

ГЕМАТОЛОГИЯ

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Блиндарь В.Н.¹, Зубрихина Г.Н.¹, Давыдова Т.В.¹, Добровольская М.М.¹, Хагажеева М.Н.¹, Снеговой А.В.², Любимова Н.В.¹, Кушлинский Н.Е.¹, Рябчиков Д.А.¹.

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И АДЕКВАТНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115552, Москва, Россия;

²ФГБОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова» Минздрава РФ, 127206, Москва, Россия

Ранняя и адекватная коррекция анемического синдрома (АС) у онкологических больных может предупредить ухудшение качества жизни и рассматриваться как резерв для повышения эффективности лечения рака молочной железы (РМЖ). Цель исследования – оценка статуса железа с помощью современных методов феррокинетики у пациенток РМЖ на фоне адъювантной химиотерапии для ранней диагностики и адекватного лечения АС.

В исследование включили 21 пациентку РМЖ, с относительно благоприятным прогнозом, с люминальным типом А и В (Her 2/неи положительный или отрицательный), трижды негативным типом. Обследование проведено в послеоперационном периоде, на фоне адъювантной химиотерапии. Изучали основные метаболиты феррокинетики: гепсидин 25 (ГП25); ферритин (ФР); растворимые рецепторы трансферрина (рРТФ); трансферин (ТРФ); железо (Fe); эритропоэтин (ЭПО); показатели СРБ и ИЛ-6. Проводилась коррекция АС (феринжект, эпотин-альфа, В₁₂). У 10 (47,6%) пациенток с РМЖ выявлен АС. У большинства из них диагностирована ЖДА с микроцитарными, гипохромными характеристиками эритроцитов, низкой концентрацией ФР, Fe, ГП25, ИЛ-6, СРБ и высоким уровнем ТРФ и рРТФ. У отдельных пациенток установлен функциональный дефицит железа (ФДЖ). В отличие от пациенток с ЖДА, у них отмечались высокая концентрация ФР, СРБ и значительная продукция ГП25, ИЛ-6. Уровень ЭПО не был оптимальным для большинства пациенток с АС. В единичных случаях, на фоне лечения рекомбинантными эритропоэтинами, выявили дефицит витамина В₁₂ (цианокобаламина).

Рациональное использование препаратов железа, витаминов, рекомбинантных форм ЭПО позволило восстановить метаболизм Fe, стабилизировать уровень гемоглобина, а также улучшить состояние большинства больных РМЖ на фоне адъювантной химиотерапии. Полученные данные по ИЛ-6, ГП25, СРБ свидетельствуют о некоторой взаимосвязи их в развитии анемии с ФДЖ у больных РМЖ и, необходимости дальнейшего изучения особенностей метаболизма железа онкологических больных.

Ключевые слова: метаболизм железа; рак молочной железы; гепсидин 25; интерлейкин-6; С-реактивный белок; ферритин; эритропоэтин; ретикулоциты.

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Добровольская М.М., Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Рябчиков Д.А. Оценка нарушений метаболизма железа и адекватности лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне химиотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67 (4): 213-218. DOI:https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-213-218

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Поступила 12.01.2022

Принята к печати 25.01.2022

Опубликовано 17.04.2022

Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Dobrovolskaya M.M., Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Lyubimova N.V., Kushlinskii N.E., Ryabchikov D.A.

ASSESSMENT OF IRON METABOLISM DISORDERS AND ADEQUATE TREATMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH BREAST CANCER ON THE BACKGROUND OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY

¹FGBU National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin "Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Russian Federation;

²FGBOU "Moscow State University of Medicine and Dentistry A.E. Evdokimov" Ministry of Health of the Russian Federation, 127206, Moscow, Russian Federation

Early and adequate correction of the anemic syndrome (AS) of cancer patients can prevent deterioration in the quality of life and be considered as a reserve for increasing the effectiveness of treatment for breast cancer (BC). The aim of the study was to assess the status of iron using modern methods of ferrokinetics in breast cancer patients on the background of adjuvant chemotherapy for early diagnosis and adequate treatment of AS.

