

ХАГАЖЕЕВА МАДИНА НАЗИРОВНА

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТАКТИКИ
ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ
ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.О. Янушевич) и в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Снеговой Антон Владимирович

Официальные оппоненты:

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Гладков Олег Александрович, доктор медицинских наук, директор медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД».

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «19» декабря 2024 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24 и на сайте www.ronc.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....».....2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Анемия, ассоциированная со злокачественными новообразованиями (ЗНО) - распространенное и потенциально опасное осложнение, снижающее качество и продолжительность жизни онкологических пациентов. Профилактика, своевременная диагностика и эффективное лечение анемии статистически значимо связано с благоприятным клиническим исходом лечения пациентов, а также способствует лучшей переносимости противоопухолевой терапии.

Показатель распространенности анемии у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком чрезвычайно высок. Анемия обычно рассматривается как следствие противоопухолевой ХТ, хотя 39,3% пациентов раком молочной железы и колоректальным раком имеют анемию до начала противоопухолевого лечения. Кроме того, общая распространенность анемии через 6 месяцев после начала противоопухолевой терапии увеличивается до 67% [Busti F., 2018, Ludwig H., 2009]. Распространенность анемии при раке молочной железы и колоректальном раке варьирует от 30% до 90% в зависимости от пороговых значений гемоглобина, локализации опухолевого процесса, стадии заболевания, варианта полученного лечения, соматического статуса пациентов. Среди солидных ЗНО наибольшая распространенность анемии отмечена при раке легкого, ЗНО органов женской репродуктивной системы и ЗНО органов желудочно-кишечного тракта [Deng Yu., 2023, Xu H., 2016, Natalucci V., 2021]. При поздних стадиях ЗНО анемия встречается у 77% мужчин и 68% женщин, не получающих химиотерапию. Пожилой возраст также связан с более высокой частотой развития анемии на момент постановки диагноза ЗНО [Schwartz R. N., 2007].

Анемия при раке молочной железы и колоректальном раке представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний (АХЗ) [Weiss G., 2019]. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, в частности, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ответственного за относительную недостаточность эритропоэза, а также ряда белков острой фазы воспаления, например, С-реактивного белка (СРБ) [Madeddu C., 2018]. Экспериментально доказано, что ИЛ-6 - мощный ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и индуктор транскрипции ферритина, способствующий удержанию и хранению железа в пределах ретикуло-эндотелиальных клеток. ИЛ-6 подавляет экспрессию гена SLC4a1 в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина [Mascio A., 2005]. Кроме того, ИЛ-6 увеличивает экспрессию гепсидина - универсального регулятора

метаболизма железа, что приводит к снижению уровня железа в крови, и, как итог, к развитию патологических состояний, таких как АХЗ [Ganz T., 2011].

Анемия при раке молочной железы и колоректальном раке оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов: обнаружена статистически значимая связь между анемией и снижением работоспособности, прогрессирующим ухудшением когнитивных функций, развитием симптомов усталости, одышки, анорексии, нарушением концентрации внимания у онкологических пациентов, что может значительно снизить комплаентность к противоопухолевому лечению [Girelli D., 2017]. Более того, наличие анемии у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, при постановке диагноза является негативным прогностическим фактором, снижающим выживаемость и повышающим риски прогрессирования заболевания и общий риск смерти. Кроме того, анемия при раке молочной железы и колоректальном раке статистически значимо связана со снижением эффективности ХТ, лучевой терапии и химиолучевой терапии с последующим негативным влиянием на прогноз пациента. Связь между анемией при раке молочной железы и колоректальном раке, и сниженной эффективностью ХТ можно объяснить как результат развития хронического воспаления на фоне прогрессирующей неоплазии, которое, как известно, влияет на прогноз и вызывает АХЗ [Sharma P., 2022, Khorana A. A., 2008].

Высокая распространенность анемии при раке молочной железы и колоректальном раке, большое разнообразие факторов, лежащих в основе ее развития (в том числе и развитие хронического воспаления), значительное влияние на качество и продолжительность жизни делает важной проблему своевременного выявления АХЗ, проблему поиска прогностических маркеров возникновения анемии, а также подчеркивает необходимость решения вопроса о профилактике её развития. Поэтому, учитывая все вышеизложенное, вопросы точной и своевременной диагностики анемии при раке молочной железы и колоректальном раке являются актуальной проблемой, решение которой позволит улучшить качество жизни пациентов, увеличить выживаемость и эффективность противоопухолевой терапии у пациентов. Несмотря на высокую распространённость анемии при раке молочной железы и колоректальном раке и ее существенное клиническое влияние, на сегодняшний день не существует оптимального алгоритма её своевременной диагностики при данных заболеваниях.

Цель исследования

Целью данной диссертационной работы является разработка новых подходов ранней диагностики анемии с использованием дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для улучшения непосредственных и отдаленных результатов

лечения, качества жизни больных РМЖ и колоректальным раком, а также патогенетическая терапия анемического синдрома у онкологических больных.

Задачи исследования

1. Оценить возможности ранней диагностики анемии при раке молочной железы и колоректальном раке с использованием дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.
2. Провести дифференциальную диагностику анемического синдрома, определить взаимосвязь между изменением уровня интерлейкина-6, С-реактивного белка (СРБ), гепсидина-25, других маркеров обмена железа при функциональном или абсолютном дефиците железа.
3. Изучить взаимосвязь между уровнем провоспалительных медиаторов, маркеров обмена железа и эффективностью противоанемической терапии.
4. Изучить в группах с анемическим синдромом влияние на необходимость редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ, частоту гемотрансфузии между группами пациентов получивших противоанемическую терапию и без нее.
5. Оценить факторы риска развития тромбозов у больных раком молочной железы и колоректальным раком, получающих ХТ.
6. Оценить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получивших противоопухолевое лечение, в зависимости от наличия или отсутствия у них анемии и терапии для коррекции анемического синдрома и нутритивной недостаточности.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на проспективном и ретроспективном анализе пациентов получающих противоопухолевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 2017-2019 гг. В исследование включались больные колоректальным раком и раком молочной железы в возрасте от 18 до 80 лет, проходившие химиотерапевтическое лечение, вне зависимости от стадии заболевания, подписавшие письменное информированное добровольное согласие на участие, с наличием морфологического подтверждения диагноза и отсутствием серьезных сопутствующих патологий, кровопотерей при операции не более 200 мл. Из исследования исключались пациенты, которым по той или иной причине пришлось прервать прохождение курса ХТ, а также отказавшимся от дальнейшего участия, в возрасте старше 80 лет. Также критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО).

