

Диагностика и лечение анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии

В. Н. Блиндарь¹, М. Н. Хагажеева¹, Т. В. Давыдова¹, А. В. Снеговой¹, М. М. Добровольская¹,
Н. В. Любимова¹, Н. Е. Кушлинский¹, И. Б. Кононенко¹, З. З. Тоашева¹, А. М. Келеметов², Д. А. Рябчиков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²АО «Медицина»; Россия, 125047 Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Контакты: Валентина Николаевна Блиндарь bld51@list.ru

Введение. За последние годы появились отдельные публикации, свидетельствующие о том, что интерлейкин 6 (ИЛ-6) и белок гепсидин 25 (ГП25) играют значительную роль в развитии функционального дефицита железа (ФДЖ) у онкологических больных с распространенным опухолевым процессом. Важно дифференцировать ФДЖ и железодефицитную анемию (ЖДА), так как они имеют одинаковые морфологические характеристики, но их лечение принципиально различается.

Цель исследования – изучение основных метаболитов феррокинетики, показателей экспрессии ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) на фоне неoadъювантной химиотерапии для разработки индивидуальных подходов к диагностике и лечению анемического синдрома (АС), прогнозирования, раннего выявления анемии и адекватной ее коррекции.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 31 пациентки с РМЖ в течение 6 циклов химиотерапии. Изучали основные метаболиты феррокинетики: ГП25, ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, трансферрин, железо, эритропоэтин, показатели ИЛ-6 и СРБ. Контрольную группу составили 29 практически здоровых женщин.

Результаты. У 14 (45,1 %) пациенток с РМЖ выявлен АС. Преобладала ЖДА с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов, низкой концентрацией ферритина, железа, ГП25, ИЛ-6, СРБ и высоким уровнем трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина. У отдельных пациенток, преимущественно с III и IV стадиями РМЖ, диагностирован ФДЖ. В отличие от пациенток с ЖДА, у них отмечались высокая концентрация ферритина, СРБ и значительная продукция ГП25, ИЛ-6. Уровень эритропоэтина не был оптимальным для большинства пациенток с АС. В единичных случаях на фоне лечения рекомбинантными эритропоэтинами выявили дефицит витаминов В₁₂ (цианокобаламина) и фолиевой кислоты.

Заключение. Ранняя диагностика, персонализированный подход к назначению препаратов железа, рекомбинантных эритропоэтинов, витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты пациенткам с АС позволили провести 6 циклов неoadъювантной химиотерапии без значительного снижения показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у большинства из них. Полученные данные по ИЛ-6, ГП25 и СРБ свидетельствуют об их взаимосвязи в развитии ФДЖ у пациенток с РМЖ с распространенным опухолевым процессом и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: анемический синдром, гепсидин 25, интерлейкин 6, С-реактивный белок, ферритин

Для цитирования: Блиндарь В. Н., Хагажеева М. Н., Давыдова Т. В. и др. Диагностика и лечение анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(2):42–52. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-42-52.

Diagnostics and treatment of anemic syndrome in patients with breast cancer on the background of neoadjuvant chemotherapy

Valentina N. Blindar¹, Madina N. Khagazheeva¹, Tatiana V. Davydova¹, Anton V. Snegovoy¹, Marina M. Dobrovolskaya¹,
Nina V. Lyubimova¹, Nikolay E. Kushlinsky¹, Inessa B. Kononenko¹, Zarina Z. Toasheva¹, Aslan M. Kelemetov²,
Denis A. Ryabchikov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²JSC "Medicine"; 10 2nd Tverskoy-Yamskoy lane, Moscow 125047, Russia

Contacts: Valentina Nikolaevna Blindar bld51@list.ru

Introduction. In recent years, a separate publications have appeared indicating that interleukin 6 (IL-6) and the protein hepcidin 25 (GP25) play a significant role for the development of functional iron deficiency (FID) in oncological patients with a widespread tumor process. It is important to differentiate between FID and iron deficiency anemia (IDA), since they have the same morphological characteristics, but their treatment is fundamentally different.

The aim of this study was to study the main metabolites of ferrokinetics, IL-6 and C-reactive protein (CRP) expression parameters in patients with breast cancer on the background of neoadjuvant chemotherapy to develop individual approaches to the diagnosis and treatment of anemic syndrome (AS), prediction, early detection of anemia and its adequate correction.

Materials and methods. The study was conducted in 31 breast cancer patients, during of 6 cycles of chemotherapy. The main metabolites of ferrokinetics were studied: GP25, ferritin, soluble transferrin receptors, transferrin, iron, erythropoietin, IL-6 and CRP indices. The control group consisted of 29 apparently healthy women.

Results. AS was detected in 14 (45.1 %) of breast cancer patients. IDA prevailed with microcytic, hypochromic characteristics of erythrocytes, a low concentration of ferritin, iron, GP25, IL-6, CRP, and a high level of transferrin and soluble transferrin receptors. A some patients were diagnosed with FID, mainly with the III and IV stages of the disease. Unlike IDA, they had a high concentration of ferritin, CRP and significant production of GP25, IL-6. Erythropoietin level was not optimal for the majority of patients with AS. A few patients on the background of treatment with recombinant erythropoietins revealed a deficiency of vitamins B₁₂ (cyanocobalamin) and folic acid.

Conclusion. Early diagnosis, a personalized approach to the prescription of iron preparations, recombinant erythropoietins, vitamins B₁₂ and folic acid in patients with AS allowed for 6 cycles neoadjuvant chemotherapy without a significant decrease in erythrocytes, hemoglobin and hematocrit in most of them. The data obtained on IL-6, GP25, and CRP indicate relationship between them in the development of FID in breast cancer patients with a widespread tumor process and require further study.

Key words: anemic syndrome, hepcidin 25, interleukin 6, C-reactive protein, ferritin

For citation: Blindar V.N., Khagazheeva M.N., Davydova T.V. et al. Diagnostics and treatment of anemic syndrome in breast cancer patients on the background of neoadjuvant chemotherapy. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(2):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-2-42-52.

Введение

Известно, что у онкологических больных при диагностике заболевания или в процессе лечения часто выявляется анемический синдром (АС), который существенно ухудшает качество жизни и является самостоятельным негативным фактором, снижающим продолжительность жизни [1].