The object of the study included 21 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, against the background of adjuvant chemotherapy. The main metabolites of ferrokinetics were studied: hepcidin 25 (GP25); ferritin (FR); soluble transferrin receptors (rTRP); transferrin (TRF); iron (Fe); erythropoietin (EPO); CRP and IL-6 indicators. AC correction was performed (ferinject, eprotin-alpha, B₁₂). 10 (47.6%) patients with breast cancer had AS. Most of them were diagnosed with IDA with microcytic, hypochromic characteristics of erythrocytes, low concentration of FR, Fe, GP25, IL-6, CRP, and high levels of TRP and rTRP. Functional iron deficiency (FDF) was established in some patients. In contrast to patients with IDA, they had a high concentration of FR, CRP and significant production of GP25, IL-6. The EPO level was not optimal for the majority of patients with AS. In isolated cases, during treatment with recombinant erythropoietins, a deficiency of vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) was revealed. The rational use of iron preparations, vitamins, and recombinant forms of EPO made it possible to restore Fe metabolism, stabilize the hemoglobin level, and also improve the condition of most breast cancer patients. The obtained data on IL-6, GP25, CRP indicate a certain relationship between them in the development of anemia with VDF in breast cancer patients and the need for further study of the characteristics of iron metabolism in cancer patients.

Key words: iron metabolism; breast cancer; hepcidin 25; interleukin-6; C-reactive protein; ferritin; erythropoietin; reticulocytes.

For citation: Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V., Dobrovolskaya M.M., Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Lyubimova N.V., Kushlinskii N.E., Ryabchikov D.A. Assessment of iron metabolism disorders and adequate treatment of anemic syndrome in patients with breast cancer on the background of adjuvant chemotherapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (4): 213-218 (in Russ.). DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-4-213-218

For correspondence: Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, scientific consultant; e-mail: bld51@list.ru

Information about authors:

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;
Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>;
Davydova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>;
Dobrovolskaya M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>;
Khagazheeva M.N., <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>;
Snegovoy A.V., <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>;
Lyubimova N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>;
Kushlinskii N.E., <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>;
Ryabchikov D.A., <https://orcid.org/0000-0003-2670-236>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interest.

Received 12.01.2022

Accepted 25.01.2022

Published 17.04.2022

Известно, что анемический синдром (АС) является частым осложнением противоопухолевого лечения у онкологических больных. Цитостатики нарушают деление не только опухолевых клеток, но и вызывают миелосупрессию, в том числе эритропоэза. В то же время АС наряду с размером опухоли, негативным рецепторным статусом является значимым прогностическим фактором прогноза общей выживаемости [1, 2]. Ранняя и адекватная коррекция АС может предупредить ухудшение качества жизни больных, в том числе может рассматриваться как резерв для повышения эффективности лечения РМЖ. В исследованиях качества жизни при анемии доказано прямое влияние снижения уровня гемоглобина на утомляемость и остальные параметры качества жизни; нормализация уровня гемоглобина сопровождается достоверным улучшением субъективного состояния больных [1,2].

Цель работы – оценить статус метаболизма железа с помощью современных методов феррокинетики у пациенток РМЖ на фоне адъювантной химиотерапии для ранней диагностики и оценки адекватного лечения АС.

Материал и методы. В группу исследования включили 21 пациентку с РМЖ от 31 до 72 лет, с относительно благоприятным прогнозом. Средний возраст составил (53±2,8) лет, медиана (Me) – 55 лет. I стадия выявлена у 2 больных., II – у 14, III – у 4, IV – у 1 больной. Контрольная группа представлена 30 практически здоровыми женщинами соответствующего возраста. Всего проведено 156 исследований.

Пациенты получали лечение (адъювантная химиотерапия) по программе 4-х курсов АС: доксорубин 60 мг/м² и циклофосфан 600 мг/м² +/- 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² +/- карбоплатин AUC1,5, либо 4 курса доцетаксел 75 мг/м². Включены в исследование пациенты с люминальным типом А и В (Her 2/neu положительный или отрицательный), трижды негативным типом. Исследование периферической крови проводилось после хирургического лечения и каждого курса химиотерапии (КХТ). Коррекция АС выполнялась 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 неделю, либо внутривенно капельно 7 мг/кг, однократная доза – не более 500 мг железа, минимальное время введения – 3,5 ч; эритропоэтин-стимулирующие препараты – эпоэтин альфа 150 МЕ/кг 3 раза в неделю, подкожно 12 000 МЕ; витамин В₁₂ (цианокобаламин) 0,5 мг/мл – 1,0 мл подкожно через день;