Оценка клинических исходов у пациентов, включенных в данное исследование, осуществлялась по следующим критериям:

- клинический: анамнез, общий осмотр, выявление клинически важных симптомов анемии, оценка качества жизни;
- лабораторный: определение более 30 показателей в общем анализе крови, биохимическом анализе крови и дополнительных лабораторных параметров оценки обмена железа и провоспалительных медиаторов;
- иммунологический: иммуноферментный анализ, иммунотурбидиметрический метод;
- лучевые: оценка эффективности терапии;
- статистический: использование ЭВМ для анализа и хранения полученных данных.

Использовали следующие методы лабораторной диагностики:

- Методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США) определяли содержание гепсидина-25 или гепсидина в плазме крови;
- Методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия) или с использованием автоматического анализатора Cobas c501 (Roche) определяли содержание интерлейкина-6 в плазме крови;
- На автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche) проводилось исследование биохимических показателей обмена железа в сыворотке крови;
- Колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen.2» определяли уровень железа;
- Иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Transferrin ver.2» использован для определения уровня трансферрина;
- Иммунотурбидиметрический метод с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем C-Reactive Protein Gen использован для определения уровня СРБ.

Статистический анализ проведён с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 26. Качественные критерии сравнивали с использованием теста хи-квадрат, непараметрические – с использованием теста Манна-Уитни. Выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, различия оценивали при помощи теста log rank. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию.

Научная новизна

Предусматриваемое диссертацией изучение наиболее значимых показателей крови у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком с анемическим синдромом, а также обоснование их применение на разных этапах лечения является актуальным научным и практическим направлением, соответствует современным требованиям медицинской науки. Впервые в Российской Федерации и в мире проведена комплексная научная работа по оценке анемии при раке молочной железы и колоректальном раке, с использованием дополнительных лабораторных показателей: уровней провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа. Впервые в Российской Федерации и в мире проведена оценка клинических исходов у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком в зависимости от уровня провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа. Впервые в Российской Федерации использованы современные методы феррокинетики и анализа показателей крови (около 30 параметров), полученного на гематологических анализаторах нового поколения, с целью оценки эффективности противоанемической терапии. Впервые в Российской Федерации представлен алгоритм ранней диагностики анемии, ассоциированной с раком молочной железы и колоректальным раком, с оценкой дополнительных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты, полученные в исследовании, могут быть применены в работе онкологических учреждений Российской Федерации, а также будут внедрены в работу отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (хирургические, химиотерапевтические), что будет способствовать улучшению лечения онкологических пациентов раком молочной железы и колоректальным раком и позволит значительно снизить экономические затраты, связанные с пребыванием больных в стационаре. Представленную работу можно рассматривать в качестве алгоритмов диагностики при создании клинических рекомендаций по лечению анемии при раке молочной железы и колоректальном раке.

Личный вклад

Соискателем выполнен систематический анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования, выполнен сбор и статистический анализ клинического материала. Автор разработал подходы к ранней диагностике анемии с использованием дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов, а также новые методы лечения анемического синдрома у онкологических больных.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»), направлениям исследований: п.5. Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов; п.10. Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Целесообразна оценка уровня маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для определения риска развития анемического синдрома у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение.

2. Для ранней диагностики железодефицитной анемии и функционального дефицита железа может служить определение уровня определенных провоспалительных медиаторов и маркеров обмена железа в начале противоопухолевого лечения.

3. Определенные концентрации эритропоэтина, РТФ, ферритина и железа могут рассматриваться в качестве факторов прогноза развития анемии у пациентов на фоне проведения химиотерапевтического лечения.

4. Проведение противоанемической терапии может улучшить показатели БРВ у больных, получающих ХТ.

5. Целесообразно определение уровня С-реактивного белка для определения риска развития тромбозомболических осложнений у онкологических пациентов.

Внедрение результатов исследования

Представленную работу можно рассматривать в качестве алгоритмов диагностики при создании клинических рекомендаций по терапии анемического синдрома при раке молочной железы и колоректальном раке.

Полученные в диссертационном исследовании результаты внедрены в клиническую практику хирургических и химиотерапевтических отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от 13.06.2023г.), что способствует улучшению лечения онкологических пациентов раком молочной железы и колоректальным раком и позволяет значительно снизить экономические затраты, связанные с пребыванием больных в стационаре.

Основные положения и практические рекомендации внедрены в учебную работу кафедры онкологии кафедры онкологии Центра дополнительного профессионального

образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (акт внедрения от 13.06.2023г.). Внедрение новых подходов ранней диагностики анемии, ассоциированной со злокачественными новообразованиями, в практическое здравоохранение значительно улучшит непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения, уменьшит количество побочных эффектов лекарственной терапии, а также повысит качество жизни пациентов.

Апробация

Апробация диссертации состоялась «30» июня 2023 года на совместной научной конференции с участием клинико-диагностической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, онкологического отделения хирургических методов лечения №15, отделения абдоминальной онкологии №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и кафедры онкологии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (в настоящее время ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России).

Материалы исследования доложены на следующих научных форумах: IV Всероссийской Конференции по молекулярной онкологии в Москве 17–19 декабря 2018 года, а также на Международном форуме «Инновационная онкология» на сессии «Поддерживающая терапия в онкологии» в Москве 9-11 сентября 2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 публикаций, в том числе – 6 статей в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 42 рисунками. Список литературы представлен 152 источниками (30 — отечественными, 122 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа представляет собой проспективное и ретроспективное когортное рандомизированное клиническое исследование. Материалом стали пациенты, проходившие комплексное обследование и последующее лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2017г. по 2019 г. В исследование включались больные колоректальным раком, а также раком молочной железы в возрасте 18-80 лет, получавшие адъювантную ХТ, вне зависимости от стадии заболевания. Критериями включения являлось наличие письменного информированного добровольного согласия на участие, морфологического подтверждения диагноза, отсутствие серьезных сопутствующих патологий, кровопотеря при операции не более 200 мл. Из исследования исключались пациенты, которым пришлось прервать прохождение курса ХТ, при отказе от дальнейшего участия. Критериями исключения являлись беременность и лактация, наличие ПМЗНО.

Целью данной диссертационной работы является разработка новых подходов ранней диагностики анемии с использованием дополнительных маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения, качества жизни больных раком молочной железы и колоректальным раком, а также разработка новых методов лечения анемического синдрома у онкологических больных.

Основными оцениваемыми параметрами были исходные уровни гепсидина-25, эритропоэтина, ферритина, интерлейкина-6, СРБ, РТФ, железа, и их динамика в процессе противоопухолевого лечения в зависимости от наличия либо отсутствия проведения противоанемической терапии. Также оценивали 5-летнюю общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Мы провели одно- и многофакторный анализ критериев, которые могли влиять на риск тромбообразования. Кроме того, определили связь между изменением уровня маркеров обмена железа и провоспалительных медиаторов и наличием функционального дефицита железа (ФДЖ) и железодефицитной анемии (ЖДА).

