

7. Kuz'min A.G., Gorbunov V.V., Gorijanova E.V., Bogatkov E.V., Koshevaya O.D. Change in the content of some cytokines in chronic heart failure. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;3: 494-8.
8. Salto-Tellez M., Lim S., Menshawe R. Myocardial infarction in the C57BL/6J mouse: A quantifiable and highly reproducible experimental model. *Cardiovascular Pathology*. 2004; 2: 91-7.
9. Bokerija O.L., Ahobekov A.A. Udden cardiac death: mechanisms and risk stratification. *Annaly aritmologii*. 2012; 3: 5-13.
10. Nikolaev N.A., Trashhenko A.S., Sudakova A.N. Myocardial infarction complicated by pneumonia. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 12: 93-4.
11. Biyik I., Akturk I.F., Yalcin A.A., Tanidir I.C., Erturk M. Cannabis joint triggered recurrent anterior myocardial infarction in an adolescent taking dual anti-platelet therapy. *Postep Kardiol Inter*. 2012; 28:156-9.
12. Gu R., Zheng D., Bai J., Xie J., Dai Q., Xu B. Altered melusin pathways involved in cardiac remodeling following acute myocardial infarction. *Cardiovascular Pathology*. 2012; 2: 105-111.
13. Siudak Z., Godlewski J., Badacz L. ST-elevation myocardial infarction with local infusion of abciximab using thrombectomy catheter in a patient with very late stent thrombosis. *Postep Kardiol Inter*. 2012; 30: 338-41.
14. Shopin A.N., Hovaeva Ja.B., Burdina E.N. Prediction of repeated myocardial infarction in patients with postinfarction atherosclerosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 48: 135-8.
15. Tin'kov A.N., Moskovceva N.I., Stolbova M.V. Algorithms that predict unfavorable course of ischemic heart disease after first-time myocardial infarction. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 1:59-69.
16. Kosheleva N.A., Rebrov A.P. Traditional risk factors and prediction of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure of ischemic Genesis. *Klinitsist*. 2011; 2: 39-45.
17. Firstov D.A., Nechaeva G.I., Druk I.V., Tkachenko T.V. Prediction of adverse outcomes in patients after myocardial infarction on the background of violations of carbohydrate metabolism. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik*. 2012; 7: 145-50.
18. Zalevskaia N.G. New methods of laboratory confirmation of myocardial infarction. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2011;14(10): 260-7.
19. Prohorenko I.O. Method of neural network modeling and its use to predict the development of somatic pathology in individuals older age groups. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 1: 70.
20. Belaya I.E., Kolomiets V.I., Musaeva Je.K. Diagnostic markers of the outcome of acute period of myocardial infarction. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; 1(72): 92-7.
21. Kokorin V.A., Lyusov V.A., Shaidyuk O.Yu. Diagnostic significance of increasing the activity of neurohumoral systems in patients with myocardial infarction. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2011; 10: 37-43.

Поступила 20.09.17

Принята к печати 01.11.17

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.348/.351-006.04-06:616.155.194]-079.4

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И.

### ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ФЕРРОКИНЕТИКИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИКРОЦИТАРНЫМИ, ГИПОХРОМНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

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

Проведен клинический анализ крови и основных метаболитов феррокинетики у 46 больных колоректальным раком, в основном III - IV стадии, до лечения. Изучение полученных результатов показало, что метод определения гепсидина 25 может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия анемического синдрома в комплексе с ферритином, растворимыми рецепторами трансферрина и расширенным клиническим анализом крови. Это особенно важно в дифференциальной диагностике анемии хронического заболевания (АХЗ) в сочетании с железodefицитной анемией и АХЗ с функциональным дефицитом железа, так как лечение принципиально различается. Перспектива состоит в патогенетическом подходе к лечению АХЗ у онкологических больных с применением антигепсидиновых препаратов на основе антител к гормону, ингибиторов и блокаторов его экспрессии под контролем концентрации гепсидина.