Патогенез АС онкологических больных чрезвычайно сложен. Он представлен большим разнообразием факторов, лежащих в основе его развития, и недостаточно изучен. При развитии опухолевого процесса АС претерпевает различные модификации, связанные с дисбалансом провоспалительных цитокинов [2]. Считают, что в результате гиперэкспрессии гепсидина 25 (ГП25), под воздействием интерлейкина 6 (ИЛ-6) блокируется основной клеточный транспортер железа ферропортин. Железо не поступает к эритроцитам (RBC) костного мозга, развивается функциональный дефицит железа (ФДЖ). Важно дифференцировать ФДЖ и железodefицитную анемию (ЖДА), так как они имеют одинаковые морфологические характеристики, но их лечение принципиально различается. Терапевтическое воздействие на ГП25 и ИЛ-6 — многообещающая перспектива для

коррекции анемии онкологических больных [3, 4]. Необходимость идентификации вариантов АС для выбора адекватных методов терапии делает актуальной проблему дифференциальной диагностики анемии.

Целью исследования являлось изучение основных метаболитов феррокинетики (ГП25, ферритин (ФР), растворимые рецепторы трансферрина (рРТФ), трансферрин (ТРФ), железо, эритропоэтин (ЭПО)), показателей экспрессии ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) на фоне неoadъювантной химиотерапии (ХТ). Это необходимо для разработки индивидуальных подходов к диагностике и лечению АС, прогнозирования, раннего выявления анемии и адекватной ее коррекции.

Материалы и методы

В исследование была включена 31 пациентка с РМЖ, поступившая на лечение в клинику ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» в 2019–2020 гг. Возраст пациенток — от 30 до 70 лет (средний возраст $46,7 \pm 1,9$ года). РМЖ с неблагоприятным прогнозом, люминальным типом В (Her2/neu положительный

или отрицательный) и трижды негативным типом. II стадия заболевания РМЖ выявлена у 10 пациенток; III стадия – у 20; IV стадия – у 1 пациентки. Исследование периферической крови проведено в динамике в процессе 6 циклов химиотерапии (ЦХТ).

Пациентки получали неоадьювантную ХТ по программе: 4 курса доксорубина 60 мг/м^2 и циклофосфана $600 \text{ мг/м}^2 + 12$ еженедельных введений паклитаксела $80 \text{ мг/м}^2 \pm$ карбоплатин AUC 1,5 либо 4 курса доцетаксела 75 мг/м^2 . После окончания ХТ требовалось хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии либо радикальной резекции молочной железы с последующей лучевой терапией. Периферическую кровь исследовали перед каждым курсом ХТ.

Проводилась коррекция АС в зависимости от этиологии возникновения анемии, лабораторных показателей метаболизма железа и продукции ЭПО: железа (III) гидроксид сахарозный комплекс – внутривенно струйно 200 мг 3 раза в нед либо внутривенно капельно 7 мг/кг , однократная доза – не более 500 мг железа, минимальное время введения – $3,5 \text{ ч}$; эритропоэтинстимулирующие препараты – эпоэтин альфа 150 МЕ/кг 3 раза в нед подкожно 12000 МЕ ; витамин B_{12} (цианокобаламин) $0,5 \text{ мг/мл} - 1,0 \text{ мл}$ подкожно через день; фолиевая кислота – 2 мг/сут .

Контрольную группу составили 29 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Расширенный клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе фирмы Sysmex (Япония), в том числе исследовали среднее содержание гемоглобина (HGB) в ретикулоците (RET-HE), индекс продукции ретикулоцитов (reticulocyte production index, RPI), отражающий активность эритропоэза в процессе ХТ, и количество фрагментоцитов эритроцитов (FRG). В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание эндогенного ЭПО с использованием наборов фирмы Biomerica (США), ГП25 – с использованием наборов Peninsula Laboratories International, Inc. (США). Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии выполняли прямую пробу Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного HGB в плазме крови проводили гемиглобинцианидным методом. Результаты оценивали на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometer. Подсчитывали лейкоцитарную формулу и проводили детальный анализ морфологии RBC с помощью микроскопа фирмы Leica (США). Исследование биохимических показателей обмена железа проводили в сыворотке крови больных на автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche, Швейцария). Определение железа проводили колориметрическим методом при помощи набора реактивов Iron Gen.2. Уровни ФР, ТРФ и рРТФ определяли иммунотурбидиметрическими методами с латексным усилением

на основе специфических антисывороток с использованием тест-систем Tina-quant Ferritin Gen 4, Tina-quant Transferrin ver. 2 и Tina-quant Soluble Transferrin Receptor соответственно. ИЛ-6 определяли в сыворотке крови с использованием тест-системы Elecsys IL-6 на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e601 (Roche, Швейцария). СРБ исследовали иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток с использованием тест-системы C-Reactive Protein Gen.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программных пакетов MS Excel Biostat, 2016. Для оценки достоверности результатов использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией [5].

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что при проведении ХТ отмечалась значительная вариабельность показателей периферической крови. Значения варьировали в широком диапазоне – от очень низких до высоких, превышающих верхнюю границу нормы. Средние значения показателей RBC и, соответственно, гематокрита имели тенденцию к снижению с каждым последующим ЦХТ и достигали статистически значимого снижения к 5–6-му ЦХТ, как по сравнению с контрольными показателями, так и с 1-м ЦХТ. Таковую же особенность прослеживали и при анализе показателей HGB (рис. 1).

Напротив, разброс показателей среднего объема RBC (MCV) и среднего содержания HGB в RBC (MCH) сужался с каждым последующим ЦХТ; объем RBC, среднее содержание HGB в RBC нарастали и к 6-му ЦХТ нижний диапазон значений приближался к норме. Другая закономерность прослеживалась при анализе показателей, отражающих качественные характеристики RBC. Так, на всех ЦХТ выявляли разные популяции RBC – как со сниженным объемом и средним содержанием HGB, так и с большим объемом и гиперхромией. При морфологическом исследовании в мазках крови встречались единичные нормобласты начиная со 2-го ЦХТ и на последующих этапах лечения. Отмечали пойкилоцитоз RBC (каплевидные и мишеневидные формы, стоматоциты и шизоциты), более выраженный перед 5-м и 6-м ЦХТ, что свидетельствовало о неэффективном эритропоэзе. Значительное повышение показателя FRG (числа разрушенных RBC) также может отражать неэффективный эритропоэз (табл. 1).

