

## Комплексный подход к коррекции анемии и митохондриальных нарушений цитратом железа «Синтезит» на этапах неоадьювантной химиотерапии при колоректальном раке и лимфопролиферативных заболеваниях

© О.Ш. ОЙНОТКИНОВА<sup>1</sup>, Е.А. НИКОНОВ<sup>2</sup>, А.И. ПАВЛОВ<sup>3</sup>, О.М. МАСЛЕННИКОВА<sup>4</sup>, П.Р. ЧОДВХУРИ<sup>5</sup>, А.А. ЕРШОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Красногорск, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Дефицит железа выявляется у каждого третьего пациента со злокачественными новообразованиями и у 90% пациентов, получающих химиотерапию. Проведение адьювантной таргетной нутритивной коррекции биологически активным цитратом железа необходимо как в предоперационном периоде, так и на этапах химиотерапии.

**Цель исследования.** Изучить влияние цитрата железа «Синтезит» на анемические митохондриальные нарушения и переносимость химиотерапии у пациентов с колоректальным раком и лимфопролиферативными заболеваниями.

**Материал и методы.** Получающие химиотерапию 99 пациентов разделены на 3 группы: 1-я группа — 38 пациентов с колоректальным раком II стадии, 2-я группа — 42 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями, 3-я группа (контрольная) — 19 пациентов с онкопатологией. Пациенты 1-й и 2-й групп принимали цитрат железа «Синтезит» перорально по 10 капель под язык 1 раз в день в течение всего курса химиотерапии. Пациенты 3-й группы не получали цитрат железа. В динамике оценивались биохимические, клинические показатели крови, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), ферменты антиоксидантной защиты (ФАЗ), митохондриальные ферменты, данные электрокардиографии, эхокардиографии, пульсоксиметрии, по опроснику оценивалось клиническое и общее состояние.

**Результаты.** Пациенты обеих групп отметили улучшение общего самочувствия, купирование астенического синдрома, повышение физической выносливости и аппетита, улучшение сна, отсутствие диспепсии, отсутствие эпизодов тахикардии и одышки. В результате терапии цитратом железа у 99,7% пациентов увеличился уровень гематокрита, гемоглобина, железа, ферритина, трансферрина, эритропоэтина, митохондриальных ферментов. Отмечено снижение показателей ПОЛ, повышение уровня ФАЗ, нормализация гемореологических показателей и улучшение сократительной способности миокарда с повышением фракции выброса.

**Заключение.** Применение препарата цитрата железа «Синтезит» способствует улучшению функции митохондрий, повышает сатурацию артериальной крови кислородом, увеличивает продукцию аденозинтрифосфата и оказывает положительное воздействие на биохимические и метаболические параметры.

**Ключевые слова:** дефицит железа, химиотерапия, колоректальный рак, лимфопролиферативные заболевания, цитрат железа «Синтезит».

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ойноткинова О.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Никонов Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

Павлов А.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>

Масленникова О.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>

Чодвхури П.Р. — <https://orcid.org/0009-0008-0323-1863>

Ершов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5276-9485>

Автор ответственный за переписку: Ойноткинова О.Ш. — e-mail: [olga-oynotkina@yandex.ru](mailto:olga-oynotkina@yandex.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Павлов А.И., Масленникова О.М., Чодвхури П.Р., Ершов А.А. Комплексный подход к коррекции анемии и митохондриальных нарушений цитратом железа «Синтезит» на этапах неоадьювантной химиотерапии при колоректальном раке и лимфопролиферативных заболеваниях. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(1):21–31. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20241301121>

## Correction of anemia and mitochondrial dysfunction by iron citrate «Sintezit» during neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer and lymphoproliferative disorders

© O.SH OINOTKINOVA<sup>1</sup>, E.L. NIKONOV<sup>2</sup>, A.I. PAVLOV<sup>3</sup>, O.M. MASLENNIKOVA<sup>4</sup>, P.R. CHODVHURI<sup>5</sup>, A.A. ERSHOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute For Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Departament, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

<sup>4</sup>Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Iron deficiency is prevalent in one-third of cancer patients and rises to 90% during chemotherapy. The importance of targeted nutritional correction with iron is emphasized in the preoperative and chemotherapy phases.

**Objective.** To assess the impact of iron citrate «Sintezit» on anemic mitochondrial disorders and chemotherapy tolerance in colorectal cancer and lymphoproliferative diseases.

**Materials and methods.** Ninety-nine patients receiving chemotherapy were divided into three groups: the first group — 38 patients with stage II colorectal cancer, the second group — 42 patients with lymphoproliferative diseases, 19 patients in the third group — control with oncopathology without iron citrate therapy. Iron citrate «Syntezit» was administered orally, 10 drops under the tongue once a day throughout the course of chemotherapy. Biochemical and clinical blood parameters, indicators of lipid peroxidation (LPO), antioxidant defense enzymes (ADE), mitochondrial enzymes, ECG, echocardiography, pulse oximetry were assessed in dynamics. The clinical and overall condition were evaluated using a questionnaire.

**Results.** Both groups showed improvement in overall well-being, alleviation of asthenia, increased physical endurance and appetite, enhanced sleep, absence of dyspepsia, and mitigation of tachycardia and shortness of breath. As a result of iron citrate therapy, 99.7% of patients experienced an increase in hematocrit, hemoglobin, iron, ferritin, transferrin, erythropoietin, and mitochondrial enzymes. Reduction in POL, elevation in ADE, normalization of hemorheological parameters, and improved myocardial contractility with increased ejection fraction were also noted.