Ключевые слова: анемия; микроцитоз и гипохромия эритроцитов; железodefицитный эритропоэз; функциональный дефицит железа; гепсидин 25; растворимые рецепторы трансферрина; ферритин; эритропоэтин.

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов у больных колоректальным раком. 2018;63 (2): 89-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-89-94>

Для корреспонденции: Блиндарь Валентина Николаевна, д-р. биол. наук, вед.науч.сотр.; e-mail: [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

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

THE MAIN METABOLITES FERROKINETICS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF ANEMIC SYNDROME WITH MICROCYTIC, HYPOCHROMIC CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

FGBU "National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin" of the Ministry of the Health of Russia, 115478, Moscow, Russia

*The clinical analysis of blood and main metabolites of ferrokinetics was implemented before treatment in 46 patients with colorectal cancer mainly in stage III-IV. The analysis of obtained results demonstrated that the technique of detection of hepcidin 25 can be used as an additional diagnostic criterion of anemic syndrome in complex with ferritin, soluble receptors of transferrin and expanded clinical analysis of blood. This is especially important in differential diagnostic of anemia of chronic disease combined with iron-deficiency anemia and anemia of chronic disease with functional iron deficiency because treatment differs in the main. The perspective consists in pathogenic approach to treatment of anemia of chronic disease in oncologic patients using anti-hepcidin medications on the basis of antibodies to hormone, inhibitors and blockers of its expression under control of concentration of hepcidin.*

**Key words:** *anemia; microcythemia and hypochromia of erythrocytes; iron-deficiency erythropoiesis; functional iron deficiency; hepcidin 25; soluble receptors of transferrin; ferritin; erythropoietin.*

**For citation:** *Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. The main metabolites ferrokinetics in differential diagnostic of anemic syndrome with microcytic, hypochromic characteristics of erythrocytes in patients with colorectal cancer. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(2): 89-94. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-2-89-94>*

**For correspondence:** *Blindar V.N.*, doctor of biological sciences, leading researcher of the Federal State Budget Scientific Institution "The N.N. Blokhin Russian Oncologic Scientific Center", e-mail: [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

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

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

Received 25.05.2017  
Accepted 31.05.2017

**Введение.** Известно, что анемический синдром (АС) выявляется у онкологических больных 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% [1]. В ряде исследований [2] 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 об анемии хронических заболеваний (АХЗ). Важно дифференцировать железодефицитную анемию (ЖДА) от АХЗ, так как подходы к лечению принципиально различаются.

Когда АС установлен или предполагается с высокой долей вероятности, ключевой проблемой является определение типа дефицита железа: абсолютный (истинный) или функциональный. Принципиальная разница между ними состоит в том, что в случае абсолютного дефицита назначение препаратов железа приводит к активации эритропоэза, в периферической крови значительно увеличивается количество ретикулоцитов. Объем и среднее содержание гемоглобина восстанавливается до нормы, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии. В то же время у пациентов с функциональным дефицитом железа при АХЗ такое назначение будет бесполезным [3].

Имеются данные о возможности использования гепсидина [4, 5] как маркера дефицита железа при АХЗ. 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 бы-

ла оценка показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет помочь в ранней диагностике и адекватной коррекции АС.

**Материал и методы.** Исследование проведено у 46 больных КР (рак прямой кишки у 29 человек, рак сигмовидной кишки у 7 человек, рак ободочной кишки у 7 человек, рак слепой кишки у 3 человек) до лечения. I стадия выявлена у 2 больных, II стадия — у 7, III стадия — у 25, IV стадия — у 12 больных. В исследовании включено 24 мужчины и 22 женщины в возрасте от 33 до 89 ( $62,5 \pm 1,8$ ) лет.

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 «Biomera» (США) и гепсидина 25 (ГП25) с наборами «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США).