Общее число ретикулоцитов варьировало от очень низких ($0,4-0,7 \%$) до высоких ($2,9-4,9 \%$) значений

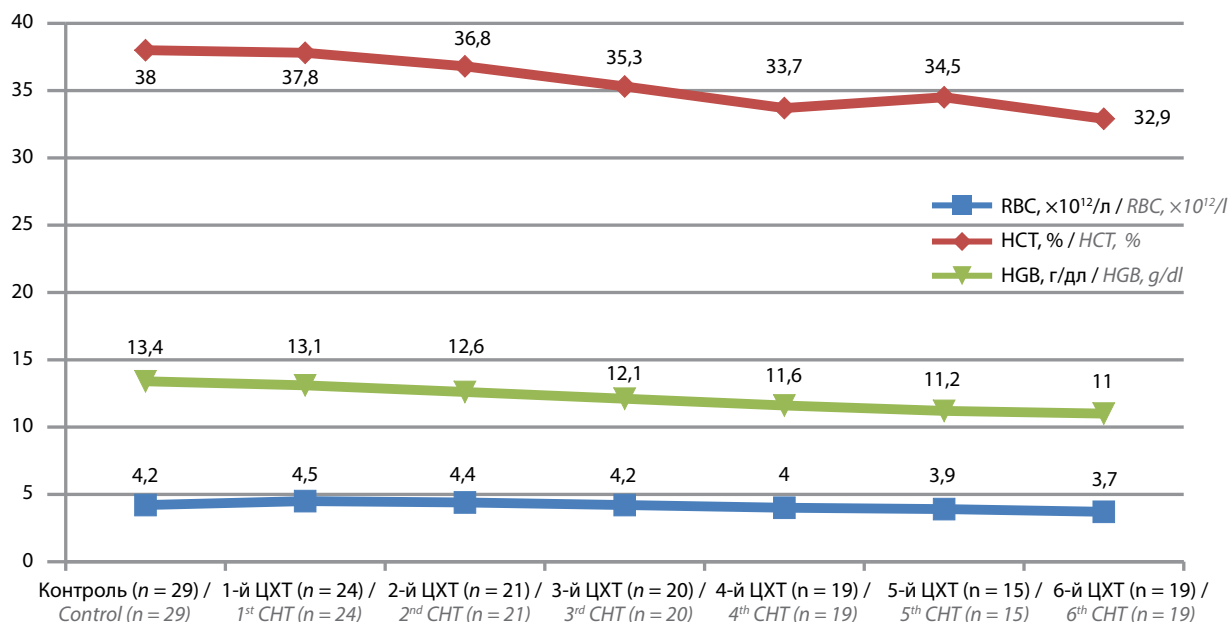


Рис. 1. Динамика показателей эритроцитов (RBC), гематокрита (HCT) и гемоглобина (HGB) в процессе 6 циклов химиотерапии (ЦХТ) у пациенток с раком молочной железы

Fig. 1. Dynamics of erythrocyte (RBC), hematocrit (HCT) and hemoglobin (HGB) indices during 6 cycles of chemotherapy (CHT) in breast cancer patients

Таблица 1. Продукция острофазных белков, интерлейкина 6 и количество фрагментоцитов у пациенток с раком молочной железы в зависимости от стадии заболевания ($X \pm m$)

Table 1. Production of acute phase proteins, interleukin 6 and the number of fragmentocytes in breast cancer patients, depending on the stage of the disease ($X \pm m$)

Группа больных Patient group	ФР, нг/мл FR, ng/ml	ГП25, нг/мл GP25, ng/ml	ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	СРБ, мг/л CRP, mg/l	FRG, %
II стадия (n = 10) Stage II (n = 10)	58,6 ± 15,9	9,3 ± 4,5	1,5 ± 0,3	2,9 ± 1,2	0,06 ± 0,01
III–IV стадия (n = 21) Stage III–IV (n = 21)	79 ± 31,3	17,8 ± 2,4*	3,9 ± 0,6*	3,9 ± 1,3	0,69 ± 0,2*

*Различия показателей по сравнению с 1-й группой (II стадия) статистически значимы.

*Differences in indicators compared with 1st group (stage II) are statistically significant.

Примечание. ФР – ферритин; ГП25 – гепсидин 25; ИЛ-6 – интерлейкин 6; СРБ – С-реактивный белок; FRG – фрагменты разрушенных эритроцитов.

Note. FR – ferritin; GP25 – hepcidin 25; IL-6 – interleukin 6; CRP – C-reactive protein; FRG – fragments of destroyed erythrocytes.

на разных ЦХТ. Анализ показателей ретикулоцитарных индексов, параметров, отражающих степень зрелости ретикулоцитов, выявил увеличение популяции более молодых ретикулоцитов (IRF). Эта закономерность прослеживалась на всех ЦХТ. Среднее содержание HGB в ретикулоците (индекс RET-HE) в среднем по всем группам было в пределах нормы, однако отмечался значительный разброс показателей, встречались как очень низкие, так и высокие значения. Индекс продукции ретикулоцитов, RPI, отражающий активность эритропоэза, был значительно снижен на всех этапах исследования, что свидетельствовало

о низкой эритропоэтической активности костного мозга на фоне ХТ. Диапазон значений RPI был широким – кроме пациентов с низкими показателями RPI (0,4 ед) выявлены отдельные пациенты с высокой активностью эритропоэза, с показателями, превышающими норму более чем в 2 раза (3,2 ед).

Отмечали значительную вариабельность показателей концентрации ФР. Наряду с высокими показателями уровня ФР (676–1077 нг/мл) выявлены отдельные случаи очень низкой его концентрации (3,7–16,2 нг/мл); также встречались показатели, которые не превышали верхней границы нормы (до 150 нг/мл).

Такую же закономерность прослеживали по уровню железа, ТРФ в сыворотке крови. Значительную концентрацию ФР у больных на фоне ХТ можно объяснить поступлением избытка так называемого цитозольного ФР в результате распада клеток опухоли и снижением скорости эритропоэза в костном мозге в процессе ХТ, а также поступлением железа в результате лечения АС.