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0. Корреляционный анализ проведен с использованием метода кросстабуляции, а также Bivariate Correlation (Pearson). Медиану наблюдения оценивали обратным методом Kaplan-Meier. Кривые общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Для изучения факторов, влияющих на показатели выживаемости, использовали Cox-регрессию. Для оценки параметров, влияющих на риск тромбообразования, использовали логистическую регрессию. Диаграммы были построены с использованием программы PowerPoint, boxplot – с помощью SPSS Statistics 26.0. Оценка качественных параметров проводилась по критерию χ^2 ,

точного теста Фишера, двухстороннего р при помощи построения таблиц сопряженности признаков, непараметрических – с использованием теста Манна-Уитни. Различия оценивались по методу log-rank. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Мы проанализировали данные 170 пациентов, однако, в результате отбора мы включили в исследование 133 пациентов, которых поделили на 6 групп (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема набора пациентов в группы исследования

Анемический синдром у пациентов, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию по поводу колоректального рака и рака молочной железы

Мы проанализировали уровни показателей анализа крови у пациентов с ЖДА, получавших противоанемическую терапию, исходно и после завершения ХТ (Таблица 1).

Таблица 1 – Медианы значений показателей до и после лечения у пациентов с ЖДА, получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку.

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M±m	После завершения ХТ M±m	P
Ферритин, нг/мл	16,7 ± 5,4	51,7 ± 23,14	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	98,3 ± 32,1	14,1 ± 7,9	<0,001
Железо, нмоль/л	4,1 ± 1,01	7,9 ± 3,6	<0,001
РТФ*, мг/л	3,2 ± 1,36	0,9 ± 0,47	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	3,1 ± 9,0	5,4 ± 9,1	<0,001
СРБ*, мг/л	1,3 ± 4,1	0,9 ± 1,8	<0,008

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

На фоне проведения терапии для коррекции анемии у пациентов с ЖДА отмечается повышение показателей ферритина (с $16,7 \pm 5,4$ нг/мл до начала лечения до $51,7 \pm 23,14$ нг/мл после ХТ; $p < 0,001$), железа (с $4,1 \pm 1,01$ нмоль/л до начала лечения до $7,9 \pm 3,6$ нмоль/л после ХТ; $p < 0,001$), гепсидина-25 (с $3,1 \pm 9,0$ нг/мл до начала лечения до $5,4 \pm 9,1$ нг/мл после ХТ; $p < 0,001$). На фоне противоанемической терапии наблюдается снижение уровней эритропоэтина (с $98,3 \pm 32,1$ МЕ/мл до начала лечения до $14,1 \pm 7,9$ МЕ/мл после ХТ; $p < 0,001$), РТФ (с $3,2 \pm 1,36$ мг/л до начала лечения до $0,9 \pm 0,47$ мг/л после ХТ; $p < 0,001$), СРБ (с $1,3 \pm 4,1$ мг/л до начала лечения до $0,9 \pm 1,8$ мг/л после ХТ; $p = 0,008$).

Мы проанализировали уровни данных показателей у пациентов с ФДЖ, получавших противоанемическую терапию, исходно и после завершения ХТ (Таблица 2).

Таблица 2 – Медианы значений показателей до и после лечения у пациентов с ФДЖ, получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M±m	После завершения ХТ M±m	P
Эритропоэтин, МЕ/мл	$7,25 \pm 15,8$	$16,2 \pm 6,25$	0,029
Железо, нмоль/л	$4,75 \pm 1,45$	$9,55 \pm 2,44$	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	$11,95 \pm 6,4$	$1,35 \pm 1,12$	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	$40,15 \pm 14,9$	$4,9 \pm 5,05$	<0,001
СРБ*, мг/л	$7,85 \pm 10,67$	$1,1 \pm 3,73$	<0,001

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

На фоне проведения терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки у пациентов с ФДЖ отмечается повышение уровней эритропоэтина (с $7,25 \pm 15,8$ МЕ/мл до начала лечения до $16,2 \pm 6,25$ МЕ/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,029$), железа (с $4,75 \pm 1,45$ нмоль/л до начала лечения до $9,55 \pm 2,44$ нмоль/л после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$). Кроме того, наблюдается снижение концентраций интерлейкина-6 (с $11,95 \pm 6,4$ пг/мл до начала лечения до $1,35 \pm 1,12$ пг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), гепсидина-25 (с $40,15 \pm 14,9$ нг/мл до начала лечения до $4,9 \pm 5,05$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), СРБ (с $7,85 \pm 10,67$ мг/л до начала лечения до $1,1 \pm 3,73$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$).

Мы проанализировали уровни данных показателей у пациентов с ЖДА, не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, исходно и после завершения противоопухолевой терапии (Таблица 3).

Таблица 3 – Медианы значений показателей до и после лечения у пациентов с ЖДА, не получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M±m	После завершения ХТ M±m	P
Ферритин, нг/мл	21,3 ± 25,59	15,1 ± 14,53	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	37,2 ± 15,14	96,3 ± 37,38	<0,001
Железо, нмоль/л	5,3 ± 3,6	4,3 ± 1,95	<0,001
РТФ*, мг/л	2,1 ± 1,05	3,3 ± 1,07	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	3,7 ± 1,74	3,1 ± 1,32	0,015
СРБ*, мг/л	1,2 ± 0,94	1,6 ± 1,04	0,003

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

У данной группы пациентов с ЖДА и без адекватной терапии отмечается повышение уровней эритропоэтина (с $37,2 \pm 15,14$ МЕ/мл до начала лечения до $96,3 \pm 37,38$ МЕ/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), РТФ (с $2,1 \pm 1,05$ мг/л до начала лечения до $3,3 \pm 1,07$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), СРБ (с $1,2 \pm 0,94$ мг/л до начала лечения до $1,6 \pm 1,04$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,003$). Также, отмечается снижение концентрации ферритина (с $21,3 \pm 25,59$ нг/мл до начала лечения до $15,1 \pm 14,53$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p < 0,001$), железа (с $5,3 \pm 3,6$ нмоль/л до начала лечения до $4,3 \pm 1,95$ нмоль/л после завершения лечения ХТ; $p < 0,001$), гепсидина-25 (с $3,7 \pm 1,74$ нг/мл до начала лечения до $3,1 \pm 1,32$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,015$).

Мы также проанализировали уровни данных показателей у пациентов с ФДЖ, не получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, исходно и после завершения противоопухолевой терапии (Таблица 4).

