

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2022-21-1-33-41>

# Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адъювантной химиотерапии

В. Н. Блиндарь<sup>1</sup>, Г. Н. Зубрихина<sup>1</sup>, Т. В. Давыдова<sup>1</sup>, М. М. Добровольская<sup>1</sup>, М. Н. Хагажеева<sup>1</sup>,  
А. В. Снеговой<sup>2</sup>, Д. А. Рябчиков<sup>1</sup>, Н. В. Любимова<sup>1</sup>, Н. Е. Кушлинский<sup>1</sup>, И. Б. Кононенко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

**Контакты:** Валентина Николаевна Блиндарь [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

**Введение.** В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза.

**Цель исследования** – оценить состояние метаболизма железа у больных раком молочной железы (РМЖ) в периоперационном периоде перед проведением адъювантной химиотерапии для адекватного назначения препаратов железа и рекомбинантных эритропоэтинов.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 17 больных РМЖ с относительно благоприятным прогнозом, с люминальным типом А и В (Her2/neu положительный или отрицательный), трижды негативным типом. Обследование проведено в послеоперационном периоде перед 1-м курсом адъювантной химиотерапии. Изучали основные метаболиты феррокинетики: гепсидин 25 (ГП25), ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, трансферрин, железо, эритропоэтин, показатели С-реактивного белка и интерлейкина 6.

**Результаты.** У больных РМЖ еще до проведения адъювантной химиотерапии выявили нарушение метаболизма железа. У 5 (29,4 %) пациенток диагностирован анемический синдром (АС) с железodefицитным эритропоэзом. У большинства из них АС сопровождался дефицитом эндогенного эритропоэтина. Чаще встречалась железodefицитная анемия, у отдельных пациенток установили функциональный дефицит железа (ФДЖ). В отличие от пациенток с железodefицитной анемией, у пациенток с ФДЖ отмечались значительные концентрации ГП25, С-реактивного белка, а показатели интерлейкина 6 и ферритина были в пределах верхней границы нормы. Следует отметить, что гиперэкспрессия ГП25 отмечалась не только у больных РМЖ с ФДЖ, но и у больных без лабораторных признаков анемии, что не исключало латентной стадии АС.

**Заключение.** Для достижения эффективности лечения АС необходим комплексный и персонализированный подход. Для восстановления метаболизма железа назначают препараты железа, для усиления скорости образования эритроцитов в процессе химиотерапии применяют рекомбинантные эритропоэтины. Такая же схема лечения оправдана и для коррекции АС с ФДЖ. Однако стратегию будущего лечения ФДЖ связывают с применением антагонистов ГП25 с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, а также гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при АС с нарушением метаболизма железа.

**Ключевые слова:** метаболизм железа, рак молочной железы, гепсидин 25, интерлейкин 6, С-реактивный белок, ферритин

**Для цитирования:** Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Давыдова Т. В. и др. Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адъювантной химиотерапии. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):33–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-33-41.

## Peculiarities of iron metabolism in patients with breast cancer before adjuvant chemotherapy

Valentina N. Blindar<sup>1</sup>, Galina N. Zubrikhina<sup>1</sup>, Tatiana V. Davydova<sup>1</sup>, Marina M. Dobrovolskaya<sup>1</sup>,  
Madina N. Khagazheeva<sup>1</sup>, Anton V. Snegovoy<sup>2</sup>, Denis A. Ryabchikov<sup>1</sup>, Nina V. Lyubimova<sup>1</sup>,  
Nikolay E. Kushlinsky<sup>1</sup>, Inessa B. Kononenko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**Contacts:** Valentina Nikolaevna Blindar [bld51@list.ru](mailto:bld51@list.ru)

**Introduction.** Numerous studies using multivariate analysis have confirmed the relationship between low hemoglobin and/or hypoxia of tumor tissue with a worsening prognosis.

**The study objective** was to assess the state of iron metabolism in breast cancer patients in the perioperative period, before conducting adjuvant chemotherapy for adequate administration of iron and recombinant erythropoietins preparations.

**Materials and methods.** The object of the study included 17 breast cancer patients with a relatively favorable prognosis, with luminal types A and B (Her 2/neu positive or negative), three times negative type. The examination was carried out in the postoperative period, before the first course of adjuvant chemotherapy. The main metabolites of ferrokinetics were studied: hepcidin 25 (GP25), ferritin, soluble transferrin receptors, transferrin, iron, erythropoietin, C-reactive protein and interleukin 6 indicators.