Показатели ФР не всегда объективно отражают состояние метаболизма железа, так как ФР является белком острой фазы воспаления и его уровень значительно увеличивается при нарушении функции печени и у онкологических больных, особенно на фоне ХТ. Более информативным тестом является измерение рРТФ. В отличие от ФР, концентрация рРТФ повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических заболеваниях. Концентрация рРТФ в обследуемых группах, в отличие от ФР, была в пределах нормы, однако со значительными колебаниями показателей — от очень низких (1,7 мкг/мл) до более умеренных, приближающихся к верхней границе нормы (3,7 мкг/мл), и отдельных высоких (17,2 мкг/мл) значений. Такая же закономерность прослеживалась по ГП25, ИЛ-6, СРБ и ЭПО, для которых, наряду с низкими показателями, встречались высокие концентрации.

Анализ данных гемограмм позволил выделить среди 31 пациентки с РМЖ на первых 3 ЦХТ 2 подгруппы: 1-я — с нормальными показателями эритропоэза ($n = 21$; 67,7 %), 2-я — с АС ($n = 10$; 32,3 %). Несмотря на отсутствие АС, на фоне нормальных показателей гемограммы у небольшой части пациенток ($n = 6$; 19,3 %) выявили относительно низкое содержание ФР (менее 20 нг/мл), что не исключало начальной или латентной стадии ЖДА (латентного дефицита железа (ЛДЖ)). Начиная с 4-го ЦХТ число пациенток с АС увеличилось до 14 (45,1 %), 3 пациентки перешли из статуса ЛДЖ и 1 пациентка на первых 3 ЦХТ была без АС. Среди пациенток с АС у 10 диагностирована ЖДА, а у 4 — ФДЖ. По основным морфологическим характеристикам (рис. 2) и ряду показателей, отражающих метаболизм железа (рРТФ, ТРФ, железо), они существенно не отличались друг от друга.

Однако, наряду с высокой концентрацией ФР, по всем острофазным белкам и ИЛ-6 выявлено отличие. Так, ИЛ-6, ГП25, СРБ были статистически значимо ($p < 0,05$) выше у пациенток с ФДЖ по сравнению с пациентками с ЖДА (рис. 2–4). Как можно видеть на представленных рисунках и как показал корреляционный анализ, между показателями концентрации ИЛ-6 и ГП25, между показателями ИЛ-6 и СРБ у пациенток с АС выявляется тесная корреляционная связь — коэффициенты корреляции (r) составили 0,60 и 0,96 соответственно. При этом показатели ИЛ-6

у пациенток без АС слабо коррелировали с другими маркерами воспаления (ГП25, СРБ), особенно с ГП25 ($r < 0,19$). Это может означать, что причиной гиперэкспрессии ГП25 кроме ИЛ-6 могут быть другие источники. Как видно на рис. 3, экспрессия ГП25 была высокой не только у пациенток с ФДЖ, но и без АС, а также при ЛДЖ.

Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. Среди больных с АС повышение уровня ЭПО более 100 мЕ/мл отмечено только у 2 пациенток с ЖДА. У остальных 8 пациенток уровень ЭПО находился в пределах от 2,4 до 65,3 мЕ/мл ($29,3 \pm 12,3$ мЕ/мл), медиана — 6,7 мЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести АС на всех ЦХТ. Более низкую продукцию ЭПО отмечали у пациенток с ФДЖ.

Прямая проба Кумбса была отрицательной у всех пациенток, как с АС, так и без него. Анализ показателей свободного HGB не выявил значительных отклонений от нормальных значений контрольной группы (0,09–0,4 г/л).

Был проведен анализ частоты встречаемости различных типов АС в зависимости от стадии заболевания. АС, ЛДЖ и ЖДА чаще выявлялись у пациенток с III–IV стадиями РМЖ (см. табл. 1, табл. 2). Отмечено значительное различие по параметрам ГП25, ИЛ-6, FRG: показатели были выше у пациенток с III–IV стадиями заболевания ($p < 0,01$) и ФДЖ встречался чаще.

Традиционным методом коррекции сниженного HGB и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с острой кровопотерей (обширные операции), являются заместительные трансфузии эритроцитной массы [1, 6]. После операции и лучевой терапии исследовали периферическую кровь, при выявлении АС проводили

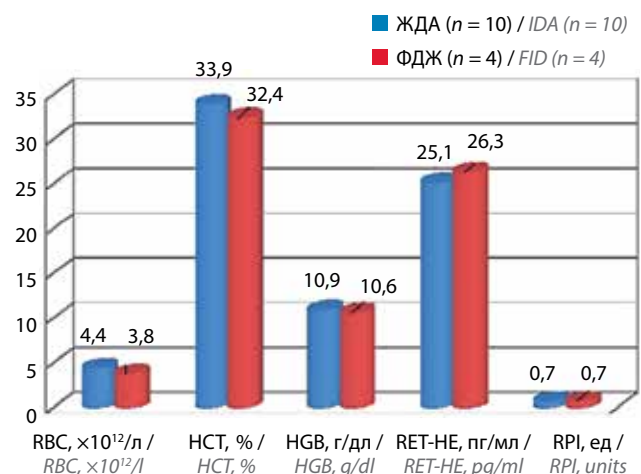


Рис. 2. Основные показатели красной крови пациенток с раком молочной железы с разными вариантами анемического синдрома: железодефицитная анемия (ЖДА) и функциональный дефицит железа (ФДЖ)

Fig. 2. The main indicators of red blood in breast cancer patients with different types of anemic syndrome: iron deficiency anemia (IDA) and functional iron deficiency (FID)