У данной группы пациентов с ФДЖ и без адекватной терапии отмечается повышение уровней ферритина (с $43,4 \pm 29,8$ нг/мл до начала лечения до $148,95 \pm 253,61$ нг/мл после 8 курсов ХТ; $p < 0,001$), интерлейкина-6 (с $13,85 \pm 6,42$ пг/мл до начала лечения до $20,65 \pm 7,64$ пг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,002$), гепсидина-25 (с $22,75 \pm 13,23$ нг/мл до начала лечения до $35,6 \pm 14,75$ нг/мл после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,014$), СРБ (с $16,35 \pm 6,2$ мг/л до начала лечения до $22,35 \pm 8,32$ мг/л после завершения противоопухолевой терапии; $p = 0,003$).

Таблица 4 – Медианы значений показателей у пациентов с ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию и нутритивную поддержку, до лечения и после завершения противоопухолевой терапии

Медиана показателя, ед. изм.	До начала лечения M \pm m	После завершения ХТ M \pm m	P
Ферритин, нг/мл	43,4 \pm 29,8	148,95 \pm 253,61	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	10,5 \pm 7,3	13,6 \pm 11,36	0,588
Железо, нмоль/л	6,2 \pm 4,18	7,1 \pm 12,83	0,063
РТФ*, мг/л	1,15 \pm 0,55	1,1 \pm 0,48	0,645
Интерлейкин-6, пг/мл	13,85 \pm 6,42	20,65 \pm 7,64	0,002
Гепсидин-25, нг/мл	22,75 \pm 13,23	35,6 \pm 14,75	0,014
СРБ*, мг/л	16,35 \pm 6,2	22,35 \pm 8,32	0,003

* РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

Мы выделили пациентов, имеющих анемию на момент начала лечения, и тех, у кого анемический синдром развился в процессе противоопухолевого лечения. Проанализировав параметры исследуемых групп, мы получили следующие результаты (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов с исходной анемией и анемией, развившейся на фоне ХТ

Параметр	Анемия исходная N=70 (100%)	Анемия, развившаяся на фоне ХТ, N= 29 (100%)	P
Ферритин, нг/мл	70,64 \pm 73,4	60,4 \pm 100,45	0,029
Железо, нмоль/л	7,2 \pm 3,31	6,54 \pm 6,4	0,035
РТФ*, мг/л	1,9 \pm 1,7	2,37 \pm 1,2	0,013
Эритропоэтин, МЕ/мл	37,84 \pm 39,55	52,3 \pm 40,03	0,050

* HGB – гемоглобин, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина, СРБ – С-реактивный белок

При сравнительной оценке групп достоверные различия зарегистрированы по следующим показателям. Уровни ферритина были достоверно выше у пациентов с исходной анемией в сравнении с теми, у кого анемия развилась на фоне ХТ (70,64 \pm 73,4 нг/мл и 60,4 \pm 100,45 нг/мл, соответственно; p=0,029). Концентрации железа также были достоверно выше у пациентов с исходной анемией, чем при развитии анемии на фоне ХТ (7,2 \pm 3,31 нмоль/л и 6,54 \pm 6,4 нмоль/л, соответственно; p=0,035). У пациентов с исходным наличием анемии уровень

РТФ был достоверно ниже ($1,9 \pm 1,7$ мг/л), чем у пациентов, у которых анемия развилась на фоне ХТ ($2,37 \pm 1,2$ мг/л) ($p=0,013$). Уровень эритропоэтина был повышен у пациентов с анемией на фоне ХТ ($52,3 \pm 40,03$ МЕ/мл), при исходной анемии значения были чуть выше нормальных ($37,84 \pm 39,55$ МЕ/мл) ($p=0,050$).

Частота гемотрансфузий и осложнений у пациентов в процессе противоопухолевой терапии

Среди исследуемых пациентов были те, кто получал хирургическое лечение по поводу основного заболевания. Отмечено, что у больных как при ЖДА, так и при ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию, было выше количество койко-дней, проведённых в хирургическом отделении стационара (Рисунок 2).

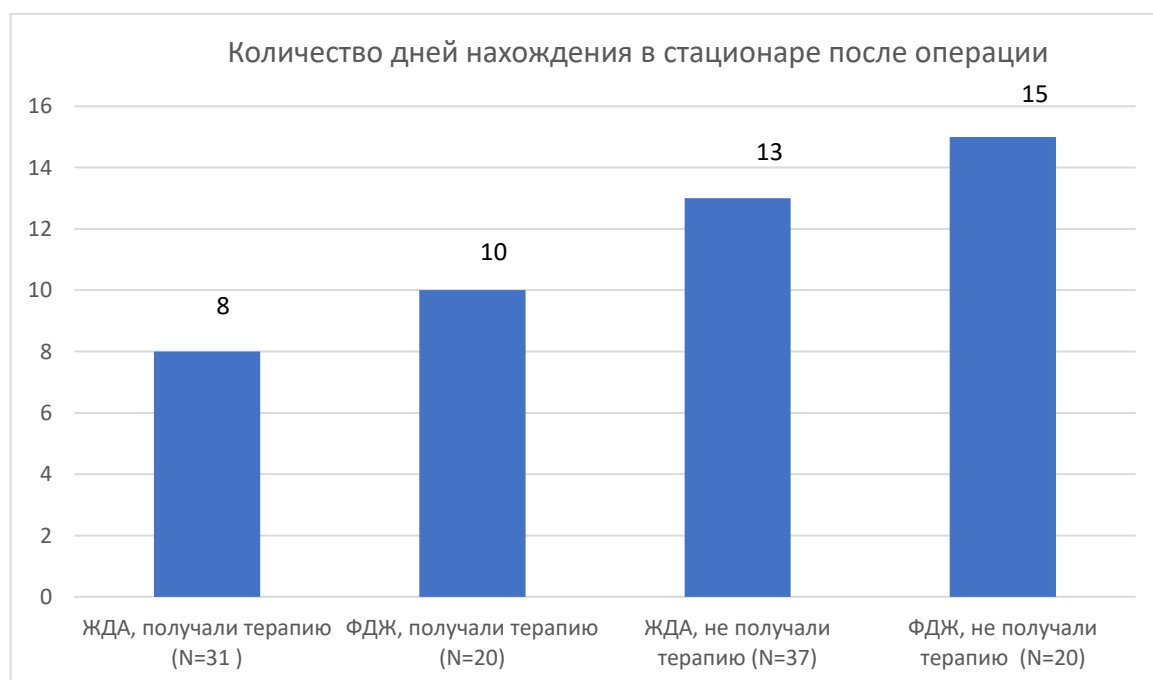


Рисунок 2 – Медиана количества дней нахождения в стационаре после хирургического лечения в зависимости от получения противоанемической терапии

Так, медиана количества дней у больных ЖДА, получивших антианемическую терапию, составила 8 дней, в то время как этот же показатель у больных, которым соответствующее лечение назначено не было, составил 13 дней. Схожий тренд отмечается у больных ФДЖ: медиана нахождения в стационаре после операции при отсутствии противоанемической терапии – 15 дней, а при её наличии – 10 дней.