**Results.** In patients with breast cancer, even before adjuvant chemotherapy, a violation of iron metabolism was revealed. Anemic syndrome (AS) with iron deficiency erythropoiesis was diagnosed in 29.4 % of them. In most of them, AS was accompanied by a deficiency of endogenous erythropoietin. Iron deficiency anemia was more common; functional iron deficiency (FID) was found in some patients. In contrast to patients with iron deficiency anemia, patients with FID had a significant concentrations of GP25, C-reactive protein, and interleukin 6 and ferritin were within the upper limit of normal. It should be noted that GP25 hyperexpression was observed not only in breast cancer patients with FID, but also in patients without laboratory signs of anemia, which did not exclude the latent stage of AS.

**Conclusion.** To achieve the effectiveness of the treatment of AS, a comprehensive and personalized approach is required. Iron preparations are prescribed to restore iron metabolism; recombinant erythropoietins preparations are used to increase the rate of erythrocyte formation during chemotherapy. The same treatment regimen is justified for the correction of AS with FID. However, the strategy for future treatment of FID is associated with the use of GP25 antagonists (in order to overcome the retention of iron in the reticuloendothelial system), hormones or cytokines that can effectively stimulate erythropoiesis in AS with impaired iron metabolism.

**Key words:** iron metabolism, breast cancer, hepcidin 25, interleukin 6, C-reactive protein, ferritin

**For citation:** Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. et al. Peculiarities of iron metabolism in patients with breast cancer before adjuvant chemotherapy. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):33–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-33-41.

## Введение

Известно, что у онкологических больных нарушен метаболизм железа, что сопровождается развитием анемического синдрома (АС) [1]. Изучение роли железа в последние годы показало, что белки, участвующие в метаболизме железа, могут быть многофункциональными и способствовать развитию злокачественных новообразований независимо от их основной роли в метаболизме железа. В то же время гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химио- и лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и ангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина (HGB) и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза [2, 3].

Пути приобретения железа, оттока, хранения и регуляции нарушены при раке, что позволяет предположить, что перепрограммирование метаболизма железа — это центральный аспект выживания опухо-

левых клеток. Железо является важным питательным веществом, которое способствует пролиферации и росту клеток. Однако оно также участвует в окислительно-восстановительных процессах и образовании свободных радикалов. Следовательно, железо может способствовать как инициированию опухолевого процесса, так и росту опухоли [4–6].

Разобраться в сложной взаимосвязи между железом и злокачественными заболеваниями помогло недавнее открытие новых белков, которые участвуют в метаболизме железа и контролируют его. В частности, был открыт основной регулятор гомеостаза железа — гепсидин 25 (ГП25) [7, 8]. В настоящее время считают, что этот белок играет основную роль в развитии цитокинуиндуцированной анемии у онкологических больных. При воспалении, независимо от причины, интерлейкин 6 (ИЛ-6) или другие цитокины побуждают печень вырабатывать ГП25. ГП25 предотвращает экспорт железа, индуцируя деградацию ферропортина, основного клеточного транспортера железа, тем самым увеличивает пул железа в опухолевых

клетках, помогая им выживать и размножаться [9, 10]. Сами опухолевые клетки могут быть источником этого белка или провоспалительных цитокинов. Ряд авторов наблюдали повышенный уровень ГП25 при злокачественных опухолях молочной железы по сравнению с доброкачественными заболеваниями [9–11]. В свою очередь, избыток ГП25 может снижать всасывание железа из кишечника и блокировать утилизацию железа в костном мозге. Железо может быть в избытке в костном мозге, не всасываться и не поступать в кровоток, поэтому оно становится недоступным для эритропоэза, развивается функциональный дефицит железа (ФДЖ). Эффективное лечение анемии и восстановление метаболизма железа может привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями, теоретически – к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии [2–4].

**Целью исследования** являлась оценка состояния метаболизма железа у больных раком молочной железы (РМЖ) в периоперационном периоде, перед проведением адъювантной химиотерапии для адекватного назначения препаратов железа и рекомбинантных эритропоэтинов (rEPO).

