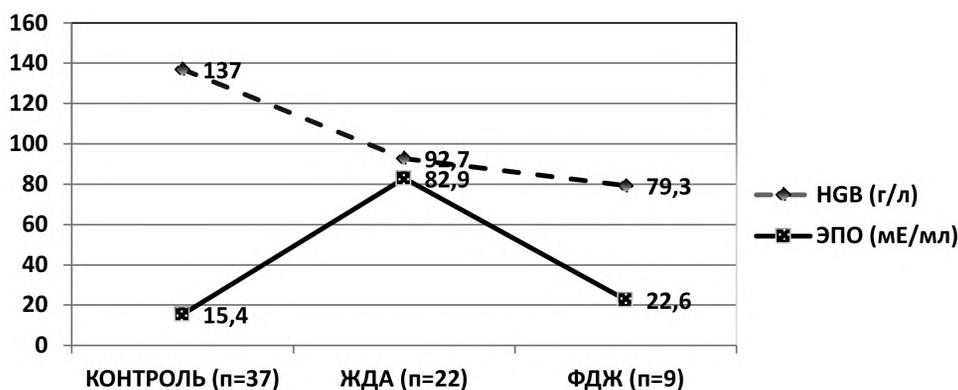


Рис. 3. Адекватность гормонального ответа (ЭПО, HGB – по оси ординат) на степень тяжести анемии у пациенток с ЖДА и ФДЖ по сравнению с контролем (по оси абсцисс).

ли больные АС I и II степени тяжести. В анализаторах высшего класса возможно определение гемоглобина в ретикулоцитах (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 [12,13]. 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 и достоверно ( $p < 0,01$ ) отличался от нормальных значений, в норме RET-HE колебался от 28 до 35 пг ( $30,9 \pm 1,7$  пг).

При анализе показателей ФР, рРТФ, ГП25 среди пациентов 2-й группы были выделены два типа АС (рис. 2). Первый тип – истинная ЖДА ( $n = 22$ ) с очень низкой концентрацией ФР ( $12,8 \pm 1,9$  нг/мл), Ж ( $5,2 \pm 0,7$  мкмоль/л) и высокой концентрацией рРТФ ( $3,6 \pm 0,5$  мкг/мл), ТФР ( $346,3 \pm 9,5$  мг/дл) по сравнению с контролем. Среди пациенток с ЖДА преобладали больные РМЖ 1-2-й стадией заболевания. Анализ показателей ИЛ-6 и ГП25 выявил достоверное ( $p < 0,02$ ) снижение их содержания по сравнению с контрольной группой: ИЛ-6 составил  $0,8 \pm 0,05$  пг/мл и ГП25  $2,2 \pm 0,09$  нг/мл, что достоверно ниже, чем в контрольной группе. Следует отметить, что у пациенток с ЖДА встречались единичные случаи высокой экспрессии ИЛ-6. Показатели СРБ были в пределах нормальных значений и составили  $2,8 \pm 0,5$  мг/л.

АС второго типа (рис. 2) диагностирован у 9 женщин. Все пациентки были с распространенным опухолевым процессом (3-4 стадия). Показатели ФР ( $449,7 \pm 21,9$  нг/мл), ГП25 ( $38,4 \pm 3,9$  нг/мл), ИЛ6 ( $42,3 \pm 9,1$  пг/мл) у них, в отличие от ЖДА, значительно ( $p < 0,001$ ) превышали норму. При этом концентрация рРТФ ( $2,8 \pm 0,3$ ) мкг/мл, как и в группе с ЖДА, была высокой, а Ж ( $6,2 \pm 0,7$  мкмоль/л) низкой, что в большей степени свидетельствовало о функциональном дефиците железа на фоне анемии хронического заболевания (АХЗ).