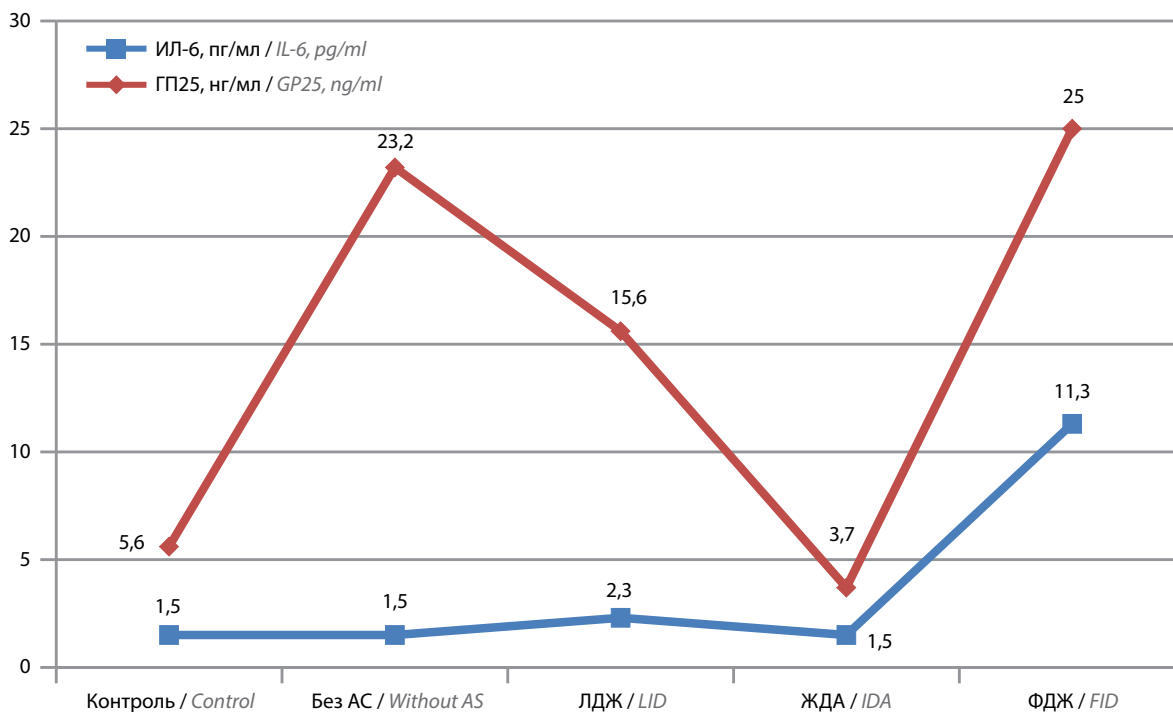


Рис. 3. Концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) и гепсидина 25 (ГП25) у пациенток с раком молочной железы с разными вариантами анемического синдрома (АС). ЛДЖ – латентный дефицит железа; ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа

Fig. 3. Concentration of interleukin 6 (IL-6) and hepcidin 25 (GP25) in breast cancer patients with different types of anemic syndrome (AS). LID – latent iron deficiency; IDA – iron deficiency anemia; FID – functional iron deficiency

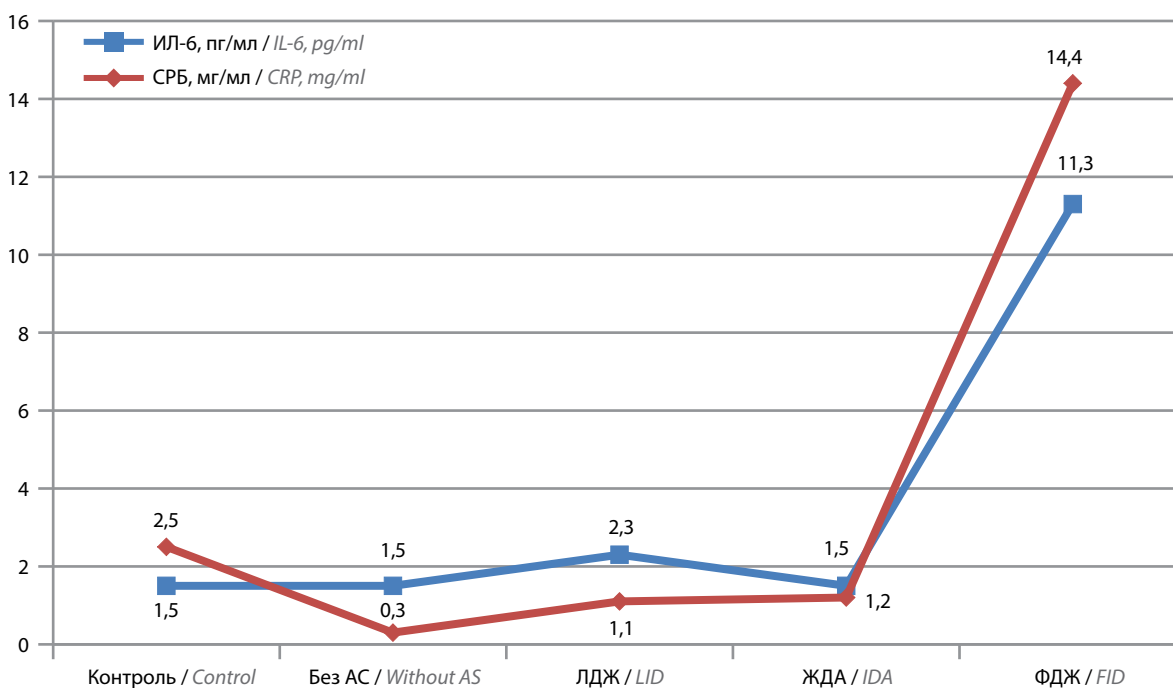


Рис. 4. Концентрация интерлейкина 6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) у пациенток с раком молочной железы с разными типами анемического синдрома (АС). ЛДЖ – латентный дефицит железа; ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа

Fig. 4. Concentration of interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in breast cancer patients with different types of anemic syndrome (AS). LID – latent iron deficiency; IDA – iron deficiency anemia; FID – functional iron deficiency

Таблица 2. Частота встречаемости различных типов анемического синдрома у пациенток с раком молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии в зависимости от стадии заболевания

Table 2. Frequency of occurrence of various types of anemic syndrome in breast cancer patients on the background of neoadjuvant chemotherapy, depending on the stage of the disease

Группа больных Patient group	Без АС, n (%) Without AS, n (%)	ЛДЖ, n (%) LID, n (%)	АС, n (%) AS, n (%)	ЖДА, n (%) IDA, n (%)	ФДЖ, n (%) FID, n (%)
II стадия (n = 10) Stage II (n = 10)	6 (60,0)	1 (10,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	1 (10,0)
III–IV стадия (n = 21) Stage III–IV (n = 21)	11 (52,3)	5 (23,8)	11 (52,4)	8 (38,0)	3 (14,3)

Примечание. АС – анемический синдром; ЛДЖ – латентный дефицит железа у пациенток без АС; ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

Note. AS – anemic syndrome; LID – latent iron deficiency in patients without AS; IDA – iron deficiency anemia; FID – functional iron deficiency.