**Conclusion.** Iron citrate «Sintezit» contributes to enhanced mitochondrial function, increased arterial blood oxygen saturation, ATP production, and positive effects on biochemical and metabolic parameters.

**Keywords:** iron deficiencies, chemotherapy, colorectal neoplasms, lymphoproliferative disorders, iron citrate «Synthesit».

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Oinotkina O.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-9856-8643>

Nikonov E.L. — <https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

Pavlov A.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>

Maslennikova O.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9599-7381>

Chowdhuri P.R. — <https://orcid.org/0009-0008-0323-1863>

Ershov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5276-9485>

**Corresponding author:** Oinotkina O.Sh. — e-mail: [olga-oinotkina@yandex.ru](mailto:olga-oinotkina@yandex.ru)

### TO CITE THIS ARTICLE:

Oinotkina OSh, Nikonov EL, Pavlov AI, Maslennikova OM, Chowdhuri PR, Ershov AA. Correction of anemia and mitochondrial dysfunction by iron citrate «Sintezit» during neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer and lymphoproliferative disorders. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2024;13(1):21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20241301121>

## Введение

На современном этапе онкологические заболевания остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины, занимая одно из ведущих мест среди причин смертности населения. Благоприятного исхода лечения можно добиться только при комплексном подходе, включающем хирургическое вмешательство, химиотерапию (ХТ) и радиотерапию, адъювантные и неадъювантные методы терапии. Успех противоопухолевого лечения и качество последующей жизни пациента также во многом зависят от его нутритивного и метаболического статуса [1, 2]. Нутритивная витаминно-минеральная, метаболическая недостаточность сопряжена с гомеостазом, митохондриальными нарушениями и развитием

анемизации вследствие дефицита железа и ферритинемии, усугубляясь при проводимой ХТ и радиотерапии. На момент диагностирования онкологического заболевания признаки нутритивной недостаточности обнаруживаются у 15–40% больных, а при прогрессировании опухолевого процесса — у 80–90% [3, 4]. Частота развития дефицита железа и ферритина зависит от типа опухоли и проводимой ХТ. Анемия имеет сложное происхождение и может быть обусловлена различными причинами, включая снижение образования эритроцитов, усиление их разрушения, дефицит железа вследствие хронической кровопотери, например, при колоректальном раке (КРР), при атрофических, дистрофических процессах в желудке и кишечнике, снижении всасывания железа, подавлении эритропоэза вследствие инфильтрации

костного мозга опухолевыми клетками при гемобластозах. Подавление эритропоэза происходит под действием цитокинов, при гемолизе и токсическом поражении костного мозга, органной локализации опухоли, усугубляясь вследствие токсического влияния ХТ [5, 6].

На амбулаторном этапе анемию выявляют у 40% первичных пациентов, а у пациентов, получающих химиотерапию, ее частота достигает 90% [7]. По данным многоцентрового исследования ECAS, более чем у 15 тыс. больных со злокачественными опухолями частота анемии в начале исследования составила 39,3%, а в течение 6-месячного наблюдения она увеличилась до 67,0% [8]. Так, у больных КРР в начальных стадиях она составляла 40%, а в поздних стадиях — почти 80% [7, 9].

Важную роль в развитии анемии играет ХТ, оказывая прямое подавляющее действие на кроветворение, осложняя течение заболевания [10] и снижая образование эритропоэтина в почках вследствие нефротоксичности. Миелосупрессивный эффект цитотоксических препаратов может накапливаться при повторных циклах химиотерапии, что приводит к постепенному нарастанию анемии. Так, в исследовании ECAS частота анемии увеличилась с 19,5% в первом цикле химиотерапии до 46,7% в пятом цикле [8]. Гипоксия опухолевой ткани при анемии может быть связана с резистентностью к ХТ и лучевой терапии, а также со стимуляцией генетических мутаций и ангиогенеза, затрудняя контроль опухолевого роста. Снижение парциального напряжения кислорода в тканях приводит к изменению биологии опухолевой клетки. Важную роль в адаптации тканей к гипоксии играет фактор гипоксии HIF-1. У больных онкологического профиля он стабилизируется, что способствует активации биологических процессов, сигнальных путей и мутации многих генов ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального каскада.

При КРР и у пациентов гематологического профиля анемия часто выявляется еще до начала специфического лечения, ее частота достигает 40–70% при распространенных стадиях заболевания [2], снижая качество жизни и ухудшая переносимость цитостатической терапии [11]. Анемия входит в такие прогностические системы для злокачественных лимфом, как IPI (International Prognostic Index — международный прогностический индекс) и FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы). При гемобластозах чаще всего имеется сочетание двух и более патогенетических механизмов, таких как перераспределение железа вследствие интенсивного взаимодействия между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, активация макрофагов, повышенная экспрессия цитокинов, абсолютный дефицит железа, гемолиз, токсическое поражение костномозгового кроветворения [12].