### Материалы и методы

В исследование включили 17 больных РМЖ с относительно благоприятным прогнозом, с люминальным типом А и В (Her2/neu положительный или отрицательный), трижды негативным типом, поступивших на лечение в клинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2018–2021 гг. Обследование проведено в послеоперационном периоде перед 1-м курсом химиотерапии. Возраст пациенток варьировал от 31 до 72 лет (средний возраст –  $53 \pm 2,8$  года), медиана – 55 лет. I стадия заболевания выявлена у 2 человек, II – у 10, III – у 4, IV – у 1. 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 HGB в ретикулоците (RET-HE). Рассчитывали ретикулоцитарный индекс (RPI) по формуле:

$$RPI = \text{число ретикулоцитов (\%)} \times \text{HCT}/0,45,$$

где HCT – гематокрит; 0,45 – нормальное значение гематокрита.

В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание эндогенного эритропоэтина (ЭПО) с использованием наборов фирмы Biomerica (США), ГП25 с помощью наборов Peninsula Laboratories International, Inc. (США). Для исключе-

ния аутоиммунной гемолитической анемии выполнялась прямая проба Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного HGB в плазме крови было проведено гемиглобинцианидным методом. Результаты оценивались на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия). Подсчитывали лейкоцитарную формулу и выполняли детальный анализ морфологии эритроцитов с помощью микроскопа фирмы LEICA (США). Исследование биохимических показателей обмена железа проводилось в сыворотке крови больных на автоматическом анализаторе Cobas c501 фирмы Roche (Швейцария). Определение железа проводилось колориметрическим методом при помощи набора реактивов Iron Gen. 2. Уровни ферритина (ФР), трансферрина и растворимых рецепторов трансферрина были получены 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). С-реактивный белок (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 использованием 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 [12].

### Результаты и обсуждение

На основании показателей периферической крови больные РМЖ были разделены на 2 группы: 1-я группа – без АС ( $n = 12$ ), 2-я группа – с АС ( $n = 5$ ). В 1-й группе большинство показателей были в пределах референсных значений, за исключением концентрации ФР и ГП25 (табл. 1, 2). Относительно невысокие уровни ФР ( $<30$  нг/мл) отмечались у 5 (41,6 %) пациенток, что свидетельствовало об истощении запасов железа и, возможно, о латентной стадии железодефицитной анемии (ЖДА). Об этом свидетельствовали и низкие показатели белка ГП25 ( $<0,2$  нг/мл). Следует отметить, что у большинства пациенток 1-й группы (7/12, 58,4 %) выявили значительную концентрацию этого белка. Среднее значение концентрации ГП25 было статистически

значимо выше в этой группе ( $16,6 \pm 4,4$  нг/мл), чем в контрольной ( $4,3 \pm 0,7$  нг/мл) (см. табл. 2). Выявили незначительное повышение концентрации ИЛ-6, но статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой не обнаружено. Такая же ситуация прослеживалась по показателям СРБ. Диапазон значений ЭПО в 1-й группе находился в пределах нормы ( $4,3-32,9$  МЕ/мл).

Уровень HGB у пациенток 2-й группы, с АС, варьировал от 89 до 116 г/л и в среднем по группе составил  $103,1 \pm 3,8$  г/л (см. табл. 1). Преобладала анемия I и II степени тяжести, с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов и ретикулоцитов.

Анемия встречалась как у пациенток с III–IV, II, так и с I стадией заболевания в равной степени. У 3 пациенток диагностирована ЖДА, которая характеризовалась классически: отмечались микроцитоз (объем эритроцитов  $<80$  фл) и гипохромия (среднее содержание HGB в эритроците  $<27$  пг); значительное снижение RET-HE ( $<28$  пг) и концентраций ФР ( $<18$  нг/мл), железа ( $<5$  мкмоль/л). Напротив, показатели трансферрина ( $>300$  мг/дл) и растворимых рецепторов трансферрина ( $>8$  мкг/мл) значительно превышали норму, что также свидетельствовало о дефиците железа. Значения индекса RPI были низкими – в диапазоне  $0,4-0,8$  ед (в норме этот показатель составляет  $1,0-2,0$  ед). Низкое значение индекса свидетельствует об уменьшении скорости образования эритроцитов в костном мозге. Что касается ГП25, концентрация этого белка была низкой только у 2 пациенток с ЖДА и это характерно для абсолютного дефицита железа.