Таблица 3. Динамика показателей концентрации ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, трансферрина и гемоглобина у пациенток с раком молочной железы (n = 10) в процессе лечения железодефицитной анемии на фоне химиотерапии (X ± m)

Table 3. Dynamics of indicators of the concentration of ferritin, soluble receptors of transferrin, transferrin and hemoglobin in breast cancer patients (n = 10) during iron deficiency anemia treatment against the background of chemotherapy (X ± m)

Группа больных и этап лечения Patient group and stage of treatment	ФР, нг/мл FR, ng/ml	pРТФ, мкг/мл sTfR, mcg/ml	ТРФ, мг/дл TRF, mg/dl	HGB, г/дл HGB, g/dl
Контроль Control	57,7 ± 3,1	3,2 ± 0,06	246,3 ± 9,4	13,4 ± 0,4
1-й ЦХТ 1 st СХТ	10,1 ± 0,7*	8,1 ± 1,2*	321,3 ± 10,4*	10,9 ± 0,5*
2-й ЦХТ 2 nd СХТ	36,8 ± 2,3**	9,9 ± 1,7*	305,5 ± 8,1*	10,7 ± 0,2*
3-й ЦХТ 3 rd СХТ	68,1 ± 3,5**	3,8 ± 0,05**	286,7 ± 11,2	11,4 ± 0,1*
4-й ЦХТ 4 th СХТ	118,8 ± 7,4**	3,9 ± 0,07**	280,9 ± 5,3	11,2 ± 0,2*
5-й ЦХТ 5 th СХТ	114,2 ± 6,9**	3,4 ± 0,0,12**	273,9 ± 4,9	11,3 ± 0,2*
6-й ЦХТ 6 th СХТ	229 ± 9,2**	3,1 ± 0,9**	250,3 ± 8,7	11,6 ± 0,1

*Различия в показателях по сравнению с контрольной группой статистически значимы; **различия в показателях по сравнению с показателями перед 1-м или 2-м ЦХТ статистически значимы.

*Differences in indicators compared to the control group are statistically significant; **differences in indicators compared with indicators before 1st or 2nd СХТ are statistically significant.

Примечание. ЦХТ – цикл химиотерапии; ФР – ферритин; pРТФ – растворимые рецепторы трансферрина; ТРФ – трансферрин; HGB – гемоглобин.

Note. СХТ – cycle of chemotherapy; FR – ferritin; sTfR – soluble transferrin receptors; TRF – transferrin; HGB – hemoglobin.

коррекцию анемии. Однако для лечения АС, связанного с опухолевым процессом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливание эритроцитарной массы может сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота 1:1000), трансфузионными поражениями легких (частота 1:5000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота 1:10000), передачей вирусов гепатита В (частота 1:30000), гепатита С и вируса иммунодефицита

человека (частота 1:1000000). Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием RBC, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений, снижению безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний. Повышение концентрации HGB после гемотрансфузий является кратковременным и для поддержания ее нормального значения их необходимо повторять. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии у онкологических

больных и использовать альтернативные методики коррекции НГВ. Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 348Н от 03.06.2013, гемотрансфузии при снижении концентрации НГВ менее 80–70 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита до уровня менее 25 % [7]. При хронических анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей это состояние, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции клинически значимых симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения НГВ и не поддающихся патогенетической терапии [1, 7].

Альтернативным методом коррекции АС, ассоциированного со злокачественными заболеваниями, является назначение рекомбинантных ЭПО (гЕРО) в режиме монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Их применение показано при снижении НГВ менее 100 г/л. Использование гЕРО позволяет повысить продукцию RBC костным мозгом и увеличить содержание НГВ без переливания донорских RBC. У пациентов с солидными опухолями и больных, получающих платиносодержащую ХТ, применение гЕРО более эффективно, чем при других типах опухолей и других программах ХТ [1, 7].

Содержание сывороточного ФР менее 100 нг/мл у онкологического больного свидетельствует об абсолютном дефиците железа и необходимости терапии препаратами железа. При этом предпочтительны лекарственные формы для внутривенного введения, так как при приеме внутрь железо плохо всасывается. Более высокое содержание сывороточного ФР (100–800 нг/мл), снижение средней концентрации НГВ в ретикулоците и появление в периферической крови гипохромных RBC более 5 % свидетельствуют о ФДЖ [4, 7].

Динамическое исследование основных метаболических феррокинетик у пациенток с ЖДА в процессе 6 ЦХТ выявило восстановление метаболизма железа на фоне лечения АС (табл. 3). Отмечено постепенное повышение концентрации ФР (от очень низкой перед 1-м ЦХТ до нормы или несколько выше начиная с 3-го ЦХТ), которая достигала максимума к 6-му ЦХТ. Напротив, уровень рРТФ на 3-м и последующих ЦХТ снизился до нормальных величин. Такая же закономерность прослеживалась при анализе показателя ТРФ – белка, который осуществляет транспорт ионов железа. Он был высоким перед 1-м ЦХТ и восстанавливался до референсных значений к 6-му ЦХТ. Детальный анализ лабораторных данных показал, что анемия у пациенток перед 1-м ЦХТ была I и II степени тяжести. Среднее значение концентрации НГВ перед 1-м ЦХТ составило $10,9 \pm 0,5$ г/дл с разбросом показателей от 9,2 до 11,8 г/дл. Отмечена стабилизация концентрации НГВ на последующих ЦХТ, сред-

нее значение к 6-му ЦХТ составило $11,6 \pm 0,1$ г/дл. Кроме того, качество жизни пациенток значительно улучшилось в процессе лечения АС. Восстановился аппетит, исчезли боли в икроножных мышцах из-за нормализации миоглобина, уменьшилась слабость, нормализовался сон.

Следует отметить, что анализ результатов лечения АС некоторых пациенток с ФДЖ (единичные случаи) не выявил положительной динамики показателей красной крови на фоне лечения АС в процессе ХТ. Концентрация белка ГП25 у пациенток с ФДЖ оставалась высокой на всех ЦХТ. Можно предположить, что причиной развития ФДЖ может быть гиперпродукция ГП25. Однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать однозначные выводы.

Известно, что самыми информативными показателями эффективности проводимой терапии АС являются среднее содержание НГВ в ретикулоците (RET-HE) и индекс продукции ретикулоцитов (RPI), отражающие активность эритропоэза. Значительное увеличение числа ретикулоцитов и содержания в них НГВ служит достоверным показателем хорошей ответной реакции на лечение препаратами железа, гЕРО, витамином В₁₂ и фолиевой кислотой.