Токсическая анемия на фоне ХТ и в отдаленном периоде у пациентов с КРР, раком желудка и опухолями с лимфопрлиферативной локализацией повышает риск неблагоприятных исходов от кровотечений и тромбоэмболических осложнений, способствует развитию и прогрессированию кардиотоксичности [13]. Частота и тяжесть анемии зависят от режима, увеличения числа циклов ХТ, интервала и применения препаратов платины, гемцитабина, кабазитаксела, доцетаксела, энзалутамида, сопровождается увеличением больных с анемией II—III степени. Миелосупрессивный эффект усиливается с каждым последующим курсом ХТ, составляя в начале лечения 19,5%, а к пятому курсу увеличиваясь до 46,7% [14].

Абсолютный дефицит железа предлагается диагностировать при снижении уровня ферритина <30 нг/мл и степени насыщения трансферрина <15%. При более высоком уровне ферритина (от 100 до 299 нг/мл) и степени насыщения трансферрина железом <20% следует предполагать функциональный дефицит железа. Для восполнения абсолютного дефицита железа и ферритина альтернативным методом коррекции анемии является применение препаратов железа даже при отсутствии клинических симптомов после ХТ, для профилактики прогрессирования анемии после ХТ, оказывающей длительное токсическое воздействие на гемопоэз [8, 15].

Одним из важных компонентов лечения на этапах ХТ является нутритивная поддержка. Современная концепция перорального приема нутрицевтиков на этапах проведения ХТ подразумевает назначение таргетных препаратов «три в одном» и преимущество на всех этапах курации больного: предоперационном, раннем послеоперационном, на этапах ХТ и в отдаленном периоде. При этом нутрицевтическое функциональное питание должно включать как жирорастворимые и водорастворимые витамины,  $\omega$ -3 жирные кислоты, так и макронутриенты, микронутриенты, митохондропротекторы.

Гомеостаз железа регулируется различными факторами, включая эритропоэз, гипоксию и воспаление. При ХТ анемия связана с индукцией провоспалительных сигнальных путей. Так, интерлейкин-6 — преобразователь сигнала и активатор каскада транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) индуцирует выработку гепсидина, основного регулятора гомеостаза железа. Блокируя экскрецию клеточного железа посредством деградации единственного клеточного экспортера двухвалентного железа ферропортина-1 [8, 16, 17], приводит к снижению усвоения пищевого железа в двенадцатиперстной кишке, секвестрации железа в моноцитарно-макрофагальной системе, увеличению продукции основного клеточного белка-депо железа — ферритина, нарушению кроветворения [16–18]. Внеклеточное железо поглощается клетками и транспортируется в митохондрии, где оно используется для синтеза кофакторов,

**Таблица 1.** Распределение пациентов с колоректальным раком и лимфопролиферативными заболеваниями по полу и возрасту  
**Table 1.** Distribution of patients with colorectal cancer and lymphoproliferative diseases by gender and age

| Распределение | 1-я группа, n=38 | 2-я группа, n=42 | 3-я (контрольная) группа, n=19 |
|---------------|------------------|------------------|--------------------------------|
| Пол, n (%):   |                  |                  |                                |
| мужчины       | 31 (64,5)        | 26 (61,9)        | 10 (52,6)                      |
| женщины       | 17 (35,4)        | 16 (38,0)        | 9 (47,4)                       |
| Возраст, лет  | 64 (44—80)       | 60 (41—78)       | 63 (41—78)                     |

необходимых для функционирования ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе и репарации ДНК и других клеточных процессах [19]. Токсический дефицит железа, обусловленный ХТ, приводит к дисфункции митохондрий, нарушению активности антиоксидантных ферментов, активации апоптоза, нарушению синтеза и функции белков, проявляясь тканевым и полиорганным ремоделированием.

Исследования *in vitro* показали, что добавки железа ингибируют гибель клеток, вызванную гипоксией, повышают уровень активных форм кислорода (АФК), уменьшают повреждение митохондрий и восстанавливают функцию митохондрий с нарушениями лизосом [20—22]. Происходит повышение устойчивости к окислительному стрессу, уменьшение морфологической аномалии митохондрий, усиление регуляции транскрипции генов, участвующих в функционировании митохондрий и бета-окислении в печени и скелетных мышцах [23]. Проведенный анализ позволяет выдвинуть гипотезу о том, что препараты, содержащие железо, оказывают антиоксидантное, цитопротективное влияние на модуляцию функции митохондрий при токсическом полиорганном влиянии ХТ.

Заслуживает внимания применение адъювантного биологически активного нутрицевтика цитрата железа «Синтезит». Активируя механизмы, препятствующие развитию полиорганной токсической митохондриальной недостаточности, он купирует токсически обусловленные анемические и гипоксические осложнения.

Цель исследования — изучить влияние цитрата железа «Синтезит» на анемические митохондриальные нарушения и переносимость ХТ у пациентов с КРР и лимфопролиферативными заболеваниями.

## Материал и методы

### Пациенты

В исследование включено 99 пациентов с онкозаболеванием, получающих химиотерапевтическое лечение. В зависимости от локализации онкозаболевания пациенты разделены на 3 группы. В 1-ю группу включено 38 пациентов с КРР II стадии, прооперированных с последующим переводом их на адъювантную ХТ. Половозрастная характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. У всех больных выявлены дефицит железа, ферритина, трансферрина и железо-

дефицитная анемия, исходный уровень гемоглобина составлял от 65 г/л до 85 г/л; в среднем,  $67,0 \pm 1,0$  г/л.