Расширенный клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе фирмы «Systex» (Япония), в том числе исследовали среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE). Рассчитывали ретикулоцитарный индекс (RPI reticulocyte production index) 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 ЭПО с использованием наборов фирмы «Biomérica» (США), ГП25 с наборами «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии выполняли прямую пробу Кумбса, на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного гемоглобина в плазме крови было проведено гемиглобинцианидным методом. Результаты оценивали на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия). Подсчитывали лейкоцитарную формулу и 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 Fe проводилось колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen.2». Уровни ФР, ТРФ и рРТФ были получены иммунотурбидиметрическими методами с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Ferritin Gen 4», «Tina-quant Transferrin ver.2» и «Tina-quant Soluble Transferrin Receptor», соответственно. Определение ИЛ-6 проводили в сыворотке крови при использовании тест-системы «Elecys 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 проводили 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 Хельсинской Декларации, разработанной Всемирной Медицинской Ассоциацией [3].

Результаты и обсуждение. При анализе параметров клинического анализа крови больные на фоне 6-ти курсов химиотерапии были разделены на 2 группы: 1-я группа с нормальными показателями гемограммы ($n = 11$; 52,4%), 2-я группа с АС ($n = 10$; 47,6 %). Ме концентрации гемоглобина (HGB) в 1-й группе составила 13,5 г/дл при диапазоне 12,2 – 14,9 г/дл. В литературных данных показано, что абсолютный дефицит Fe устанавливается при снижении концентрации ФР менее 30 нг/мл, несмотря на отсутствие лабораторных признаков показателей железодефицитного эритропоэза [2]. Так, у пациенток без АС перед 1-м курсом ХТ было выявлено снижение показателей ФР менее 30 нг/мл у 4 человек (19%), которое сопровождалось значительной экспрессией белка ГП25 (более 25 нг/мл), что не исключало развитие начальной или латентной стадии АС (ЛДЖ). Остальные параметры, характеризующие метаболизм Fe, существенно не отличались от референсных значений нормы. Известно, что метаболизм Fe у онкологических больных часто нарушается из-за высвобождения провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 и активации белка ГП25, основного регулятора метаболизма Fe. Повышенный уровень ГП25 приводит к недостаточному поступлению железа и функциональному дефициту Fe из-за интернализации ферропортина, наиболее

важного трансмембранного канала для экспорта железа из энтероцитов и макрофагов в кровотоки [4]. Следует подчеркнуть, что у пациенток с ЛДЖ высокие уровни ГП25 не сопровождалась значительной продукцией ИЛ-6, а это значит, что причиной гиперэкспрессии этого белка, в данном случае, могут быть другие источники. Важно отметить, что пациентки с ЛДЖ перешли в статус 2-й группы с АС уже со II-го курса ХТ – 1 пациентка, с III-го – 2 пациентки и с VI-го курса ХТ – 1 пациентка.

Анемия встречалась, как у пациенток с III-IV-й, II-й, так и с I-й стадией заболевания в равной степени. Больные с анемическим синдромом имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов крови, а именно микроцитоз (MCV=76,3±8,2 фл) и гипохромия (MCH=25,4±0,6 пг). Количество гипохромных эритроцитов (НУРО=17,6±1,5 %) статистически значимо превышало норму (1,5±0,3 %) более чем в 10 раз и свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе ($p < 0,012$). Среднее содержание HGB в ретикулоците (RET-HE) также было снижено, в среднем эта величина составила (26,8±0,7 пг), что значительно ниже нормы. Уровень HGB колебался от 8,9 до 11,3 г/дл и в среднем по группе составил (10,4±0,9 г/дл), преобладали больные АС I и II степени тяжести. Из группы с АС у 6 человек выявлена ЖДА, которая характеризовалась классически: низкими показателями Fe; ФР; ГП25; ИЛ-6; СРБ; высокой концентрацией ТРФ; рРТФ, что свидетельствовало об абсолютном дефиците Fe. У 4-х пациенток с III-IV стадией заболевания РМЖ установили АС с функциональным дефицитом железа (ФДЖ). ФДЖ – это ситуация, когда, несмотря на достаточные запасы Fe, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом. По основным характеристикам эритропоэза ЖДА и ФДЖ существенно не отличались (рис. 1).

Однако, наряду с высокой концентрацией ФР, по всем острофазным белкам и ИЛ-6 выявлено различие.