Так, при динамическом наблюдении ряда пациенток с ЖДА, которые получали для коррекции АС феринжент (рис. 5), мы отметили постепенное повышение RET-HE, которое достигло нормальных величин к 5-му ЦХТ, что свидетельствовало об адекватной терапии ЖДА. Что касается RPI, то этот показатель восстанавливался медленнее, к 5-му ЦХТ скорость восстановления ретикулоцитов достигла только нижней границы нормы.

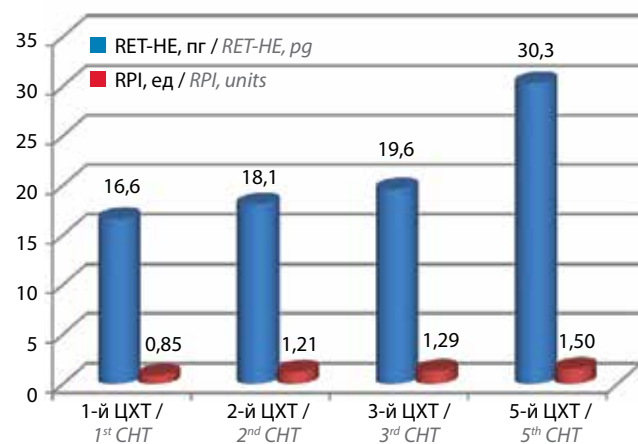


Рис. 5. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE), индекс продукции ретикулоцитов (RPI) у пациенток с раком молочной железы в процессе лечения железодефицитной анемии феринжентом. ЦХТ – цикл химиотерапии

Fig. 5. Indicators of the average content of hemoglobin in reticulocyte (RET-HE), reticulocyte production index (RPI) in breast cancer patients during treatment of iron deficiency anemia with ferinject. CHT – cycle of chemotherapy

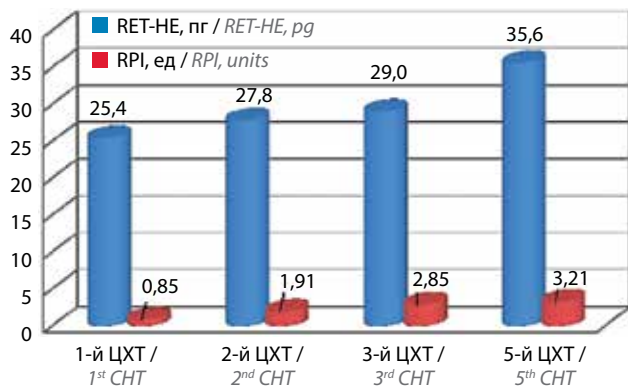


Рис. 6. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE), индекса продукции ретикулоцитов (RPI) у пациенток с раком молочной железы в процессе лечения железодефицитной анемии феринжектом в комбинации с эпоэтином альфа. ЦХТ – цикл химиотерапии

Fig. 6. Indicators of the average content of hemoglobin in reticulocyte (RET-HE), reticulocyte production index (RPI) in breast cancer patients during treatment of iron deficiency anemia with ferinject in combination with epoetin alfa. CHT – cycle of chemotherapy

В то же время некоторым пациенткам с ЖДА вводили феринжект в комбинации с эпоэтином альфа. И, как видно на рис. 6, наряду с ростом показателя RET-HE, индекс RPI, отражающий активность эритропоэза, также вырос существенно – почти в 4 раза по сравнению со значениями до введения эпоэтина альфа, что может являться достоверным признаком усиления скорости образования RBC и подтверждением чувствительности к гЕРО.

Следует отметить, что у отдельных пациенток на фоне лечения гЕРО, высокой скорости эритропоэза и повышения потребности в витаминах развивался дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Это сопровождалось появлением популяции макроцитар-

ных, гиперхромных RBC, ретикулоцитов с высоким содержанием HGB и низкой концентрацией этих витаминов в сыворотке крови. Представленная на рис. 7 динамика показателя RET-HE у пациентки в процессе лечения витамином B₁₂ и фолиевой кислотой свидетельствует об адекватности проводимой терапии. Показатели RET-HE вернулись к нормальным значениям. Следует подчеркнуть, что у пациенток с ФДЖ отмечались самые низкие показатели скорости эритропоэза на всех ЦХТ, несмотря на лечение гЕРО.

Заключение

У 6 (19,3 %) пациенток с РМЖ без АС отмечено снижение запаса железа (ФР ниже 20 нг/мл), которое сопровождалось значительной экспрессией белка ГП25, что не исключало ЛДЖ. Отмечена слабая корреляционная связь ($r = 0,19$) между ИЛ-6 и ГП25, а это значит, что причиной гиперэкспрессии ГП25 кроме ИЛ-6 могут быть другие источники.

У 14 (45,1 %) пациенток с РМЖ в процессе неoadъювантной ХТ выявили АС: у 10 пациенток диагностирована ЖДА с низкими показателями железа, ФР, ГП25, ИЛ-6, СРБ и высокой концентрацией ТРФ, рРТФ; у 4 пациенток с III–IV стадиями заболевания РМЖ выявили АС с ФДЖ. АС пациенток с ФДЖ по морфологическим характеристикам (RBC и ретикулоциты) существенно не отличался от АС пациенток с ЖДА, однако показатели концентрации ИЛ-6, ГП25, СРБ и ФР по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с ЖДА были значительно выше.