Во 2-ю группу включено 42 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями, в том числе 28 пациентов с симптоматической множественной миеломой, 14 — с неходжкинской лимфомой, получавшие ХТ. У 8 пациентов диагностирована анемия легкой тяжести, у 34 — средней тяжести.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали цитрат железа «Синтезит» в процессе ХТ.

В 3-ю группу (контрольную) вошло 19 пациентов с онкологическими заболеваниями, получавшими ХТ: 9 пациентов с КРР, 8 — с симптоматической множественной миеломой, 2 — с неходжкинской лимфомой (**см. табл. 1**). У 9 пациентов диагностирована анемия средней степени тяжести, у 10 пациентов — выраженная анемия III степени тяжести. Пациенты этой группы не получали цитрат железа «Синтезит» во время ХТ.

Критерии включения: больные с впервые диагностированным, гистологически верифицированным онкозаболеванием и уровнем гемоглобина 66—75 г/л.

Всем больным, включенным в протокол исследования, проводилась системная ХТ. Оптимальным вариантом адъювантной ХТ при КРР являлось назначение оксалиплатина с фторпиримидинами по режимам FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) или XELOX (оксалиплатин и капецитабин), XELIRI, FOLFIRI, включающие 5-фторурацил, лейковорин, иринотекан, капецитабин, оксалиплатин). ХТ лимфом проводили на основании протоколов лечения, одобренных международными рекомендациями, и индивидуального подбора препаратов. Наиболее актуальными при лимфопролиферативных заболеваниях были протоколы ABVD, CHOP, R-CHOP, DA-R-EPOCH, MACOP-B, BEACOPP и другие. В зависимости от клинического течения больным этих групп по индивидуальному протоколу проведено от 4 до 6—8 курсов ХТ, междукурсовой интервал составлял 12—14 дней. Период наблюдения также определяли индивидуально.

### Лабораторные и инструментальные исследования

Для определения патогенетических вариантов анемического синдрома у всех больных 1-й, 2-й и 3-й (контрольной) групп исследовали показатели феррокинетики (уровень железа в сыворотке крови (СЖ), общую и латентную железосвязываю-

щую способность сыворотки (ОЖСС/ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень ферритина, эритропоэтина сыворотки (ЭПО), содержание витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, показатели почечной функции — содержание креатинина, мочевины, а также уровни калия, фосфора, маркеров повреждения миокарда — NT-proBNP, тропонина. Всем пациентам до лечения и после 4—6-го курса выполняли электрокардиографию (ЭХО-КГ) с определением фракции выброса (ФВ) левого желудочка по методике Симпсона, показателя продольной систолической деформации левого желудочка.

Материалом исследования являлись плазма и сыворотка венозной крови. Исследование гематологических показателей проводили на анализаторе XN1000 (Sysmex Corporation, Япония). Биохимические показатели: уровни креатинина, мочевины, калия, фосфора, маркеров повреждения миокарда NT-proBNP, тропонина, витамина  $B_6$ , фолиевой кислоты, концентрацию сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл), ферритина (нг/мл), рТФР (нг/мл), эритропоэтина, гепсидина (пг/мл) исследовали на анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbott Point of Care Inc., США). Содержание маркеров воспаления изучали на гематологическом анализаторе XN1000 (Sysmex Corporation, Япония, СРБ (нг/мл), ФНО- $\alpha$  (пг/мл) — методом иммуноферментного анализа («Вектор Бест», Россия). Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), продукты ПОЛ и степени окисленности липидов (СО), митохондриальные ферменты определяли методом спектрофотометрии, каталазу — методом спектрофлуорометрии. Ферменты АОС (антиоксидантной системы) оценивали по концентрации  $\alpha$ -токоферола, измеряемой методом спектрофлуорометрии, активность церулоплазмينا — методом спектрофотометрии. Реологические показатели крови — предел текучести, кажущуюся вязкость крови, агрегацию эритроцитов измеряли на лазерном агрегометре-вискозиметре. ФВ левого желудочка оценивали по методу Симпсона, с применением методики BIPLANE из 4-мерной и 2-мерной апикальных позиций с записью кинопетли длительностью не <3 сердечных циклов.

#### Схема терапии препаратами железа

Нами разработан протокол нутритивной профилактической коррекции анемии, начинаемой за 7 сут до химиотерапевтического вмешательства и продолжающейся в течение всего курса ХТ (от 4 до 6 курсов) с последующим приемом на протяжении четырех недель после завершения ХТ. Оценку биохимической эффективности терапии проводили за двое суток до предполагаемого химиотерапевтического вмешательства, затем в течение всего курса ХТ. Протокол лечения включал назначение перорального приема цитрата железа (Synthesit<sup>TM</sup> Swiss

SA, Швейцария) в концентрации 600 мкг/мл, 10 капель под язык 1 раз в день.

#### Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ SPSS Statisti 20.0 IBM (SPSS Inc., США). Для выявления различий между исследуемыми группами применяли  $t$ -критерий Стьюдента, критерий Манна—Уитни, дисперсионный анализ, для качественных переменных —  $\chi^2$ ,  $z$ -критерий для сравнения пропорций, а также метод построения многофакторной модели бинарной логистической регрессии для определения значимых факторов риска. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1 от 27.12.23 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны России).