Мы проанализировали частоту проведения гемотрансфузий в зависимости от проведения противоанемической терапии методом логистической регрессии: достоверно чаще переливание

крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (OR=9,4; 95%ДИ 1,142-77,46; p=0,037). Одним из наиболее важных выводов исследования является снижение частоты гемотрансфузий в течение противоопухолевой терапии или хирургического лечения у больных, получивших необходимый объём антианемической терапии (Рисунок 2).

Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

Был проведён анализ приверженности противоопухолевому лечению у больных, получающих и не получающих противоанемическую терапию. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией зарегистрировано у 11% больных, получивших антианемическую терапию. Редукция дозы ХТ в связи с анемией отмечена у 15% данной группы пациентов. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией у больных, не получивших противоанемическую терапию, достигло 49%, а редукция дозы ХТ в связи с анемией потребовалась 37% пациентов. Это позволяет сделать следующий вывод: проведение антианемической терапии достоверно повышает приверженность пациентов к противоопухолевому лечению, снижает частоту редукции доз химиопрепаратов, повышает дозоинтенсивность ХТ вследствие меньшей потребности в увеличении интервалов между курсами. Данные проиллюстрированы на рисунке 3.

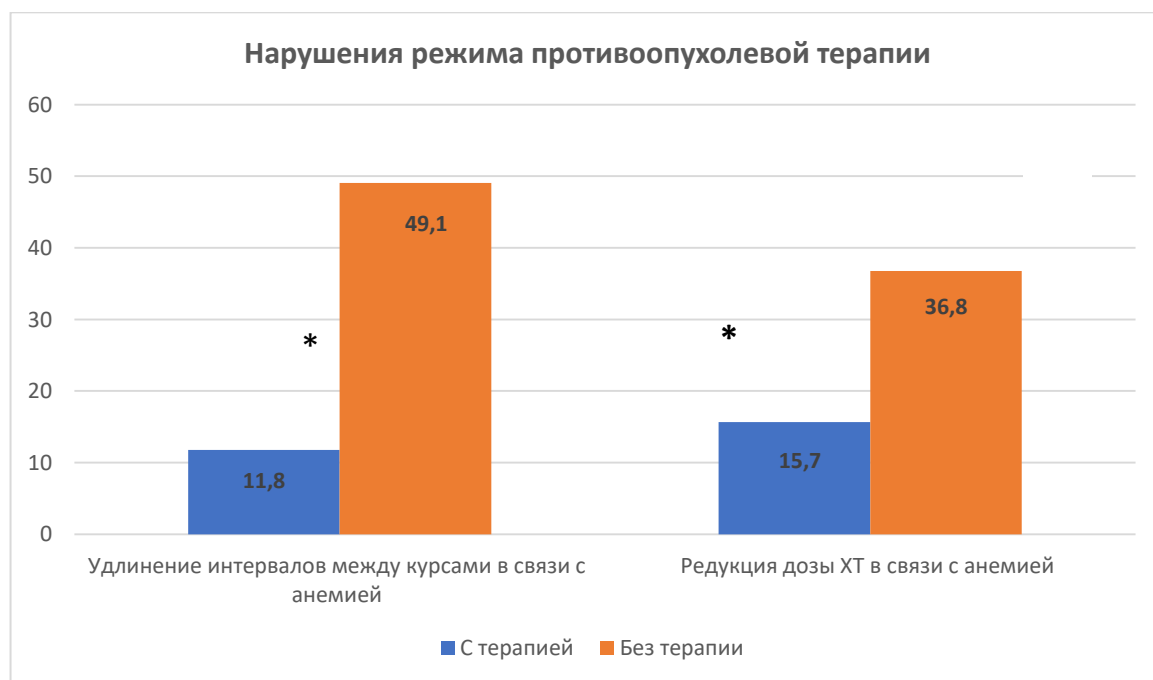


Рисунок 3 – Частота нарушений режима противоопухолевой терапии в зависимости от получения антианемической терапии

Проведение антианемической терапии больным ЗНО молочной железы и колоректальным раком в процессе противоопухолевого лекарственного лечения позволило сократить частоту непосредственных побочных эффектов ХТ (Рисунок 4). Оценка токсичности производилось каждые 3 недели по критерию токсичности NCI CTCAE 5.0. Так, в группе больных, получавших соответствующую антианемическую терапию, токсичность 3 степени по критерию токсичности CTCAE 5.0. частота тахикардии составила 23%, усталости - 36%, одышки - 16%, миалгии - 18%, тревожность - 11%. Те же симптомы у больных, не получавших противоанемическое лечение, зафиксированы со следующей частотой: тахикардия - 49%, усталость - 73%, одышка - 40%, миалгия - 43%, тревожность - 30%. Это подтверждает факт улучшения качества жизни больных, получающих показанную им терапию, что является одним из главных факторов, убеждающих в необходимости коррекции явлений анемии у больных злокачественными новообразованиями.