В единичных публикациях есть данные, свидетельствующие о том, что низкая экспрессия ГП25 у больных РМЖ с АС является благоприятным прогности-

ческим фактором [2, 10]. Однако у 1 из 3 больных РМЖ с ЖДА выявили высокую концентрацию ГП25. Она превышала верхнюю границу нормы более чем в 6 раз ( $>25$  нг/мл). По данным литературы, это может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [2, 10]. С учетом иммуногистохимического заключения (инвазивный рак неспецифического типа III степени злокачественности с наличием раковых эмболов в просветах сосудов) и степени распространенности заболевания в заключительном эпикризе данной пациентки указано: прогноз неблагоприятный. Однако единичные наблюдения не позволяют сделать однозначные выводы по данным ГП25, полученным в нашем исследовании, как по прогностическому фактору.

У 2 пациенток с РМЖ и АС диагностирован ФДЖ. Эти пациентки по клиническим и гистологическим признакам также имели неблагоприятный прогноз развития заболевания. Анемия у них была с теми же морфологическими особенностями, что и ЖДА. Примерно такие же показатели отмечались и при исследовании метаболизма железа. Отличие состояло в высоких концентрациях ГП25, СРБ, которые значительно превышали референсные значения, а показатели ФР были в пределах верхней границы нормы. Уровни ИЛ-6 существенно не отличались от показателей контрольной группы, это свидетельствует о том, что причиной гиперэкспрессии белка ГП25 в этом случае могут быть другие источники. Прямая проба Кумбса была отрицательной у всех пациенток, как с АС, так и без него. Анализ показателей свободного HGB во всех группах не выявил значительных отклонений от его нормальных колебаний в контрольной группе ( $0,09-0,4$  г/л). При этом он был существенно ниже во 2-й группе – с АС, чем у больных без АС; преобладали показатели ближе к нижней границе нормы.

**Таблица 1.** Основные показатели красной крови у больных раком молочной железы (РМЖ) до проведения адьювантной химиотерапии и в контрольной группе,  $X \pm m$

**Table 1.** Main indicators of red blood in breast cancer (BC) patients before adjuvant chemotherapy and in control group,  $X \pm m$

Группа Group	RBC, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/l$	HGB, г/л HGB, g/l	HCT, %	MCV, фл MCV, fl	MCH, пг MCH, pg	RET-HE, пг RET-HE, pg
Контрольная ( $n = 29$ ) Control ( $n = 29$ )	$4,6 \pm 0,06$	$139 \pm 2,2$	$39,6 \pm 1,8$	$85,6 \pm 1,6$	$30,2 \pm 2,1$	$30,9 \pm 1,7$
1-я группа (РМЖ без АС) ( $n = 12$ ) Group 1 (BC without AS) ( $n = 12$ )	$4,5 \pm 0,09$	$134 \pm 2,2$	$38,8 \pm 0,6$	$86,3 \pm 0,9$	$29,8 \pm 0,3$	$32,3 \pm 0,4$
2-я группа (РМЖ с АС) ( $n = 5$ ) Group 2 (BC with AS) ( $n = 5$ )	$4,0 \pm 0,2$	$103 \pm 0,4^*$	$32,6 \pm 0,7^*$	$72,3 \pm 2,2^*$	$26,1 \pm 1,5^*$	$26,6 \pm 2,1^*$

\*Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

\*Differences in indicators compared with the control group are statistically significant.

**Примечание.** АС – анемический синдром; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RET-HE – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците.

Note. AS – anemic syndrome; RBC – erythrocytes; HGB – hemoglobin; HCT – hematocrit; MCV – mean erythrocytes volume; MCH – mean cell of hemoglobin in the erythrocyte; RET-HE – average hemoglobin content in the reticulocyte.

**Таблица 2.** Основные показатели ферритина, гепсидина, С-реактивного белка, интерлейкина 6 и эритропоэтина у больных раком молочной железы (РМЖ) до проведения адъювантной химиотерапии и в контрольной группе

Table 2. The main indicators of ferritin, hepcidin, C-reactive protein interleukin 6 and erythropoietin in breast cancer (BC) patients before adjuvant chemotherapy and in control group