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

**Результаты и обсуждение.** Высокоинформатив-

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 ( $n = 143$ )	$4,5 \pm 3,7$	$146 \pm 7,3$	$87,3 \pm 5,5$	$28,9 \pm 1,7$	$0,5 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,4$	$30,9 \pm 1,7$
Больные без АС ( $n = 10$ )	$4,9 \pm 0,1$	$143,0 \pm 3,0$	$82,1 \pm 4,6$	$29,2 \pm 9,0$	$0,2 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,04^*$	$1,1 \pm 0,05$	$32,2 \pm 0,7$
Больные ЖДА ( $n = 6$ )	$4,2 \pm 0,2$	$96 \pm 6,0^*$	$75,3 \pm 1,4^*$	$22,7 \pm 0,9^*$	$9,9 \pm 2,2^*$	$12,1 \pm 4,0^{**}$	$1,1 \pm 0,2$	$23,1 \pm 1,0^*$
Больные ЖДЭ АХЗ ( $n = 7$ )	$4,2 \pm 0,2$	$93 \pm 3,2^*$	$73,9 \pm 4,2^*$	$22,3 \pm 1,7^*$	$33,4 \pm 9,6^{**}$	$22,2 \pm 4,4^{**}$	$1,7 \pm 0,3$	$22 \pm 1,6^*$
Больные с ФДЖ АХЗ ( $n = 23$ )	$4,0 \pm 0,1$	$96,0 \pm 1,0^*$	$77,7 \pm 1,2^*$	$24,0 \pm 0,5^*$	$5,0 \pm 1,6^*$	$21,2 \pm 1,4^{**}$	$2,7 \pm 1,1^*$	$24,6 \pm 0,6^*$

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 ( $p < 0,01$ ).

ными маркерами, характеризующими железодефицитный эритропоэз, являются ФР, рРТФ в комплексе с клиническим анализом крови, особенно с определением среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) [6 - 8]. 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.

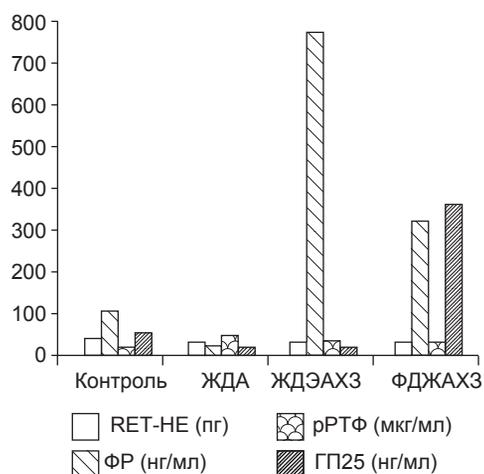
АС у онкологических больных имеет мультифакторное происхождение. Наиболее общим звеном патогенеза АС является участие провоспалительных цитокинов, которые индуцируют экспрессию гепатоцитами гормона гепсидина. В настоящее время считают, что основную роль в метаболизме железа играет гепсидин 25 (ГП25). ГП25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени [9]. 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 [10], что под воздействием ИЛ-6 ГП25 блокирует ферропортины и, следовательно, высвобождение железа макрофагами. Развивается функциональный