#### Результаты

Анализ клинического статуса у всех пациентов 1-й и 2-й групп на фоне приема цитрата железа показал улучшение общего самочувствия, уменьшение, а у ряда пациентов и купирование астенического синдрома, повышение физической выносливости, улучшение сна, отсутствие тошноты и рвоты, повышение аппетита. Отмечено купирование эпизодов тахикардии, проявлений сердечной недостаточности: одышки, ощущения нехватки воздуха, отеков на голенях. Кроме того, исчезли сухость во рту, ощущение горечи, тошноты, повысился аппетит. При исследовании гематологических показателей при сравнении с исходными показателями на фоне ХТ и приема цитрата железа у пациентов обеих групп отмечена положительная динамика (табл. 2).

У всех больных данных групп констатирована анемия с уровнем гемоглобина в пределах 65—75 г/л. После стабилизации послеоперационного состояния больным проводили 6 курсов ХТ. Выполнено сравнение эритроцитарных индексов, которые могут косвенным образом указывать на дефицит железа, если их значения ниже нормальных. Так, средний объем эритроцита (MCV) у больных 1-й группы (первичный опухолевый очаг толстой кишки удален) был  $76,7 \pm 2,0$  фл, в то время как у больных 2-й группы с лимфопрлиферативной локализацией опухоли MCV был существенно ниже и составил  $67,1 \pm 2,0$  фл ( $p < 0,05$ ). Аналогично выявлена разница и при оценке среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) — у больных 1-й группы на уровне  $27,4 \pm 0,3$  пг, у больных 2-й группы этот показатель

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика показателей гемограммы, эритроцитарных индексов, содержания железа и ферритина у больных с колоректальным раком и лимфопролиферативными заболеваниями с анемией

**Table 2.** Comparative characteristics of complete blood count parameters, iron content, and ferritin levels in patients with colorectal cancer and lymphoproliferative diseases with anemia

| Показатель                    | 1-я группа, n=38               |                                                  | 2-я группа, n=42               |                                                 | 3-я (контрольная) группа, n=19  |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|
|                               | до ХТ                          | через 6 сеансов ХТ на фоне приема цитрата железа | до ХТ                          | через 4 сеанса ХТ на фоне приема цитрата железа |                                 |
| Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ | 2,0 $\pm$ 0,1<br>(2,6—3,7)     | 3,0 $\pm$ 0,1<br>(2,7—3,3)                       | 1,9 $\pm$ 0,1<br>(2,5—3,8)     | 3,1 $\pm$ 0,1<br>(2,7—3,5)                      | 1,9 $\pm$ 0,1<br>(2,5—3,8)      |
| Гемоглобин, г/л               | 67,6 $\pm$ 1,3<br>(79—95)      | 87,8 $\pm$ 1,2<br>(77—93)                        | 66,1 $\pm$ 1,2<br>(75—91)      | 86,6 $\pm$ 1,5<br>(76—95)                       | 67,1 $\pm$ 1,2<br>(75—91)       |
| Гематокрит, %                 | 30,7 $\pm$ 0,4<br>(25,1—35,6)  | 42,7 $\pm$ 0,7<br>(26,7—35,8)                    | 29,4 $\pm$ 0,7<br>(22,8—32,8)  | 44,9 $\pm$ 1,0<br>(23,5—34,2)                   | 29,6 $\pm$ 0,7<br>(22,8—32,8)   |
| MCV, фл                       | 66,7 $\pm$ 1,4<br>(72,3—99,5)  | 88,1 $\pm$ 2,0*<br>(63,4—89,0)                   | 65,7 $\pm$ 2,9<br>(72,3—102,4) | 72,9 $\pm$ 0,4*<br>(73,9—78,3)                  | 67,2 $\pm$ 2,9<br>(72,3—102,4)  |
| MCH, пг                       | 18,4 $\pm$ 0,3<br>(24,4—29,8)  | 27,6 $\pm$ 0,4*<br>(21,4—28,1)                   | 19,3 $\pm$ 1,0<br>(22,1—35,2)  | 23,7 $\pm$ 0,5*<br>(21,9—26,1)                  | 18,7 $\pm$ 0,3<br>(24,4—29,8)   |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | 6,8 $\pm$ 0,4<br>(8,9—31,3)    | 15,1 $\pm$ 0,8<br>(8,9—31,3)                     | 6,4 $\pm$ 0,4<br>(8,9—31,3)    | 15,1 $\pm$ 0,8<br>(8,9—31,3)                    | 6,6 $\pm$ 0,3***<br>(4,1—9,1)   |
| Уровень ферритина, мкг/л      | 74,3 $\pm$ 3,6<br>(83,6—247,6) | 102,5 $\pm$ 8,4<br>(83,6—247,6)                  | 70,2 $\pm$ 3,2<br>(83,6—247,6) | 102,5 $\pm$ 8,4<br>(83,6—247,6)                 | 15,5 $\pm$ 1,9***<br>(5,1—32,7) |

*Примечание.* \* — различия между показателями 1-й и 2-й групп статистически значимы ( $p < 0,05$ ). ХТ — химиотерапия; MCV — средний объем эритроцита; MCH — содержание гемоглобина в эритроците.

*Note.* \* — statistically significant differences between subgroups 1 and 2 ( $p < 0.05$ ). ХТ — chemotherapy; MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean corpuscular hemoglobin.