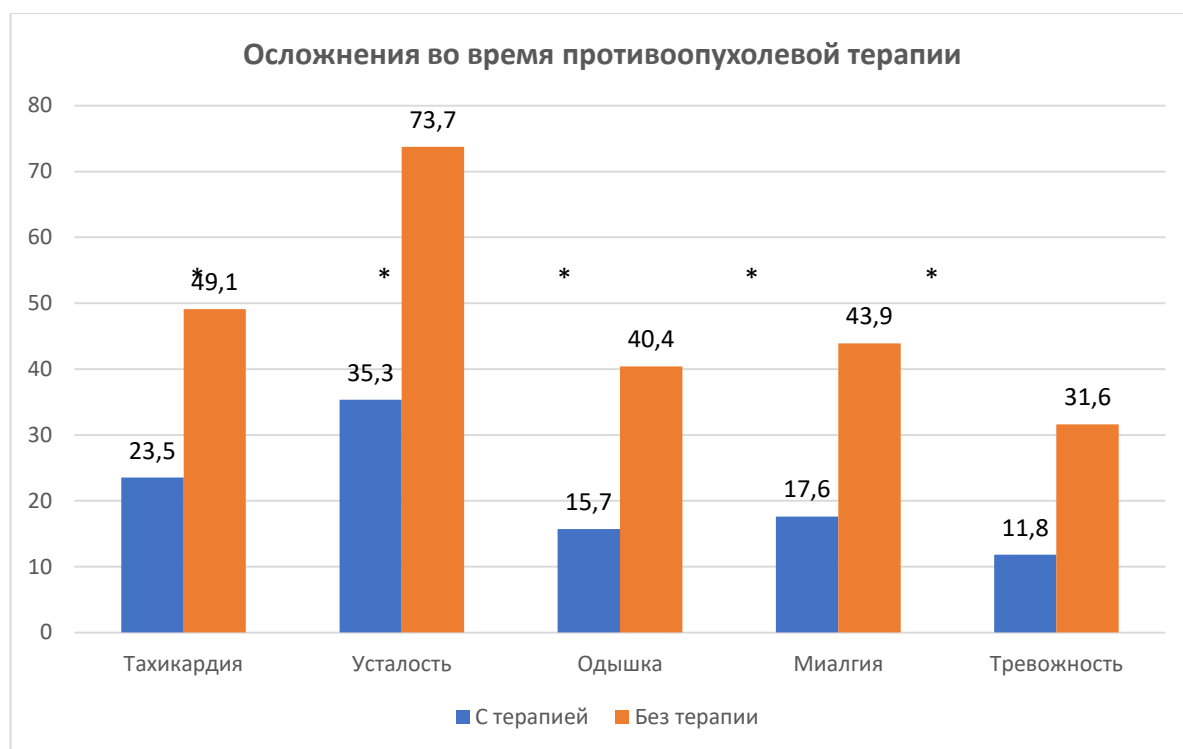


Рисунок 4 – Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

Прогнозирование развития анемического синдрома у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию

Для того, чтобы оценить, какие показатели крови у пациентов, не имеющих исходно анемии, могут спрогнозировать развитие анемии на фоне проведения ХТ, мы поделили всех пациентов без анемии на момент начала лечения на 2 группы (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристики пациентов без исходной анемии в зависимости от развития у них анемии на фоне ХТ

Характеристика	Анемия не развилась N=26 (M±m)	Анемия развилась N=37 (M±m)	P
Железо, нмоль/л	11,97 ± 4,83	7,44 ± 4,02	<0,001
Ферритин, нг/мл	69,15 ± 30,72	50,36 ± 36,7	0,021
СРБ*, мг/л	1,54 ± 3,46	4,17 ± 4,27	<0,001
Гепсидин-25, нг/мл	5,87 ± 3,0	13,46 ± 13,99	0,167
Интерлейкин-6, пг/мл	1,99 ± 1,64	4,86 ± 3,74	<0,001
Эритропоэтин, МЕ/мл	25,3 ± 17,1	27,26 ± 24,7	0,675
РТФ*, мг/л	1,2 ± 0,7	1,56 ± 0,8	0,043

* СРБ – С-реактивный белок, РТФ – растворимые рецепторы трансферрина

Между исследуемыми группами по показателям уровня железа ($p < 0,001$), ферритина ($p = 0,021$), СРБ ($p < 0,001$), интерлейкина-6 ($p < 0,001$), РТФ ($p = 0,043$) были зафиксированы достоверные различия. Следует заключить, что, ориентируясь на исходный уровень этих показателей, мы можем судить о вероятности развития анемии у пациентов.

Между уровнем гемоглобина и железа (Рисунок 5), гемоглобина и РТФ (Рисунок 6) наблюдались наиболее тесные корреляционные связи ($r = 0,574$; $p < 0,001$; и $r = 0,465$; $p < 0,001$, соответственно).

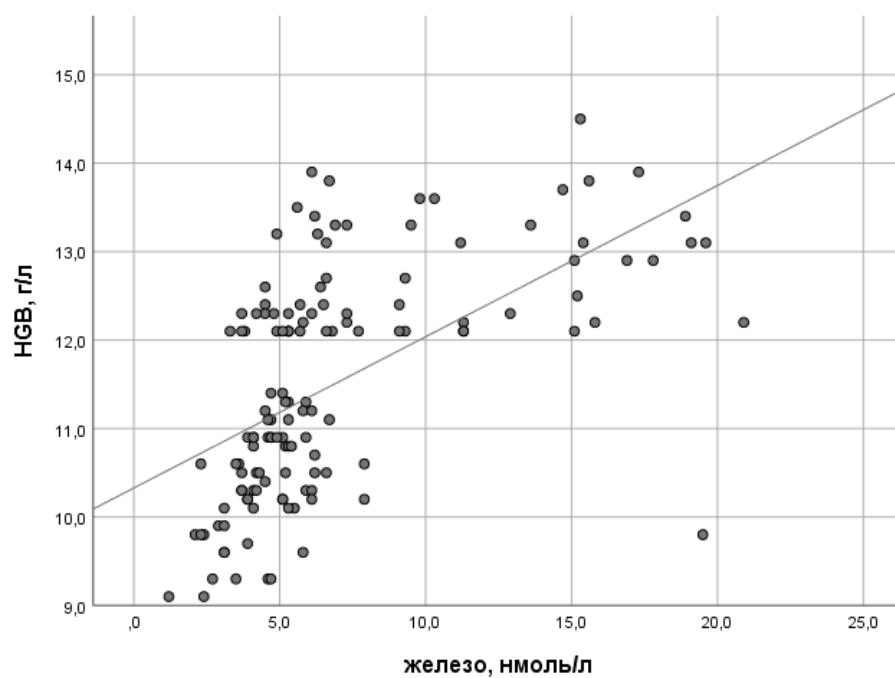


Рисунок 5 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и железа

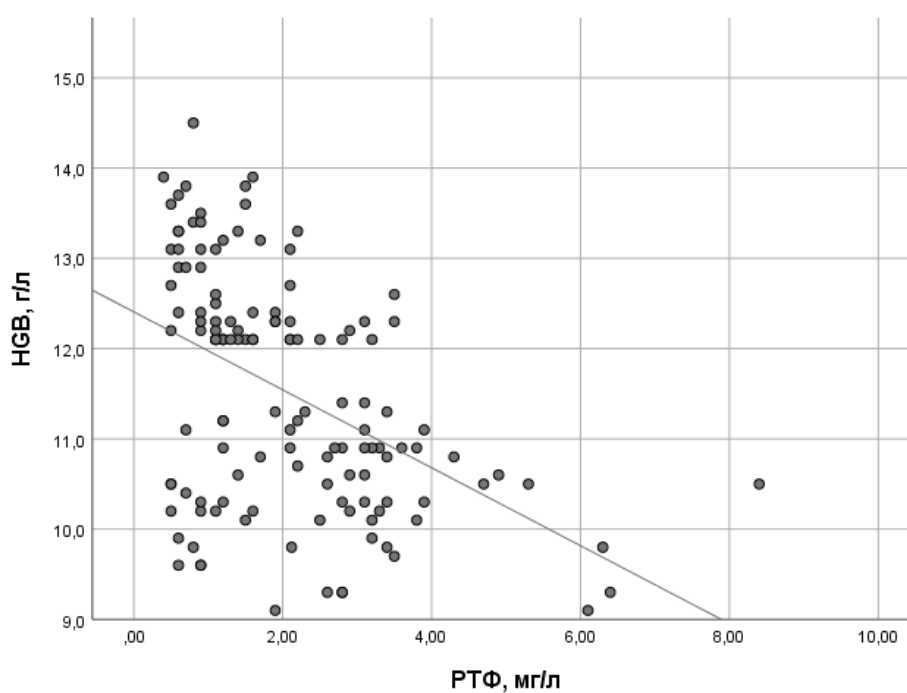


Рисунок 6 – Корреляционная связь между исходным уровнем гемоглобина и РТФ

Факторы риска развития тромбоза у пациентов раком молочной железы и колоректальным раком, получающих хирургическое лечение, неадьювантную и адьювантную химиотерапию