Таблица 2

Содержание ферритина, рРТФ, 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	ЭПО, МЕ/мл	НЕАДЭПО, $n$ (%)
Контроль	143	$X \pm m$	$97,9 \pm 15,8$	$0,9 \pm 0,08$	$4,3 \pm 0,7$	$15,4 \pm 3,7$	—
		Me	78,1	0,7	5,6	20,1	—
		Диапазон	34,6 - 234,1	0,3 - 1,1	0,5 - 7,5	3,7 - 35,3	—
Больные без АС	10	$X \pm m$	$176,2 \pm 47,4^*$	—	$40,0 \pm 13,3^{**}$	—	—
		Me	133	—	23	—	—
		Диапазон	28,2 - 165	—	7,5 - 100	—	—
Больные ЖДА	6	$X \pm m$	$13,9 \pm 1,9^{**}$	$3,8 \pm 0,6^{**}$	$1,0 \pm 0,4^{**}$	$62,6 \pm 29,8$	1 (16,6)
		Me	16	4,0	1	43	—
		Диапазон	4,7 - 18,8	2,5 - 5,4	0 - 1,7	3,2 - 160,5	—
Больные ЖДЭ АХЗ	7	$X \pm m$	$755,6 \pm 322,0^*$	$2,5 \pm 0,5^*$	$1,2 \pm 0,4^{**}$	$83,8 \pm 35,8$	2 (28,5)
		Me	309	3,0	1	78	—
		Диапазон	43,5 - 2229,3	1,3 - 3,7	0,04 - 2,6	10,8 - 227,7	—
Больные с ФДЖ АХЗ	23	$X \pm m$	$312,3 \pm 101,5^*$	$2,3 \pm 0,6^*$	$35,1 \pm 7,3^{**}$	$48,4 \pm 13,7$	19 (82,6)
		Me	124	2,0	25,5	18	—
		Диапазон	38,8 - 1596,4	0,1 - 9	4,9 - 100	3,2 - 216,5	—

Примечание. НЕАДЭПО — неадекватная продукция ЭПО степени АС.



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

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, проведенным нами ранее, это может быть метод определения ГП25 [11]. В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АХЗ, в частности цитокины, корректоры ветви ИЛ-6 — гепсидин - ферропортин. Однако большая часть разработок находится в стадии экспериментальных исследований, другие — в разных стадиях клинических исследований [12].

Современные автоматические анализаторы крови дали объективную информацию о состоянии кроветворения больных. На основании клинического анализа крови были выделены 2 группы пациентов: 1-я с нормальными показателями красной крови ( $n = 10$ ), 2-я с АС ( $n = 36$ ).

Концентрация гемоглобина (HGB) в 1-й группе составила в среднем  $143 \pm 13,0$  г/л при диапазоне 129 - 166 г/л, медиана ( $Me$ ) - 140 г/л (табл. 1). Несмотря на

отсутствие АС у больных этой группы, у половины из них число гипохромных эритроцитов оказалось выше нормальных значений. Концентрация ФР и ГП25 составляла соответственно  $176,2 \pm 47,4$  и  $40,0 \pm 13,3$  нг (табл. 2), показатели значительно превышали норму, что свидетельствовало о нарушении метаболизма железа и не исключало начальную или предлатентную стадию АС у больных КР.

Больные с анемией 2-й группы 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 [6]. 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 ( $30,9 \pm 1,7$ ).

При анализе показателей ФР, рРТФ и ГП25 среди пациентов 2-й группы были выделены три типа АС (см. табл. 2). Первый тип — истинная ЖДА ( $n = 6$ ; 16,6 %) с очень низкой ( $13,9 \pm 1,9$  нг/мл) концентрацией ФР и высокой концентрацией рРТФ ( $3,8 \pm 0,6$  мкг/мл). О ЖДА свидетельствовал и показатель ГП25, который был значительно ниже ( $1,0 \pm 0,05$  нг/мл) нормы ( $4,3 \pm 0,7$ ;  $Me = 5,6$  нг/мл).

Второй тип ( $n = 7$ ; 19,4%) АС был расценен как железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ). Отличительной особенностью этой группы по сравнению с ЖДА была высокая концентрация ФР ( $755,6 \pm 322,0$ ;  $Me = 309$  нг/мл), которая значительно превышала норму ( $97,7 \pm 15,8$ ;  $Me = 78,1$  нг/мл) (см. табл. 2, рисунок). 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 ( $2,5 \pm 0,5$ ;  $Me = 3$  мкг/мл) превышала верхнюю границу нормы ( $0,9 \pm 0,08$ ;  $Me =$