был существенно ниже — 21,6 $\pm$ 0,4 пг ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

Аналогичную закономерность в виде более низких значений эритроцитарных индексов получили и в ходе анализа у пациентов и 1-й, и 2-й группы: MCV — 77,9 $\pm$ 0,4 фл и 85,7 $\pm$ 2,9 фл ( $p < 0,05$ ), MCH — 24,7 $\pm$ 0,5 пг и 29,3 $\pm$ 1,0 пг; ( $p < 0,05$ ). При сравнении содержания сывороточного железа и уровня ферритина видно, что у всех пациентов содержание сывороточного железа и ферритина было низким, составив в среднем 6,1 $\pm$ 0,8 мкмоль/л (8,9—31,3 мкмоль/л) и 72,5 $\pm$ 8,4 мкг/л (83,6—247,6 мкг/л) соответственно. У больных 2-й группы концентрация сывороточного железа 5,4 $\pm$ 0,3 мкмоль/л (4,1—8,5 мкмоль/л) была существенно ниже, чем у больных 1-й группы — 4,5 $\pm$ 1,9 мкг/л (5,1—32,7 мкг/л). У пациентов 2-й группы часто наблюдается недостаточная выработка эндогенного эритропоэтина. У пациентов, которые уже получили 4—6 курсов ХТ (FOLFOX, XELOX, XELIRI, FOLFIRI) в сочетании с цитратом железа, уровень эндогенного эритропоэтина составил 37,2 $\pm$ 4,5 мМЕ/мл (5,5—82,9 мМЕ/мл). MCV у больных 1-й группы был 86,7 $\pm$ 1,4 фл, у больных 2-й группы — существенно ниже, 78,1 $\pm$ 2,0 фл ( $p < 0,05$ ). Среднее содержание MCH у больных 1-й группы было на уровне 27,4 $\pm$ 0,3 пг, у больных 2-й группы — существенно ниже, 24,6 $\pm$ 0,4 пг ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2). Как видно из табл. 3, у пациентов 2-й группы был статистически значимо выше уровень воспалительных маркеров, чем у пациентов 1-й группы. При этом содержание в крови ФНО- $\alpha$  и гепсидина были выше у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы. Результаты сравнительной оценки воспалительного статуса и феррокинетики приведены в табл. 3.

У пациентов 1-й и 2-й групп на фоне приема цитрата железа до начала ХТ и на этапах ХТ отмечена положительная клиническая и биохимическая динамика (99,7%). Уровень гематокрита увеличился с 29,8 $\pm$ 0,4% до 38,6 $\pm$ 0,3% ( $p < 0,001$ ), гемоглобина — с 67,7 $\pm$ 1,0 г/л до 104,8 $\pm$ 0,5 г/л ( $p < 0,001$ ). Содержание гемоглобина в целом за период наблюдения повысилось на 14,9 $\pm$ 4,4 г/л (9,7—28,0 г/л). Следует отметить, что установлена высокая степень обратной связи прибавки уровня гемоглобина от его исходного содержания ( $r = -0,87$ ;  $p < 0,01$ ;  $n = 48$ ). При этом статистически значимая зависимость прибавки уровня гемоглобина от пола пациентов ( $r = -0,15$ ;  $p > 0,05$ ), возраста ( $r = 0,23$ ;  $p > 0,05$ ) и массы тела ( $r = 0,26$ ;  $p > 0,05$ ) не выявлена. Динамику биохимических, метаболических показателей, ПОЛ, ферментов антиоксидантной защиты, гемореологических показателей, сократительную способность миокарда оценивали после всех 4 и 6 сеансов ХТ.

В процессе проведения 4—6 курсов ХТ у 25 пациентов 1-й и 2-й групп исследования и у 4 пациентов 3-й группы (контрольной) отмечались явления кардиотоксичности (по данным эхокардиографии в динамике отмечалось снижение ФВ на 10% и более, или становилось ниже нижней границы нормы менее 50%, по данным лабораторных исследований отмечалось повышение в динамике уровня NT-proBNP). Все случаи кардиотоксичности у пациентов были обратимыми (тип II).

На фоне ХТ при ЭХО-КГ оценивали сократительную способность миокарда и величину ФВ левого желудочка. Признаки микроваскулярного поражения миокарда в виде дефекта перфузии, кардиалгии и нестойкие локальные гипокинезы,

Таблица 3. Показатели уровня метаболитов железа и маркеров воспаления

Table 3. Indicators of iron metabolite levels and inflammation markers

| Показатель                       | 1-я группа, n=38           | 2-я группа, n=42           | 3-я (контрольная) группа, n=19 |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| ФНО-α, пг/мл                     | 15,30 [12,42—24,42]        | 8,64 [6,28—11,61]*         | 9,78 [5,69—15,39]*             |
| СРБ, нг/мл                       | 2,01 [1,06—4,07]           | 7,12 [3,02—11,86]*         | 2,21 [1,06—4,07]               |
| СОЭ, мм/ч                        | 14,00 [5,00—21,27]         | 18,00 [9,02—23,00]*        | 6,00 [5,00—8,00]#              |
| Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л   | 6,65 [5,20—7,84]           | 7,39 [6,07—8,64]           | 6,07 [5,23—7,43]               |
| Гемоглобин, г/л                  | 138,50 [123,60—151,00]     | 142,00 [126,24—152,00]     | 147,00 [134,00—152,00]         |
| Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л | 4,69 [4,38—5,09]           | 4,79 [4,39—5,29]           | 4,84 [4,49—5,04]               |
| Ретикулоциты, %                  | 1,53 [1,13—1,76]           | 1,78 [1,56—1,94]           | 1,63 [1,42—1,67]               |
| Гематокрит, %                    | 40,96 [37,41—44,63]        | 42,06 [38,10—44,65]        | 41,70 [40,72—44,84]            |
| Железо, мкмоль/л                 | 12,00 [8,00—17,00]         | 13,00 [11,00—18,25]        | 16,00 [11,00—20,50]            |
| Ферритин, нг/мл                  | 44,48 [18,35—148,50]       | 96,52 [42,93—189,70]*      | 72,05 [43,23—148,60]           |
| Трансферрин, мг/дл               | 285,00 [250,00—336,00]     | 294,00 [268,00—323,50]     | 267,60 [208,76—306,52]         |
| Гепсидин, пг/мл                  | 9797,00 [3736,00—12668,00] | 7698,00 [3435,50—11453,50] | —                              |