Результаты многофакторного анализа влияния факторов на риск тромбообразования представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Влияние факторов на риск развития тромбоза – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	p	ОР*	95% ДИ*
Возраст	0,730	1,007	0,969-1,046
СРБ*, мг/л	0,026	1,127	1,014-1,252
Д-димер, мкг/мл	0,208	1,783	0,725-4,383
Интерлейкин-6, пг/мл	0,222	0,924	0,813-1,049
Прием препаратов железа внутри	0,643	1,464	0,293-7,312
Применение витамина В12	0,861	0,889	0,237-3,334
Применение белкового питания	0,278	0,363	0,058-2,262

* ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, СРБ – С-реактивный белок

При многофакторном анализе только уровень СРБ сохранял достоверное влияние на риск тромбообразования (ОР 1,127; 95%ДИ 1,014-1,252; p=0,026).

Оценка отдаленных результатов (ОВ и БРВ) у больных колоректальным раком и раком молочной железы, получающих противоопухолевое лечение, в зависимости от проведения противоанемического лечения

Медиана наблюдения составила 61,2 месяц. При сравнении 5-летней общей выживаемости в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку и группы пациентов с ФДЖ без антианемической терапии, ОВ составила 94,1% в сравнении с 69,6%, соответственно (p=0,05) (Рисунок 7).

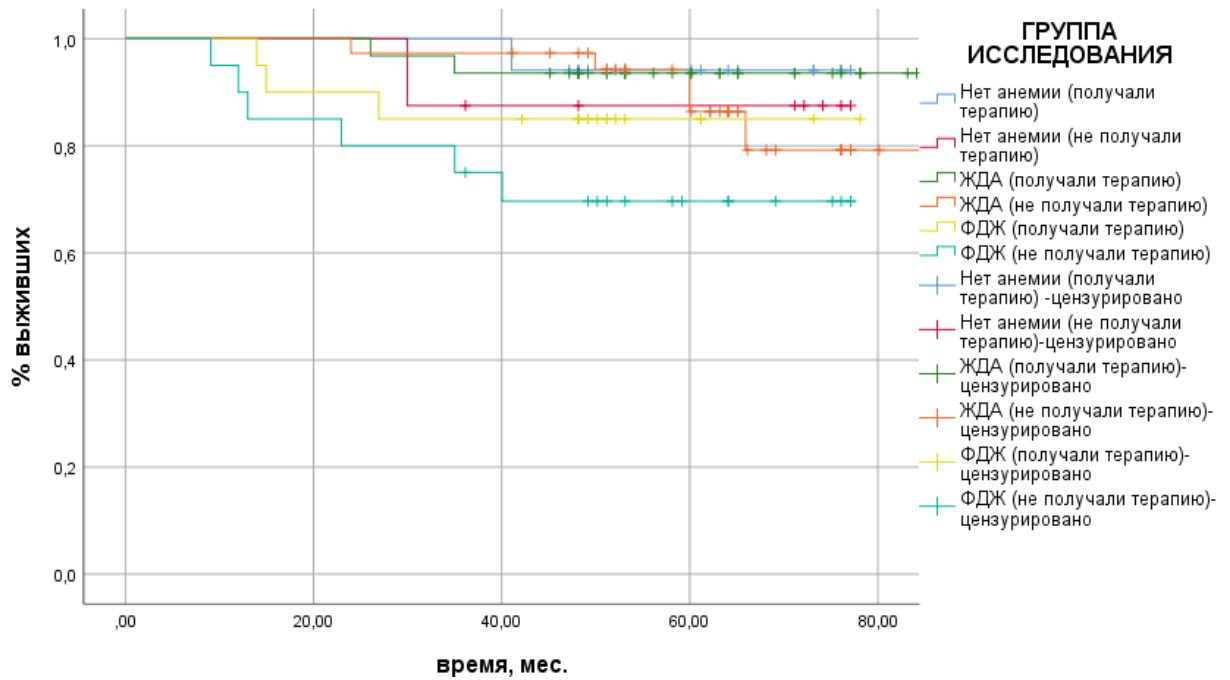


Рисунок 7 – Кривые ОВ Каплана-Майера

Группы пациентов с ЖДА, получающих и не получающих терапию для коррекции анемии, достоверно различались по показателю 5-летней БРВ (90,3% и 63,9%, соответственно; $p=0,025$). 5-летняя БРВ в группе пациентов с ФДЖ, получающих терапию для коррекции анемии, составила 64,0%, в группе пациентов с ФДЖ без адекватной терапии – 43,6% ($p=0,087$) (Рисунок 8).