Так ФР, ГП25, ИЛ-6, СРБ были статистически значимо ($p < 0,05$) выше у пациенток с ФДЖ по сравнению с ЖДА (рис. 2).

У большинства больных АС сопровождался недостаточной продукцией ЭПО. Регуляция эритропоэза – сложный процесс, в котором участвуют различные ростовые цитокины. Для окончательной дифференцировки эритроидных клеток необходим ЭПО. Уровень продукции новых эритроцитов в костном мозге соответствует уровню эндогенного ЭПО в плазме крови. У здоровых людей уровень ЭПО в плазме варьирует в пределах 4,3-32,9 мЕ/мл. При диагностике АС был выявлен адекватный его уровень (более 100 мЕ / мл) только у 2-х пациенток РМЖ с ЖДА. У остальных (8 человек) уровень ЭПО находился в пределах от 3,5 до 45,1 мЕ / мл (17,9 ± 6,9 мЕ / мл), *Me* – 6,7 мЕ / мл, т. е. был неадекватным степени тяжести АС у всех пациенток. Более низкую продукцию ЭПО отмечали у пациенток с ФДЖ (менее 4,3 мЕ/мл).

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

Пациентки с ЖДА были прослежены в динамике, в процессе лечения АС. Анализ полученных результатов показал восстановление основных метаболитов феррокинетики (см. таблицу). Отмечали постепенное повышение ФР, от очень низкой концентрации перед I КХТ до нормы или несколько выше, начиная со II КХТ и к VI КХТ достигла максимума. При этом высокий уровень

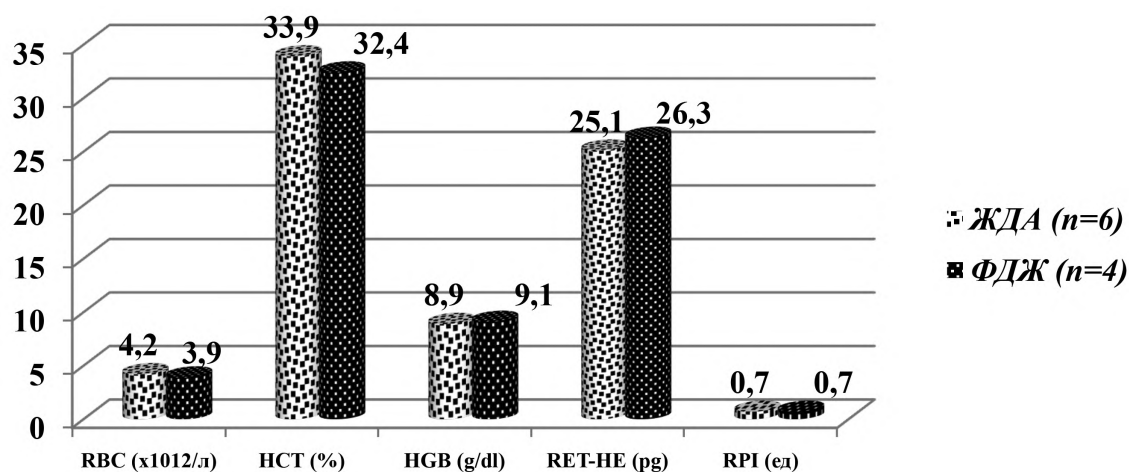


Рис. 1. Основные показатели красной крови у больных РМЖ с разными вариантами анемии.

RBC – эритроциты (x10¹²/л); HCT – гематокрит; HGB – гемоглобин; RET-HE – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците; RPI – индекс продукции ретикулоцитов.