Лечение АХЗ с ФДЖ представляет сложную за-

дачу. Достижения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к ее терапии: лечение основного заболевания, использование агентов усиливающих эритропоэз (рекомбинантные эритропоэтины) и доступность железа. Недавно в клинической практике [2] появился новый препарат для внутривенного введения – железа карбоксималтозат (феринжект), показавших высокую эффективность, как в комбинации с ЭПО, так и в монорежиме. Считают, что феринжект обладает хорошей переносимостью и минимальным риском развития аллергических реакций. Однако, стратегию будущего связывают с применением антагонистов ГП25 с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении. При АХЗ, часто устойчивой к терапии ЭПО, подавление ГП25 может привести к выходу депонированного в макрофагах Ж (Fe) и, соответственно, нормализации уровня HGB. В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АХЗ, в частности цитокины, корректоры ветви ИЛ-6 — гепцидин - ферропортин. Такое воздействие рекомбинантным ГП25 на кроветворение показано в эксперименте [14, 15]. Полученные в эксперименте антитела к рецептору интерлейкина-6 способствовали снижению выработке ГП25 и нормализации кроветворения [14]. Однако, большая часть разработок находится в стадии экспериментальных исследований, другие — на разных стадиях клинических исследований [16]. Новые стратегии в патогенетической терапии больных с анемией при хронических болезнях и опухолях связаны с применением антигепцидиновых препаратов, представленных антителами к гормону, ингибиторами и блокаторами его экспрессии, включая эритроферрон, гормон эритробластов [16,17,18]. Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. ЭПО является ключевым регулятором эритропоэза [19]. Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени АС — характерная особенность АХЗ и в

меньшей степени – ЖДА [7]. 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 пациенток с АС ( $n = 31$ ) высокая концентрация ЭПО более 100 МЕ/мл отмечена у 8 человек (25,8%) с при диапазоне от 59 до 223 МЕ/мл. У 23 человек (74,2%) показатели ЭПО колебались от 2,9 до 41,7 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести АС. Как показало наше исследование, более низкая продукция ЭПО отмечалась у большинства больных с ФДЖ, а следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III - IV стадия), в меньшей степени - у пациентов с ЖДА

#### Выводы:

У 31 (28,9%) пациентки РМЖ, еще до лечения, является АС. Особенностью АС у всех больных РМЖ с АС является выраженный микроцитоз, гипохромия эритроцитов и низкое содержание RET-HE.

Чаще всего ( $n=22; 71\%$ ) у пациенток с АС встречалась ЖДА, которая характеризовалась низкой концентрацией Ж, ФР, ГП25, ИЛ-6 и высокой - рРТФ, ТРФ

У 9 (29%) пациенток РМЖ с АС на основании высокой концентрации ФР, ГП25, ИЛ-6 была установлена АХЗ с ФДЖ

У 74,2% ( $n=23$ ) пациенток РМЖ с АС отмечался дефицит ЭПО. Самые низкие показатели ЭПО выявлены в группе больных с распространенным опухолевым процессом и ФДЖ, в меньшей степени, у больных с ЖДА.

**Заключение.** Таким образом, определение уровня ГП25, ИЛ-6 в комплексе с другими традиционными методами, характеризующими АС (оценка концентрации железа, трансферрина, ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, клиническим анализом крови, особенно, RET-HE), позволяет провести более объективную оценку метаболизма железа. АС с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов у пациенток РМЖ не всегда указывает на дефицит железа, а может свидетельствовать о функциональных нарушениях метаболизма железа на фоне злокачественного новообразования. Важно дифференцировать ЖДА от ФДЖ при АХЗ, так как подходы к лечению принципиально различаются. Стратегию будущего связывают с применением антагонистов ГП25, ИЛ-6, включая эритроферрон, гормона эритробластов с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при АХЗ.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Птушкин В.В. Анемия и дефицит железа у онкологических больных. *Клиническая онкогематология*. 2013; 6 (1): 91—6.
2. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемия в онкологии: возможности поддерживающей терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016; 3(9): 326—35.