Таблица 3

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

Группы	Показатели							
	RBC, $\cdot 10^{12}/л$	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYPO, %	RET, %	RET-HE, пг
Контроль ( $n = 143$ )	$4,5 \pm 3,7$	$146 \pm 7,3$	$87,3 \pm 5,5$	$28,9 \pm 1,7$	$0,5 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,1$	$0,91 \pm 0,4$	$30,9 \pm 1,7$
I-II стадия ( $n = 9$ )	$4,4 \pm 0,2$	$120,2 \pm 2,2^*$	$85,3 \pm 2,1$	$27,6 \pm 1,0$	$9,4 \pm 4,2^*$	$2,7 \pm 1,1^*$	$1,4 \pm 0,3$	$29,2 \pm 1,0$
III стадия ( $n = 25$ )	$4,2 \pm 0,1$	$105,0 \pm 5,0^*$	$76,4 \pm 2,2^*$	$24,7 \pm 0,7^*$	$15,8 \pm 1,8^*$	$6,7 \pm 2,4^*$	$2,4 \pm 1,0$	$25,4 \pm 0,8^*$
IV стадия ( $n = 12$ )	$4,3 \pm 0,1$	$97 \pm 4,0^{**}$	$74,6 \pm 1,8^{**}$	$22,6 \pm 0,7^{**}$	$27,5 \pm 2,7^{**}$	$15,4 \pm 6,2^{**}$	$1,3 \pm 0,1$	$23,6 \pm 1,0^{**}$

Таблица 4

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

Группы	Без АС	ЖДА	ЖДЭ АХЗ	ФДЖ АХЗ
I-II стадия (n = 9)	5	1	3	—
III стадия (n = 25)	5	3	3	14
IV стадия (n = 12)	—	2	1	9
Всего ...	10	6	7	23

0,7 мкг/мл), но в меньшей степени, чем у пациентов с ЖДА. При этом среднее содержание гемоглобина в ретикулоците оказалось сниженным ( $22 \pm 1,6$  пг), что свидетельствовало о ЖДЭ. Низкие показатели ГП25 ( $1,2 \pm 0,4$  нг/мл) доказывали это.

АС третьего типа (табл. 3; см. рисунок) диагностирован у большинства (n = 23; 64%) больных. Как и у больных ЖДЭ концентрация РЕТ-НЕ была низкой, ФР – высокой. Показатели рРТФ, как и в группе со вторым типом у больных ЖДЭ, превышали верхнюю границу нормы, что указывало на дефицит железа. Однако в отличие от второго типа АС с ЖДЭ выявлена очень высокая концентрация ГП25 ( $35,1 \pm 7,3$  нг/мл), превышающая норму в десятки раз, что в большей степени свидетельствовало о функциональном дефиците железа на фоне АХЗ.

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 = 36) повышение ЭПО более 100 МЕ/мл отмечено у 13 (36,2%) с при диапазоне от 57 до 227 МЕ/мл. У 23 (63,8%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43 МЕ/мл ( $18,1 \pm 3,8$ ) при  $Me = 10,5$  МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени анемии. Как показало наше исследование (см. табл. 2), более низкая продукция ЭПО отмечалась у большинства (82,6%) больных с ФДЖ АХЗ, а, следовательно, у пациентов с распространенным опухолевым процессом (III - IV стадия), в меньшей степени (единичные случаи) - у пациентов с ЖДА и ЖДЭ.

Точное измерение уровней ЭПО в крови при ряде первичных и вторичных нарушений эритрона 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 [13, 14], которые считают, что это делать не обязательно. Наши исследования, проведенные ранее [15] 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.

Был проведен анализ частоты (см. табл. 3, 4) встречаемости различных типов АС в зависимости от стадии заболевания. Более глубокие изменения красной крови отмечались у пациентов с IV стадией (см. 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. Без анемии выявлены больные как с I-II, так и с III стадией (см. табл. 4). Случаи ЖДА и ЖДЭ встречались во всех группах в одинаковой степени. ФДЖ чаще всего наблюдался у пациентов с III - IV стадией.

*Выводы.* 1. У большинства (n = 36; 78,2%) больных КР еще до лечения выявляется АС. Особенностью АС является выраженный микроцитоз, гипохромия эритроцитов и низкое содержание РЕТ-НЕ.