Группа Group	ФР, нг/мл FR, ng/ml	ГП25, нг/мл GP25, ng/ml	СРБ, мг/л CRP, mg/l	ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	ЭПО, мЕ/мл EPO, IU/ml
Контрольная (n = 29), X ± m Control (n = 29), X ± m	57,9 ± 8,7	4,3 ± 0,7	2,9 ± 2,1	1,5 ± 0,3	15,4 ± 2,7
1-я группа (РМЖ без АС) (n = 12), X ± m (min–max) Group 1 (BC without AS) (n = 12), X ± m (min–max)	45 ± 6,5 (25,9–71,3)	16,6 ± 4,4* (2,7–>25)	1,5 ± 0,4 (0,6–4,3)	4,6 ± 2,1 (<1,5–11,3)	7,7 ± 1,4 (3,5–16,9)
2-я группа (РМЖ с АС) (n = 5), X ± m (min–max) Group 2 (BC with AS) (n = 5), X ± m (min–max)	87 ± 59,0 (13,4–171)	11,6 ± 4,9 (0,09–>25)	5,7 ± 3,2 (0,5–68,5)	3,6 ± 1,1 (<1,5–6,4)	28,8 ± 10,7 (7,5–62,9)

\*Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

\*Differences in indicators compared with the control group are statistically significant.

**Примечание.** АС – анемический синдром; ФР – ферритин; ГП25 – гепсидин 25; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ЭПО – эритропоэтин.

Note. AS – anemic syndrome; FR – ferritin; GP25 – hepcidin 25; CRP – C-reactive protein; IL-6 – interleukin 6; EPO – erythropoietin.

Анализ клинических данных показал, что пациентки с анемией имели жалобы на повышенную утомляемость, значительную слабость, головокружение, одышку и боли в икроножных мышцах. При этом более выраженные симптомы отмечались у пациенток со II степенью тяжести АС.

Некоторое время в качестве универсальных гуморальных регуляторов метаболизма железа рассматривались сывороточный ФР, трансферрин, растворимые рецепторы трансферрина. Однако в последние годы пришли к заключению, что универсальным регулятором метаболизма железа является ГП25 [13, 14].

Гепсидин – железорегулирующий острофазный белок – обладает ярко выраженными антибактериальными свойствами: он способен разрушать бактериальные мембраны, создавая неблагоприятное микроокружение для микробов, попавших в кровотоки. ГП25, индуцируя накопление железа макрофагами, лишает микроорганизмы необходимого компонента для продукции супероксиддисмутазы, которая, в свою очередь, защищает их от кислородных радикалов хозяина. Этот антимикробный пептид синтезируется в печени [7, 8]. Однако роль ГП25 значительно многообразнее, чем антибактериальная защита. Связь между ГП25 и метаболизмом железа была впервые показана С. Pigeon и соавт., которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез ГП25 гепатоцитами [7]. Вырабатываемый в избытке, он вызывает снижение абсорбции железа энтероцитами. Данные процессы происходят в норме. Однако у онкологических больных прослеживается другая ситуация. Источником ГП25 и гиперэкспрессии цитокинов могут быть сами опухолевые клетки. Высокая концентрация этого белка и дисбаланс цитокинов могут быть причиной развития АС с ФДЖ у онкологических больных. Показано, что у людей с гепсидинпродуциру-

ющими аденомами развивается железодефицитное состояние, резистентное к терапии препаратами железа [14].

Учитывая взаимодействие между интерлейкином и ГП25, можно предположить следующую схему: уровень ИЛ-6, как основного провоспалительного агента, резко увеличивается при воспалении, что способствует выработке гепатоцитами ГП25, который блокирует выход железа из макрофагов и его абсорбцию в кишечнике, что приводит к анемии [7, 8, 10, 15]. Обратная реакция возникает при выраженной гипоксии при классической ЖДА. В этих условиях наблюдается уменьшение экспрессии гена ГП25, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника. При гипоксии происходит повышение уровня HIF-1α (индуцируемый гипоксией фактор 1α), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включаясь в метаболизм железа. Параллельно происходит увеличение уровня ЭПО и эритропоэтической активности, что ведет к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию железа для синтеза HGB. Такая ситуация прослеживается у больных с ЖДА без онкопатологии. Есть данные, что ЭПО может воздействовать и на секрецию белка ГП25 (через неизвестные пути), снижая его концентрацию [16].

Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени тяжести АС – характерная особенность анемии онкологических больных. Для оценки адекватности гормонального ответа на степень тяжести анемии у больных РМЖ определяли концентрацию эндогенного ЭПО. Анализ показателей продукции ЭПО выявил его адекватный уровень только у 1 пациентки с РМЖ и ЖДА. У остальных пациенток, как с ЖДА, так и с ФДЖ, концентрация ЭПО

не была оптимальной относительно степени тяжести АС при диапазоне от 7,5 до 32,9 мЕ/мл.

Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение ЭПО в плазме крови. Существуют разные мнения по поводу необходимости определения эндогенного ЭПО при назначении гЕРО. В этом вопросе мы не согласны с рядом авторов [17], которые считают, что это делать необязательно. Наши исследования, проведенные ранее на большом клиническом материале [15], свидетельствуют об обратном: только 70–78 % онкологических больных с АС 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 гЕРО? Вопрос дискуссионный. Тем более что это дорогостоящий метод лечения и имеет ряд противопоказаний.

Анемия онкологических больных по-прежнему является трудно поддающимся лечению типом анемии. Это результат сложного патомеханизма этого заболевания и способности основного заболевания к многофакторной патологической модуляции процесса эритропоэза. Неправильное терапевтическое лечение анемии может быть результатом диагностических ошибок, неправильного лечения основного заболевания и недооценки пользы от приема препаратов гемопоэтических факторов. Следует подчеркнуть, что нельзя начинать лечение анемии без предварительной оценки метаболизма железа и гематологического анализа крови, который объективно отражает состояние эритропоэза в костном мозге. Основная цель лечения рака – излечение болезни. При этом большое внимание в настоящее время уделяется целям лечения, имеющим отношение к улучшению выживаемости, включая продление жизни, облегчение симптомов и улучшение или сохранение качества жизни в течение и после лечения рака. В частности, это касается коррекции АС у больных со злокачественными новообразованиями. Основные цели лечения анемии – уменьшение или устранение ее симптомов, особенно усталости, и улучшение качества жизни с помощью минимально инвазивного лечения, которое устраняет основные причины заболевания и является безопасным. Из-за высокой распространенности анемии, вызванной химиотерапией, и ее влияния на качество жизни даже легкую степень анемии следует выявлять и оценивать до начала лечения.

Когда диагноз АС установлен, ключевым вопросом становится определение типа дефицита железа: является ли он абсолютным (истинным) или функциональным? Принципиальная разница между ними состоит в том, что в случае абсолютного дефицита железа (ЖДА) назначение препаратов железа приводит к активации эритропоэза. В периферической

крови значительно увеличивается число ретикулоцитов, их объем и RET-HE восстанавливаются до нормы, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии. При этом скорость восстановления эритропоэза может быть очень низкой, так как ЖДА у онкологических больных очень часто сочетается с недостаточной секрецией ЭПО. Поэтому для достижения эффективности лечения ЖДА необходим комплексный подход: для восстановления метаболизма железа – препараты железа, для усиления скорости образования эритроцитов – применение гЕРО. Такая же схема лечения оправдана и для АС с ФДЖ, поскольку есть данные, что гематогормон ЭПО может воздействовать и на секрецию белка ГП25 (через неизвестные пути), снижая его концентрацию. При сочетании неадекватно низкой продукции ЭПО с ФДЖ у онкологических больных с АС введение гЕРО может привести к разблокировке железа в макрофагах и, как следствие, активации эритропоэза в костном мозге [3, 15, 16].

Гормон ЭПО необходим для выживания, пролиферации и дифференциации эритроцитарных предшественников [18]. Однако у онкологов есть опасения относительно назначения гЕРО. И это оправданно, так как риски сокращения выживаемости и прогрессирования опухоли не исключены. В некоторых публикациях предполагалась потенциальная роль рецептора ЭПО (ЕpoR) на опухолевых клетках в прогрессировании опухоли [19–21]. Однако в более поздних работах при использовании специфических антител к этому рецептору доказательств влияния гЕРО на выживаемость не продемонстрировано [3]. Хотя нет абсолютных клинических доказательств того, что введение агентов, стимулирующих эритропоэз, способствует росту опухоли и смертности, на практике для коррекции АС гЕРО широко применяются. Методические рекомендации ограничиваются лишь тем, что гЕРО не следует использовать у пациентов с активным злокачественным заболеванием, не получающих химио- или лучевую терапию. гЕРО следует отменить после завершения курса химиотерапии, целевой уровень HGB должен составлять 12 г/дл и не выше. Следует избегать повышения уровня HGB >2 г/дл за 4-недельный период. Что касается HGB <100–105 г/л, то этот порог используется при назначении гЕРО [3].