Примечание. \* — статистическая значимость различий показателей 1-й и 2-й групп ( $p < 0,013$  при сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе). Данные представлены в виде Me [Q0.25—Q0.75]. СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. \* — significance of differences compared to similar indicators in the 1st and 2nd groups ( $p < 0.013$  compared to similar indicators in the control group). Data are presented as Me [Q0.25—Q0.75].

нарушение реполяризации отмечены в ранние сроки проведения ХТ. У 12 (23,4%) пациентов с субклиническим проявлением кардиотоксичности отмечалось снижение ФВ левого желудочка  $\geq 5\%$  от 54,64 $\pm$ 6,19 до 49,82 $\pm$ 6,71 в периоде после ХТ, среднее снижение составило  $>10\%$  от исходной,  $p < 0,017$ . У пациентов данной группы снижение ФВ составило  $>10\%$ , от 19,52 $\pm$ 1,26 до 17,09 $\pm$ 1,50,  $p < 0,001$ . Обращает на себя внимание клинически значимое снижение ФВ по данным ЭхоКГ у 3 (27,3%) пациентов 2-й группы с лимфопрлиферативными заболеваниями, получавших трехкомпонентную схему ХТ ( $p < 0,05$ ). Снижение ФВ левого желудочка  $>10\%$  отмечалось у 5 (7,2%) пациентов, составившей при исходной ЭХО-КГ 62,67 $\pm$ 1,37,  $p < 0,05$ . У пациентов этой группы также отмечалось снижение уровня глобального продольного сокращения (GLS)  $>15\%$  (14,9 $\pm$ 0,6) по сравнению с исходным (18,6 $\pm$ 0,6),  $p < 0,01$ . Снижение ФВ  $>12\%$  отмечалось у 32 пациентов до значений 17,28 $\pm$ 2,12 в периоде после ХТ от исходного уровня 20,64 $\pm$ 2,06,  $p < 0,05$ . Отмечено улучшение сократительной способности миокарда и повышение ФВ левого желудочка после терапии цитратом железа (исходная ФВ 52,04 $\pm$ 8,11%, после ХТ — 64,25 $\pm$ 6,63%,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, на фоне ХТ в сочетании с цитратом железа отмечено улучшение сократительной способности миокарда с повышением ФВ, коррелирующее гемореологическими показателями крови: вязкостью крови ( $r = +0,64$ ), ослаблением окислительного стресса со снижением показателей ПОЛ ( $r = +0,62$ ), улучшением на фоне повышения уровня железа и ферритина и анемии ( $r = +0,64$ ), ( $p < 0,05$ ) и повышением уровня митохондриальных ферментов: глутатионпероксидазы ( $r = +0,64$ ) ( $p < 0,05$ ).

Исследование содержания провоспалительных цитокинов — ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β у всех пациентов с анемией показало, что уровень ФНО-α у исследу-

емых 1-й и 2-й групп составлял 2,7 $\pm$ 0,4 пг/мл (0,2—7,3 пг/мл), у пациентов 3-й группы (контрольной) — 2,2 $\pm$ 0,5 пг/мл (0,1—8,2 пг/мл;  $p = 0,61$ ). Аналогично не выявлена существенная разница содержания и двух других цитокинов: ИЛ-1β у пациентов 1-й и 2 групп на уровне 1,9 $\pm$ 0,7 пг/мл (0,3—18,2 пг/мл), у пациентов 3-й группы — 1,1 $\pm$ 0,4 пг/мл (0,1—6,4 пг/мл;  $p = 0,31$ ), ИЛ-6 у пациентов 1-й и 2 групп — 8,9 $\pm$ 2,0 пг/мл (0,4—41,1 пг/мл), у пациентов 3-й группы — 14,9 $\pm$ 2,6 пг/мл (0,2—28,8 пг/мл;  $p > 0,09$ ).

Сравнительный анализ показал отсутствие статистически значимой разницы в концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов 1-й и 2-й групп с анемией и у пациентов 3-й (контрольной) группы.