3. Barrett-Lee P. J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P.A., Krzakowski M., Nortier J.W., Kongable G., Schneider M., Schrijvers D., VanBelle S.J. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncology*. 2006; 70 (1): 34—4.
4. Pigeon C., Igin G., Courselaud A. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload. *Journal Biological Chemistry*. 2001; 276: 7811—9.
5. Мазуренко Н.Н., Куштинский Н.Е. Молекулярно-генетические маркеры немелкоклеточного рака легкого. *Молекулярная медицина*. 2014; 4: 4—13.
6. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders; therapeutic implication. *J. hepatology*. 2011; 54(1): 173—81.
7. 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; 4-1 (26): 77—85.
8. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal Clinical Investigation*. 2004; 113(9): 1271—6.
9. Алехнович, Л. И. Характеристика биохимических маркеров метаболизма костной ткани. *Реценз.* 2009; 2: 17—25.
10. Ibricevic-Balic L. Dilemma: Correlation Between Serum Level of Hepsidin and IL-6 Anemic Myeloma Patients. *Med. Arch*. 2016; 70 (6): 429—32.
11. Kan Zhai, Yong Yang, Zhi-Gang Gao, Jie Ding. Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(27): 44490—7.
12. Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin. Laboratory Hematology*. 2006; 28(5): 303—8.
13. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Возможности современного автоматизированного клинического анализа крови в дифференциальной диагностике истинного и перераспределительного (функционального) дефицита железа при анемическом синдроме онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 5: 21—5.
14. Sasu B. J., Cooke K. S., Arvedson T. L., Plewa, C., Ellison A. R., Sheng J. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010; 115 (17): 3616—24.
15. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Онкогематология*. 2012; 5(4): 296—304.
16. Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2014; Aug; 28(4): 671—68.
17. Saroj Vadhan-Raj J, Rafat Abonour, Jonathan W. Goldman, David A. Smith, Christopher A. Slapak, Robert L., Ilaria Jr, Ramon V. Tiu, Xuejing Wang, Sophie Callies, Joanne Cox, Jay L. Tuttle, Yiu-Keung Lauand, Eric J. Roeland. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *Journal of Hematology Oncology*. 2017; 10: 73.
18. Сахин В.Т., Кремнева Н.В., Гордиенко А.В., Крюков Е.В., Рукавицын О.А. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10 (1): 25—8.
19. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use. *Annals Oncology*. 2010; 21: 244—7.

#### REFERENCES

1. Ptushkin V.V. Anemia and iron deficiency in cancer patients. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013; 6 (1): 91—6. (in Russian)
2. 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)
3. Barrett-Lee P. J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P.A., Krzakowski M., Nortier J.W., Kongable G., Schneider M., Schrijvers D., VanBelle S.J. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncology*. 2006; 70 (1): 34—4.

4. Pigeon C., Igin G., Courselaud. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload. *Journal Biological Chemistry*. 2001; 276: 7811—9.
5. Mazurenko N.N., Kushchinskij N.E. Molecular genetic markers of non-small cell lung cancer. *Molekulyarnaya meditsina*. 2014; 4: 4—13. (in Russian)
6. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders; therapeutic implication. *J. hepatology*. 2011; 54(1): 173—81.
7. Blindar V.N., Zubrihina G.N., Matveeva I.I. New concept diagnosis of anemia. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina*. 2015—2016; 4-1 (26): 77—85. (in Russian)
8. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal Clinical Investigation*. 2004;113(9): 1271—6.
9. Alekhnovich L. I. Characterization of biochemical markers of bone tissue metabolism. *Retsept*. 2009; 2: 17—25. (in Russian)
10. Ibricevic-Balic L. Dilemma: Correlation Between Serum Level of Hepsidin and IL-6 Anemic Myeloma Patients. *Med. Arch*. 2016;70 (6): 429—32.
11. Kan Zhai, Yong Yang, Zhi-Gang Gao, Jie Ding. Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(27): 44490—7.
12. Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin. Laboratory Hematology*. 2006; 28(5): 303—8.
13. Zubrihina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. Possibilities of the modern automated clinical blood test in differential diagnostics of true and redistributive (functional) deficiency of iron at an anemic syndrome of oncologic patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 5: 21—5. (in Russian)
14. Sasu B. J., Cooke K. S., Arvedson T. L., Plewa, C., Ellison A. R., Sheng J. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010; 115 (17): 3616—24.
15. Rukavitsin O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases. *Onkogematologiya*. 2012; 5(4): 296—304. (in Russian )
16. Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation . *Hematol. Oncol.Clin. North Am*. 2014 ; Aug; 28(4): 671—68.
17. Saroj Vadhan-Raj1, Rafat Abonour, Jonathan W. Goldman, David A. Smith, Christopher A. Slapak, Robert L., Ilaria Jr, Ramon V. Tiu, Xuejing Wang, Sophie Callies, Joanne Cox, Jay L. Tuttle, Yiu-Keung Lauand, Eric J. Roeland. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *Journal of Hematology Oncology*. 2017;10:73.
18. Sahin V.T., Kremneva N.V., Gordienko A.V., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A . Eritroferon: modern ideas about the value in the regulation of iron metabolism. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017; 10 (1): 25—8. (in Russian)
19. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use. *Annals Oncology*. 2010; 21: 244—7.

Поступила 06.03.19  
Принята к печати 11.03.19