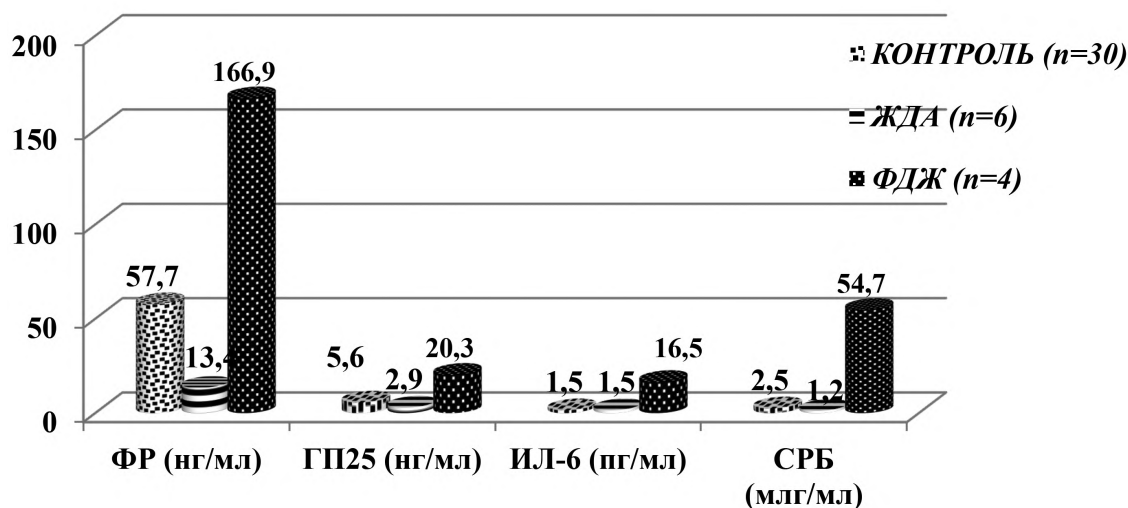


Рис. 2. Показатели концентрации ферритина, гепсидина 25, интерлейкина 6 и С-реактивного белка у больных РМЖ с разными вариантами анемии.

рРТФ перед I-м КХТ снизился до нормальных величин, начиная с IV-го и последующих КХТ.

Такая же закономерность прослеживалась при анализе показателя ТРФ. Он был высоким перед I-II КХТ и восстановился до референсных значений к VI-му курсу ХТ. При этом уровень HGB стабилизировался от очень низких показателей перед I-м КХТ и почти нормальному уровню к VI-му КХТ, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии АС (см. таблицу).

Следует подчеркнуть, что качество жизни пациентов значительно улучшилось в процессе лечения АС. Уменьшилась слабость, исчезли боли в икроножных мышцах, вероятнее всего из-за нормализации миоглобина, восстановился аппетит, нормализовался сон.

Анализ результатов лечения АС у отдельных пациенток с ФДЖ не выявил положительной динамики показателей красной крови на фоне лечения АС в процессе ХТ. Концентрация белка ГП25 у пациенток с ФДЖ оста-

валась высокой на всех КХТ. Можно предположить, что причиной развития ФДЖ может быть гиперпродукция ГП25. Но небольшое число наблюдений не позволяют сделать однозначные выводы.

Известно, что самыми информативными показателями оценки эффективности проводимой терапии АС являются средняя концентрация HGB в ретикулоците (RET-HE) и показатели индекса продукции RET (RPI), отражающие активность эритропоэза. Значительное увеличение числа ретикулоцитов и содержания в них HGB служит достоверным показателем хорошей ответной реакции на лечение препаратами железа, гЕРО, витамином В₁₂ и фолиевой кислоты.

Так, при динамическом наблюдении ряда пациенток с ЖДА, которые получали для коррекции АС феринжект, мы отметили постепенное повышение RET-HE, которое достигло нормальных величин к VI КХТ, что свидетельствовало об адекватной терапии ЖДА. Что касается RPI, то этот показатель восстанавливался медлен-

Показатели концентрации ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, трансферрина и гемоглобина у пациенток РМЖ (n=6) в процессе лечения ЖДА на фоне химиотерапии (X±m)

Курсы химиотерапии	ФР, нг/мл	рРТФ, мкг/мл	ТРФ, мг/дл	HGB, г/дл
Контроль (n=30)	57,7±3,1	3,2±0,06	246,3±9,4	13,4±0,4
I курс	13,4±0,6*	5,4±0,3*	309±7,2*	8,9±0,6*
II курс	47,3±1,5**	4,2±0,8	267,6±6,9**	9,7±0,3*
III курс	111,8±3,5**	4,3±0,09	252±10,1	10,7±0,2*
IV курс	188,1±6,7**	3,7±0,07	250±4,3	10,7±0,4*
V курс	257,3±5,6**	3,5±0,3	227,2±5,1**	10,9±0,4*
VI курс	156,7±8,9**	2,9±0,5	238,3±7,6	11,5±0,2**

Примечание: * – различия показателей по сравнению с показателями контроля статистически значимые; ** – различия показателей по сравнению с показателями контроля и перед I курсом статистически значимые.