2. Чаще всего (n = 23; 64%) встречалась АХЗ с выраженным ФДЖ, которая сочеталась с относительно низким уровнем эндогенного ЭПО. Среди них преобладали пациенты с наиболее распространенным опухолевым процессом (III - IV стадия).

3. Для ФДЖ характерны гипохромия, микроцитоз эритроцитов и ретикулоцитов; нормальная или высокая концентрация ферритина; уровень растворимых рецепторов трансферрина выше нормы; концентрация ГП25 значительно превышает верхнюю границу нормы, чаще более 25 нг/мл. Уровень эндогенного ЭПО неадекватен степени тяжести анемии.

Абсолютный дефицит железа (ЖДА) выявлен у 6 (16,6%) больных, ЖДЭ на фоне АХЗ — у 7 (19,4%). У единичных больных ЖДА и ЖДЭ отмечался дефицит эндогенного ЭПО.

Для ЖДА характерны гипохромия, микроцитоз эритроцитов и ретикулоцитов; концентрация ферритина снижена; уровень растворимых рецепторов трансферрина значительно выше нормы; концентрация ГП25 снижена или в пределах нижней границы нормы.

Для ЖДЭ на фоне АХЗ характерны гипохромия, микроцитоз эритроцитов и ретикулоцитов; концентрация ферритина нормальная или высокая; уровень растворимых рецепторов трансферрина выше нормы, но в меньшей степени, чем у больных ЖДА; концентрация ГП25 снижена или в пределах нижней границы нормы.

Таким образом, определение уровня ГП25 в комплексе с другими традиционными методами, характеризующими АС (оценка уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, клинический анализ крови, определение РЕТ-НЕ), 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 АХЗ, так как подходы к лечению принципиально различаются.

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

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

ЛИТЕРАТУРА (пп.2, 4, 5, 6, 9, 10, 12  
см. REFERENCES)

1. 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.
3. 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.
7. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа у онкологических больных. *Технология живых систем*. 2013; 10(5): 3—12.
8. 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.
11. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(4): 219—23.
13. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5(4): 296—304.
15. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И., Нестерова Ю.А. Анемический синдром у онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009; 4 (6): 57 — 62.

REFERENCES

1. Snegovoj A.V., Larionova V.B., Manzyuk L.V., Kononenko I.B. Anemias in oncology: possibilities of the supporting therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2016; 3(9): 326—35. (in Russian)
2. Beale A.L., Penney M.D., Allison M.C. The prevalence of iron defi-

- ciency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2005; 7(4): 398—402.
3. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. New concept diagnosis of anemia. *Vestnik RONC. im. N.N. Blokhina*. 2015-2016; 4-1 (26): 77—85. (in Russian)
4. Ganz T, Nemeth E. Heparin and disorders of iron metabolism. *Annu. Rev. Med.* 2011; 62: 347—60.
5. Coyne D. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and the therapeutic target. *Kidney Int.* 2011; 3(80): 240—9.
6. 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.
7. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Features of metabolism of iron at oncological patients. *Tekhnologiya zhivyx sistem* 2013; 10(5): 3—12. (in Russian)
8. Zubrikhina 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)
9. Pigeon C., Igin G., Courselaud A. A new mouse liverspecific protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload. *Journal Biological Chemistry*. 2001; 276: 7811—9.
10. 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.
11. Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. The main metabolites of a ferrokinetics in differential diagnostics of an anemic syndrome. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 4 (61): 219—23. (in Russian)
12. Nemeth E., Ganz T. Anemia of Inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014; Aug; 28(4): 671—68.
13. Rukavitsyn O.A.. Topical issues of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012; 5(4): 296-304. (in Russian)
14. Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice for use. *Annals Oncology*. 2010; 21: 244—7.
15. Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I., Nesterova YU.A. Anemic syndrome at oncological patients. *Vestnik RONC. im. N.N. Blokhina*. 2009; 4 (6): 57 — 62. (in Russian)

Поступила 25.05.17

Принята к печати 31.05.17