Отмечена тесная корреляционная связь показателей ИЛ-6 с другими маркерами воспаления (ГП25 ($r = 0,60$) и СРБ ($r = 0,96$)) у пациенток с АС (ЖДА

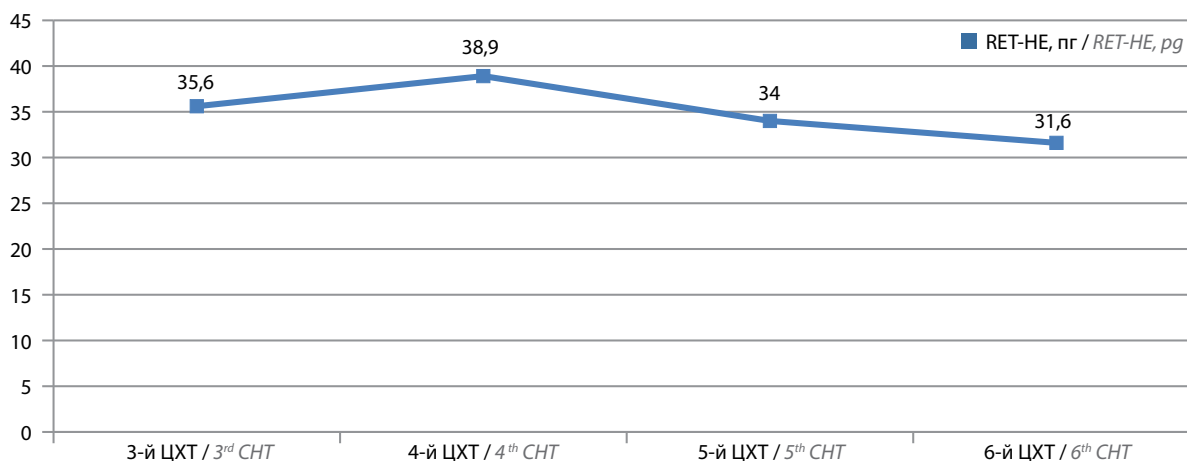


Рис. 7. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) у пациенток с раком молочной железы в процессе лечения дефицита витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. ЦХТ – цикл химиотерапии

Fig. 7. Indicators of the average content of hemoglobin in reticulocyte (RET-HE) in breast cancer patients during the treatment of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. CHT – cycle of chemotherapy

и ФДЖ). Установлено значительное различие по параметрам ГП25 и ИЛ-6 — показатели были выше у пациенток с III–IV стадиями заболевания: ЛДЖ, АС, ЖДА, ФДЖ и высокое количество FRG чаще выявлялись у пациенток этой группы по сравнению с пациентками со II стадией заболевания РМЖ.

Неадекватная продукция ЭПО по сравнению со степенью тяжести АС отмечалась у всех пациенток с ФДЖ, в меньшей степени у пациенток с ЖДА. Анализ показателей эритропоэза в динамике в процессе ХТ свидетельствует об адекватной коррекции АС у большинства пациенток с РМЖ.

Таким образом, благодаря индивидуальному анализу исследований крови и адекватной коррекции АС удавалось сохранить необходимую дозоинтенсивность терапии и не удлинять интервал между ЦХТ в связи с анемией, улучшалось качество жизни пациенток, переливание компонентов крови на этапах ХТ и хирургического лечения пациенткам не потребовалось. Полученные данные по ГП25, ИЛ-6 и СРБ свидетельствуют о некоторой их взаимосвязи в развитии ФДЖ у пациенток с РМЖ с распространенным опухолевым процессом и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / 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. [Snegovoy A.V., Larionova V.B., Manzyuk L.V., Kononenko I.B. Anemia in Oncology: Possibilities of Supportive Therapy. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;3(9):326–35. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-335.
2. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. и др. Разработка стратегических подходов к современной диагностике анемического синдрома у больных раком молочной железы. Клиническая лабораторная диагностика 2019;64(4):210–5. [Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. et al. Development of strategic approaches to modern diagnostics of anemic syndrome in patients with breast cancer. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics 2019;64(4):210–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215.
3. Pinnix Z.K., Miller L.D., Wang W. et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. Sci Transl Med 2010;2(43):43ra56. DOI: 10.1126/scisignal.3001127.
4. Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н. и др. Роль гепсидина 25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями. Российский биотерапевтический журнал 2020;10(4):29–34. [Hagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar' V.N. et al. The role of hepcidin 25 in the development of anemic syndrome associated with malignant diseases. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;10(4):29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-29-34.
5. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA 2013;310(20):2191–4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
6. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(4):96–110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.
7. Снеговой А.В., Аapro М., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2016;4(2):368–77. [Snegovoy A.V., Aapro M., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for treatment of anemia in cancer patients. Zlokachestvennye opuholi = Malignant tumours 2016;4(2):368–77. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-368-377.

Вклад авторов

В.Н. Блиндарь: анализ материалов исследования и литературы, написание рукописи, дизайн работы;
 М.Н. Хагажеева: статистический анализ исследований, описание материалов и методов;
 Т.В. Давыдова, А.В. Снеговой: критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания;
 М.М. Добровольская: сбор материала, выполнение исследовательских работ, формирование базы данных;
 Н.В. Любимова: критический пересмотр рукописи, рисунков, таблиц с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Н.Е. Кушлинский: анализ рукописи и литературы с внесением ценного интеллектуального содержания;
 И.Б. Кононенко: клинический анализ полученного материала;
 З.З. Тоашева: анализ клинического материала, таблиц и рисунков;
 А.М. Келеметов: клинический анализ исследований;
 Д.А. Рябчиков: концепция и дизайн работы.

Authors contributions

V.N. Blindar: analysis of analysis of research materials and literature, writing a manuscript, design of the work;
 M.N. Khagazheeva: statistical analysis of research, description of materials and methods;
 T.V. Davydova, A.V. Snegovoy: a critical revision with the introduction of valuable intellectual content;
 M.M. Dobrovolskaya: collecting material, performing research work, forming a database;
 N.V. Lyubimova: critical revision of the manuscript, figures, tables with the introduction of valuable intellectual content;
 N.E. Kushlinsky: an analysis of the manuscript and literature with the introduction of valuable intellectual content;
 I.B. Kononenko: clinical analysis of the material received;
 Z.Z. Toasheva: analysis of clinical material, tables and figures;
 A.M. Kelemetov: clinical analysis of research;
 D.A. Ryabchikov: concept and design of work.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Блиндарь / V.N. Blindar: <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>

М.Н. Хагажеева / M.N. Khagazheeva: <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>

Т.В. Давыдова / T.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

М.М. Добровольская / M.M. Dobrovolskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>

Н.В. Любимова / N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinsky: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

З.З. Тоашева / Z.Z. Toasheva: <https://orcid.org/0000-0001-7277-4185>

А.М. Келеметов / A.M. Kelemetov: <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>

Д.А. Рябчиков / D.A. Ryabchikov: <https://orcid.org/0000-0003-2670-2361>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Financing. The study had no sponsor support.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию их данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 19.03.2021. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 19.03.2021. Accepted for publication: 16.04.2021.