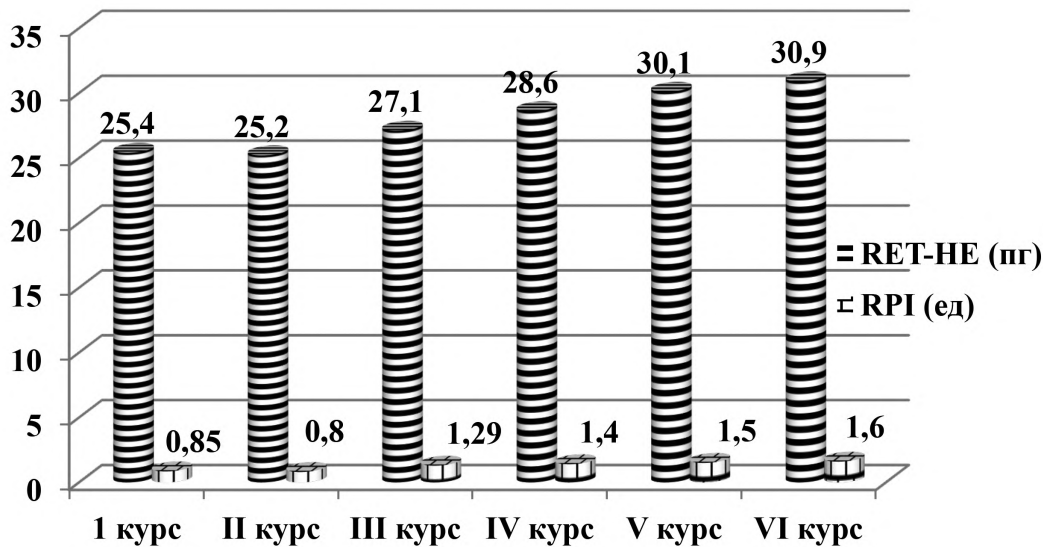


Рис. 3. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) и индекса продукции ретикулоцитов (RPI) у больной РМЖ в процессе лечения феринжектом (карбоксимальтозат). Здесь и на рис. 4,5: по оси абсцисс – курсы химиотерапии.

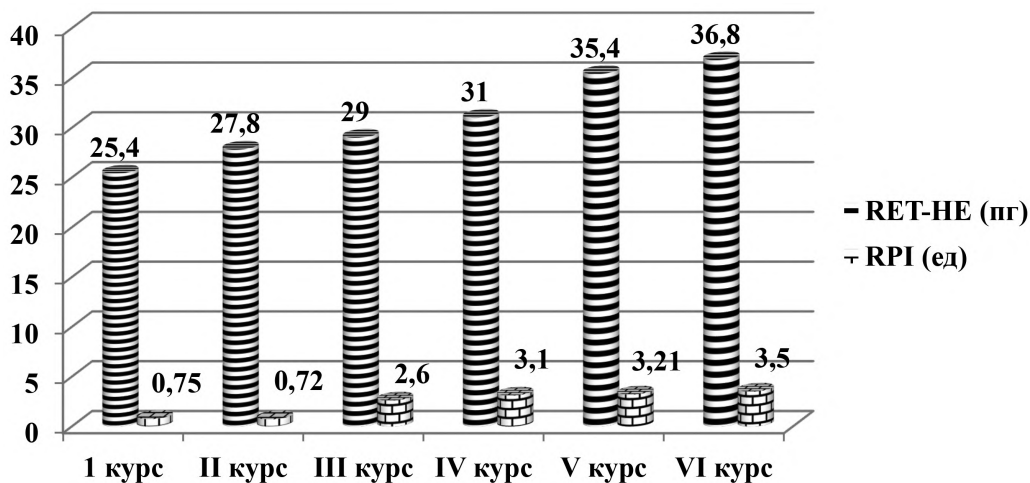


Рис. 4. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците, индекса продукции ретикулоцитов у больной РМЖ в процессе лечения ЖДА феринжектом в комбинации с эпоэтином альфа.

нее к VI КХТ, скорость восстановления ретикулоцитов достигла только нижней границы нормы (рис. 3).

В то же время части пациенток с ЖДА вводили феринжкт в комбинации с эпоэтином альфа. И как видно из рис. 4, наряду с ростом показателя RET-HE, показатель RPI, отражающий активность эритропоэза, вырос

значительно, почти в 4 раза, чем до введения эпоэтин альфа, что может являться достоверным признаком усиления скорости образования эритроцитов и подтверждением чувствительности к гЕРО.