Как отмечено выше, есть данные, что ЭПО может воздействовать и на секрецию белка ГП25 через неизвестные пути, снижая его концентрацию. При этом оправдано внутривенное введение препаратов железа при назначении гЕРО, так как при усилении скорости эритропоэза может развиваться абсолютный дефицит железа. Дефицит витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты является относительно редкой причиной анемии у онкологических больных. Однако в некоторых случаях

на фоне введения гЕРО может возникнуть дефицит этих витаминов. Важным лабораторным критерием в этом случае является показатель RET-HE [22]. При дефиците железа он резко снижается (<27 пг), при недостатке витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты отмечено значительное повышение этого показателя по сравнению с верхней границей нормы (>38 пг). Снижение ФР и концентрации витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты в сыворотке крови подтвердит этот факт. RET-HE является и самым информативным показателем эффективности проводимой терапии АС [15, 22]. Значительное увеличение числа ретикулоцитов и RET-HE служит достоверным показателем хорошей ответной реакции на лечение препаратами железа, гЕРО, витаминов В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. А индекс RPI отражает скорость эритропоэза. Следует подчеркнуть, что назначение препаратов железа не всегда оправдано при снижении только одного из показателей (железа или ФР), так как они не всегда информативны. Необходим комплексный подход для оценки метаболизма железа, включая количественные и качественные показатели эритропоэза периферической крови.

При этом верхний предел концентрации ФР, при котором следует назначать препараты железа у онкологических больных с ФДЖ, вызывает разногласия. С целью уточнения показаний к назначению препаратов железа проводится дифференциальная диагностика АС. Считают, что при ФДЖ дефицит железа следует определять по уровню ФР <100 нг/мл, низкому RET-HE <28 пг и количеству гипохромных эритроцитов более 5 % (норма до 1,5 %). При этом ряд авторов считают, что верхний предел концентрации ФР, при котором следует назначать препараты железа, может составлять 800 нг/мл [3]. Но следует понимать, что условием принятия такого ориентира для назначения препаратов железа в обязательном порядке должно быть наличие железodefицитного эритро-

поэза. Это объективно может отражаться в показателях клинического анализа крови. Низкие показатели содержания HGB в эритроцитах (<27 пг) и RET-HE (<28 пг) наряду с нормальными или высокими значениями ФР будут свидетельствовать об этом.

### Заключение

У больных РМЖ еще до проведения адъювантной химиотерапии выявлено нарушение метаболизма железа. У 29,4 % из них диагностирован АС с железodefицитным эритропроэзом. У большинства из них АС сопровождался дефицитом эндогенного ЭПО. Чаще встречалась ЖДА, у отдельных пациенток установили ФДЖ. В отличие от пациенток с ЖДА, у пациенток с ФДЖ отмечались значительные концентрации ГП25, СРБ, а показатели ИЛ-6 и ФР были в пределах верхней границы нормы. Следует отметить, что гиперэкспрессия ГП25 была выявлена не только у больных РМЖ с ФДЖ, но и у больных без лабораторных признаков анемии, что не исключало латентной стадии АС.

Для достижения эффективности лечения АС необходим комплексный и персонализированный подход. Для восстановления метаболизма железа назначают препараты железа, для усиления скорости образования эритроцитов в процессе химиотерапии применяют гЕРО. Такая же схема лечения оправдана и для коррекции АС с ФДЖ. Однако стратегию будущего лечения ФДЖ связывают с применением антагонистов ГП25 с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, а также гормонов или цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при АС с нарушением метаболизма железа. Полученные данные по исследованию ГП25 в комплексе с ИЛ-6, СРБ у больных РМЖ при формировании ФДЖ представляют научный интерес и показывают необходимость дальнейшего изучения для уточнения их роли в прогнозе клинического течения РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Madeddu C., Neri M., Sanna E. et al. Experimental Drugs for Chemotherapy- and Cancer-Related Anemia. *J Exp Pharmacol* 2021;13:593–611. DOI: 0.2147/JEP.S262349.
2. Pinnix Z.K., Miller L.D., Wang W. et al. Ferritin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci Transl Med* 2010;2(43):43ra56. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001127.
3. 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.
4. Pourali L., Taghizadeh A., Akhondi M.R. et al. Frequency of Chemotherapy Induced Anemia in Breast Cancer Patients. *Int J Cancer Manag* 2017;10(1):e4672. DOI: 10.17795/ijcp-4672.
5. Anker S.D., Comin Collet J., Filippatos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
6. Горожанская Э.Г., Зубрихина Г.Н., Свиридова С.П. Свободнорадикальное окисление и основные механизмы антиоксидантной защиты в норме и при злокачественной патологии. Учебное пособие для врачей. М.: ГОУ МГ ФСО, 2010. 45 с. [Gorozhanskaya E.G., Zubrikhina G.N., Sviridova S.P. Free radical oxidation and the main mechanisms of antioxidant protection in normal and malignant pathology. Training manual for doctors. Moscow: GOU MG FSO, 2010. 45 p. (In Russ.)].