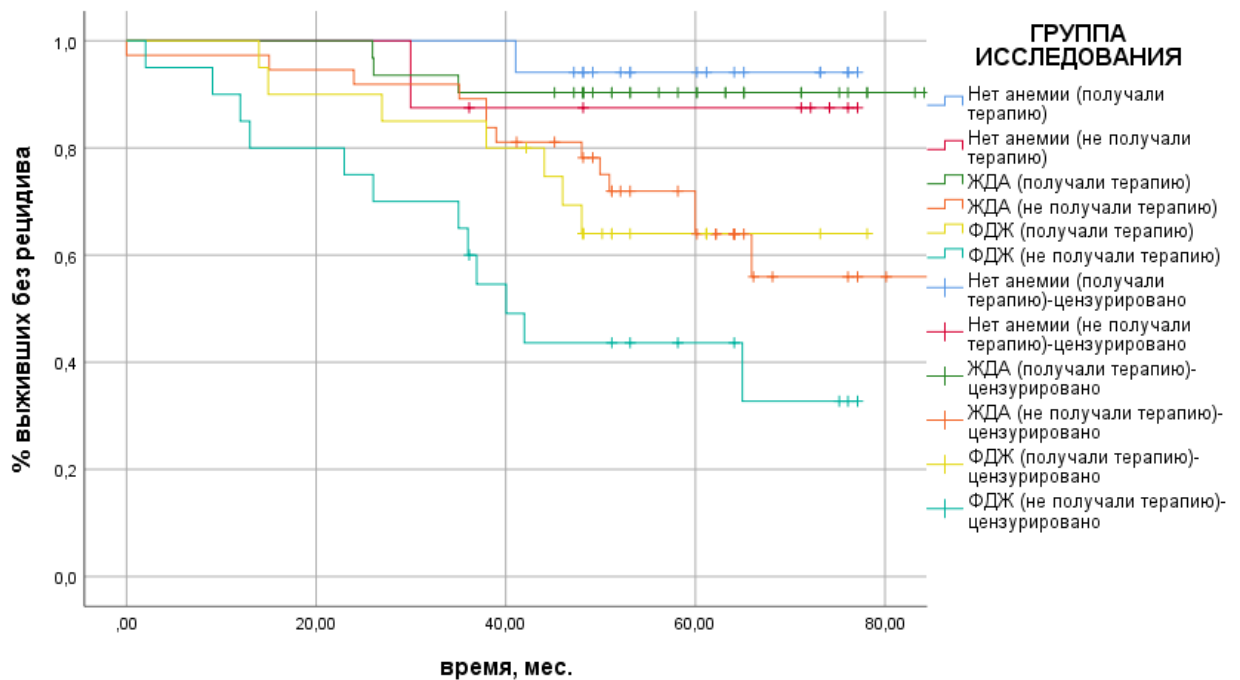


Рисунок 8 – Кривые БРВ Каплана-Майера

ВЫВОДЫ

1. Уровень железа выше 11,97 мкмоль/л, ферритина выше 69,15 нг/мл, С-реактивного белка ниже 1,54 мг/л, интерлейкина-6 ниже 1,99 пг/мл и растворимых рецепторов трансферрина ниже 1,2 мкг/л, определенные до начала противоопухолевого лечения, ассоциируются с низким риском развития анемического синдрома (менее 20%) у пациентов с РМЖ и КРР.

2. В дифференциальной диагностике анемического синдрома, необходимо использовать параметры следующих маркеров при железодефицитной анемии: ферритин ниже 21,3 нг/мл, железо ниже 5,3 мкмоль/л и С-реактивный белок ниже 1,2 мг/л, повышение эритропоэтина выше 37,2 мЕ/мл. При функциональном дефиците железа: снижение показателей растворимых рецепторов трансферрина 1,15 мкг/мл, повышение гепсидина-25 выше 22,75 нг/мл, интерлейкина-6 13,85 пг/мл, С-реактивного белка 16,35 мг/л.

3. Критерий эффективности противоанемической терапии: при железодефицитной анемии является снижение эритропоэтина, растворимых рецепторов трансферрина ($p < 0,001$), повышение ферритина, железа, гепсидина-25 ($p < 0,001$). При функциональном дефиците железа повышение уровня эритропоэтина ($p = 0,029$), железа ($p < 0,001$); снижение интерлейкина-6, Гепсидина-25, С-реактивного белка ($p < 0,001$); Уровень этих показателей коррелирует с повышением концентрации гемоглобина ($p < 0,001$ и $p < 0,001$).

4. Частота редукции доз и удлинение интервалов между курсами ХТ достоверно ниже в группе пациентов, получивших антианемическую терапию и составляет порядка 11% и 15% соответственно против 49% и 37% в группе пациентов без терапии в отношении анемии. Достоверно чаще переливание крови проводилось пациентам, не получающим антианемическое лечение (ОР=9,4; 95% ДИ 1,142-77,46; $p = 0,037$).

5. Уровень С-реактивного белка плазмы крови $\geq 8,2 \pm 10,7$ мг/л до начала химиотерапевтического лечения может быть использован как прогностический фактор развития тромбоэмболических осложнений (ОР 1,143; 95%ДИ 1,036-1,261; $p = 0,007$).

6. Проведение антианемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю БРВ у больных с железодефицитной анемией с 63,9% до 90,3% ($p = 0,045$). 5-летняя ОВ в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку составила 94,1% в сравнении с функциональным дефицитом железа с терапией 69,6%, соответственно ($p = 0,050$). Группа пациентов с железодефицитной анемией и функциональным дефицитом железа при проведении и отсутствии терапии достоверно различались по показателю 5-летней ОВ (93,5% и 69,6%; $p = 0,020$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка уровней железа, ферритина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, растворимых рецепторов трансферрина целесообразна для выявления пациентов с риском развития анемии.
2. Для ранней диагностики железодефицитной анемии рекомендовано определение уровней ферритина, гепсидина-25, эритропоэтина.
3. Для ранней диагностики функционального дефицита железа рекомендовано определение уровней растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина-25, интерлейкина-6, С-реактивного белка.
4. Повышение уровней эритропоэтина и РТФ, снижение ферритина и железа могут рассматриваться как факторы прогноза развития анемического синдрома на фоне проведения химиотерапии.
5. Противоанемическая терапия рекомендована с целью профилактики и лечения анемии у пациентов, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию.
6. Рекомендовано определение уровня С-реактивного белка в качестве прогностического фактора развития тромбоэмболических осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дифференциальная диагностика и выбор эффективного вида лечения у пациентов с анемическим синдромом требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- оценить эффективность разработанного алгоритма лабораторной диагностики в дифференциации патогенеза анемии;
- изучение эффективности новой терапии, в частности блокатора гепсидина-25 и ингибитора фактора гипоксии;

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хагажеева, М. Н. Роль гепсидина-25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями / М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская, Д.А. Рябчиков, И.Б. Кононенко, А.М. Келеметов, А.М. Казаков, О.В. Пальчинская // Российский биотерапевтический журнал. – 2020. – Т. 19. - № 4. – С. 29-34.
2. Блиндарь, В. Н. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических

больных раком молочной железы до неoadъювантной химиотерапии. / В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская, М.Н. Хагажеева, Г.Н. Зубрихина, Ю.А. Нестерова, Т.В. Давыдова, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 3. – С. 147-153.

3. Блиндарь, В.Н. Диагностика и лечение анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне неoadъювантной химиотерапии / В.Н. Блиндарь, М.Н. Хагажеева, Т.В. Давыдова, А.В. Снеговой, М.М. Добровольская, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, И.Б. Кононенко, З.З. Тоашева, А.М. Келеметов, Д.А. Рябчиков // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т. 20. - № 2. - С. 42-52.

4. Блиндарь, В. Н. Особенности метаболизма железа у больных раком молочной железы до адъювантной химиотерапии / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская, М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, Д.А. Рябчиков, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, И.Б. Кононенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 33-41.

5. Блиндарь, В. Н. Оценка нарушений метаболизма железа и адекватности лечения анемического синдрома у больных раком молочной железы на фоне адъювантной химиотерапии / В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова, М.М. Добровольская, М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушлинский, Д.А. Рябчиков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 213-218.

6. Хагажеева, М. Н. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака / М. Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, В.Н. Блиндарь, А.М. Келеметов, Н.М. Старостин, З.З. Таашева, / Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 11. – С. 1-10