Следует отметить, что анализ результатов лечения АС у отдельных пациенток с ФДЖ не выявил положи-

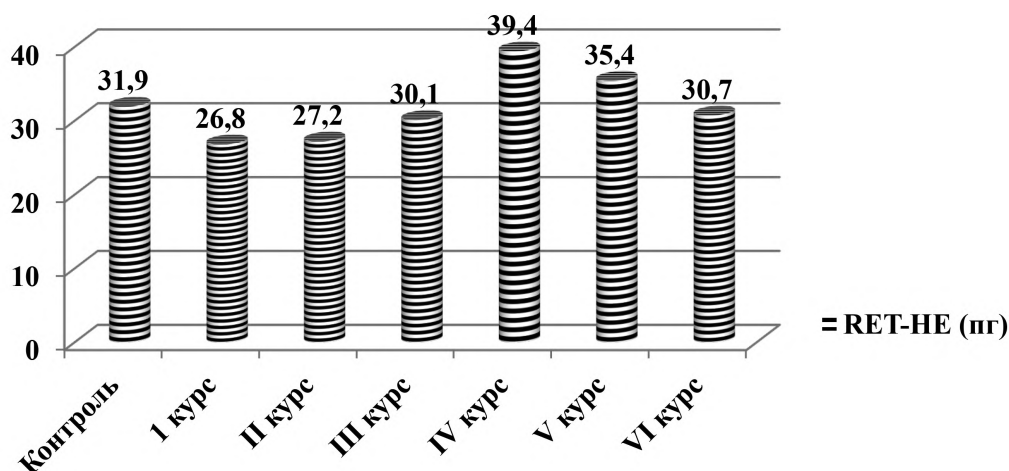


Рис. 5. Показатели среднего содержания гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) у больной РМЖ в процессе лечения дефицита витамина В₁₂.

тельной динамики показателей красной крови на фоне лечения АС в процессе ХТ. Концентрация белка ГП25 у пациенток с ФДЖ оставалась высокой на всех КХТ.

Следует подчеркнуть, что у отдельных пациенток, на фоне лечения гЕРО, высокой скорости эритропоэза и повышения потребности витаминов, развивался дефицит В₁₂, начиная с IV КХТ. Это сопровождалось появлением популяции макроцитарных, гиперхромных эритроцитов, ретикулоцитов с высоким содержанием RET-HE и низкой концентрацией этого витамина в сыворотке крови (менее 200 пг/мл). Представленная на рис.5 динамика показателя RET-HE у пациентки в процессе лечения витамином В₁₂ свидетельствует об адекватности проводимой терапии. Показатели RET-HE вернулись к нормальным величинам к VI КХТ.

Важно подчеркнуть, что у пациенток с ФЖД отмечались самые низкие показатели скорости эритропоэза (RPI менее 0,6 ед) на всех КХТ, несмотря на лечение гЕРО.

Заключение. Таким образом, АС выявлен почти у половины (47,6%) пациенток РМЖ на фоне адъювантной химиотерапии. У большинства пациенток АС сопровождался недостаточной продукцией ЭПО. Преобладала ЖДА, у единичных больных РМЖ диагностирован АС с функциональным нарушением железа, который, вероятнее всего, спровоцирован гиперэкспрессией белка ГП25. Следует отметить, что значительная концентрация белка ГП25 была выявлена и у больных РМЖ без лаборатор-

ных признаков АС, что не исключало латентной стадии АС. Рациональное использование препаратов Fe, витамина В₁₂, рекомбинантных форм ЭПО позволило восстановить метаболизм железа, стабилизировать уровень гемоглобина, а также улучшить состояние у большинства больных РМЖ, что может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения. Полученные данные по ИЛ-6, ГП25, СРБ свидетельствуют о некоторой взаимосвязи их в развитии АС у больных РМЖ и, необходимости дальнейшего изучения особенностей метаболизма железа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rodgers G.M., Becker P.S., Blinder M., Cella D., Chanan-Khan A, Cleeland C. et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012; 10(5): 628–53.
2. Apro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4): 96–110. DOI:10.1093/annonc/mdx758.
3. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310(20):2191–4. PMID 24141714, DOI:10.1001/jama.2013.281053.
4. Ganz T., Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annual Review of Medicine*. 2011; 62: 347–60.