7. Pigeon C., Igin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antibacterial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276(11):7811–9. DOI: 10.1074/jbc.M008923200.
8. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):671–81. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
9. Lu Y., Cheng X., Li R. et al. The Expression and Clinical Significance of Ferroportin and Hepcidin in Breast Cancer Patients. *J Kuwait Med Assoc* 2016;48(4):323–7.
10. Ciniselli C.M., De Bortoli M., Taverna E. et al. Plasma hepcidin in early-stage breast cancer patients: no relationship with interleukin-6, erythropoietin and erythroferone. *Expert Rev Proteomics* 2015;12(6):695–701. DOI: 10.1586/14789450.2015.1099436.
11. Tesfay L., Clausen K.A., Kim J.W. et al. Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res* 2015;75(11):2254–63. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2465.
12. 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.
13. Durigovaa A., Lamy P.J., Thezenas S. et al. Anemia and iron biomarkers in patients with early breast cancer. Diagnostic value of hepcidin and soluble transferrin receptor quantification. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(9):1833–41. DOI: 10.1515/ccm-2013-0031.
14. Chung A., Leo K., Wong G. et al. Giant hepatocellular adenoma presenting with chronic iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2160–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00607.x.
15. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Новая концепция диагностики анемии с нарушением метаболизма железа. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина* 2015;26(4–1):77–85. [Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. A new concept for diagnosing anemia with impaired iron metabolism. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina* = *Journal of N.N. Blokhin Russian Oncology Center* 2015;26(4–1):77–85. (In Russ.)].
16. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M. et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica* 2010;95(3):505–8. DOI: 10.3324/haematol.2009.013136.
17. Рукавицин О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Онкогематология* 2012;5(4):296–304. [Rukavicin O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2012;5(4):296–304. (In Russ.)].
18. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(1):1–13.
19. Henke M., Mattern D., Pepe M. et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *Clin Oncol* 2006;24(29):4708–13.
20. Drücke T.B., Massy Z.A. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):907–8. DOI: 10.1681/ASN.2019030266.
21. Miao S., Wang S.M., Cheng X. et al. Erythropoietin promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma through hypoxia induced translocation of its specific receptor. *Cancer Cell Int* 2017;17:119. DOI: 10.1186/s12935-017-0494-7.
22. Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Hematol* 2006;28(5):303–8. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x.

#### Вклад авторов

В.Н. Блиндарь: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных и публикаций по теме статьи, написание текста статьи; Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, А.В. Снеговой, Н.В. Любимова: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуально-содержания;

М.М. Добровольская: сбор данных для анализа, выполнение исследовательских работ, формирование базы данных и таблиц;

М.Н. Хагажеева: статистический анализ данных исследования, описание материалов и методов исследования;

Д.А. Рябчиков: разработка концепции и дизайна исследования;

Н.Е. Кушлинский: анализ текста статьи и литературы с внесением ценного интеллектуального содержания;

И.Б. Кононенко: клинический анализ полученного материала.

#### Authors' contribution

V.N. Blindar: development of research design, analysis of the data obtained and publications on the topic of the article, writing the text of the article; G.N. Zubrikhina, T.V. Davydova, A.V. Snegovoy, N.V. Lyubimova: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;

M.M. Dobrovolskaya: collecting data for analysis, performing research work, forming a database and tables;

M.N. Khagazheeva: statistical analysis of research data, description of research materials and methods;

D.A. Ryabchikov: development of the concept and design of the study;

N.E. Kushlinsky: analysis of the article and literature with the introduction of valuable intellectual content;

I.B. Kononenko: clinical analysis of the material received.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

Г.Н. Зубрихина / G.N. Zubrikhina: <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>

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

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

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

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

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

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>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study had no sponsor support.

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

Статья поступила: 10.11.2021. Принята к публикации: 14.02.2022.  
Article submitted: 10.11.2021. Accepted for publication: 14.02.2022.