#### Влияние цитрата железа на перекисное окисление липидов и ферменты антиоксидантной защиты у пациентов с дефицитом железа и анемией до и после химиотерапии

Анализ динамики интенсивности процессов ПОЛ у пациентов с дефицитом железа показал его активацию до проведения ХТ. У пациентов 1-й и 2-й групп отмечено повышение концентрации первичных продуктов — гидроперекисей в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ), вторичных продуктов в виде диеновых конъюгатов — в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ), шиффовых оснований — в 3,2 раза ( $p < 0,05$ ), МДА — в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). При этом в показателях АОС отмечена некоторая разнонаправленность: уровень каталазы снизился на 26,1% ( $p < 0,05$ ), термостабильной фракции каталазы — на 23,3% ( $p < 0,05$ ), активность эритроцитарного фермента супероксиддисмутазы (СОД) — на 37,6% ( $p < 0,05$ ), показатель интенсивности окислительного стресса был повышен на 75% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о дисбалансе взаимоотношений ПОЛ и АОС в сторону преобладания перекисидации. Отмечен дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе со снижением и дискоординацией в работе

**Таблица 4. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы на фоне химиотерапии до и после терапии цитратом железа****Table 4. Dynamics of lipid peroxidation and antioxidant system indicators during chemotherapy before and after iron citrate therapy**

| Показатель                                                   | 3-я (контрольная) группа, n=19 | Средняя динамика показателей в 1-й и 2-й группах |                                   |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                              |                                | до лечения                                       | после лечения                     |
| Диеновые конъюгаты, $\Delta D_{233}/\text{мг}\cdot\text{мл}$ | 0,2 (0,51; 0,66)               | 3,32 <sup>1</sup> (2,16; 2,54)                   | 1,12 <sup>1, 2</sup> (0,92; 1,36) |
| Шиффовы основания, уд. ед.                                   | 0,99 (0,49; 1,12)              | 3,25 <sup>1</sup> (2,64; 4,12)                   | 1,42 <sup>1, 2</sup> (1,34; 2,06) |
| Малоновый диальдегид, нмоль/мл                               | 1,24 (1,08; 1,46)              | 2,68 <sup>1</sup> (1,48; 3,42)                   | 1,42 <sup>2</sup> (1,64; 2,18)    |
| Гидроперекиси, нмоль/мг                                      | 0,54 (0,28; 0,76)              | 1,21 <sup>1</sup> (0,84; 1,68)                   | 0,86 <sup>2</sup> (0,58; 1,12)    |
| Каталаза плазмы, нмоль/мл                                    | 97,9 (77; 112,4)               | 61,4 <sup>1</sup> (49,8; 96,4)                   | 92,1 <sup>2</sup> (70,2; 106,4)   |
| Супероксиддисмутаза, уд. ед.                                 | 1605 (1268; 1887)              | 1028 <sup>1</sup> (892; 1204)                    | 1498 <sup>2</sup> (1206; 1642)    |
| Термостабильная фракция каталазы, %                          | 39,9 (37,8; 41,2)              | 30,3 <sup>1</sup> (29,1; 32,6)                   | 37,2 <sup>2</sup> (32,8; 39,0)    |
| $\alpha$ -токоферол, мкг/мл·мг                               | 3,24 (2,66; 3,94)              | 2,26 (2,48; 3,82)                                | 3,18 (2,98; 4,06)                 |
| Церулоплазмин, мг/100·мл                                     | 31,8 (30,2; 36,5)              | 42,1 <sup>1</sup> (33,9; 46,3)                   | 31,4 <sup>1</sup> (35,2; 40,8)    |
| К, у.е.                                                      | 1,12 (0,90; 1,32)              | 1,95 <sup>1</sup> (1,39; 3,13)                   | 1,21 <sup>2</sup> (1,06; 1,82)    |
| Глутатионпероксидаза, мкмоль гл/мин                          | 97,79 $\pm$ 27,69              | 84,99 $\pm$ 16,95                                | 106,54 $\pm$ 29,81                |

Примечание. <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  по отношению к норме; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  относительно предыдущего этапа; К — показатель вязкости.

Note. <sup>1</sup>  $p < 0,05$  — significance of differences compared to the norm; <sup>2</sup>  $p < 0,05$  — significance of differences compared to the previous stage.

**Таблица 5. Динамика показателей реологических свойств крови у пациентов 1-й и 2-групп на фоне химиотерапии до и после лечения цитратом железа****Table 5. Dynamics of blood rheological properties in the 1st and 2nd groups during chemotherapy before and after iron citrate treatment**

| Показатель                                                        | 3-я группа (контрольная) | Средняя динамика гемореологических показателей 1-й и 2-й групп |                                  |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                   |                          | до лечения                                                     | после лечения                    |
| Гематокрит, %                                                     | 43,2 (41,5—44,4)         | 45,6 (43,6—46,8)                                               | 42,1 (38,8—43,8)                 |
| Кажущаяся вязкость крови, $\text{сП}\cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ | 9,48 (9,28—9,56)         | 12,69 <sup>1</sup> (10,0—14,8)                                 | 9,76 <sup>2</sup> (8,98—10,24)   |
| Удельная вязкость крови, $\text{сП}\cdot 250 \text{ с}^{-1}$      | 0,10 (0,10—0,11)         | 0,20 (0,14—0,24)                                               | 0,12 (0,10—0,14)                 |
| Предел текучести, $\text{дин}/\text{см}^2$                        | 0,029 (0,025—0,035)      | 0,069 <sup>1</sup> (0,056—0,08)                                | 0,038 <sup>2</sup> (0,030—0,042) |
| Вязкость плазмы, сП                                               | 1,80 (1,75—1,90)         | 2,16 <sup>1</sup> (2,02—2,26)                                  | 1,89 <sup>2</sup> (1,78—1,98)    |
| Индекс деформируемости эритроцитов, усл. ед.                      | 1,06 (1,05—1,08)         | 0,92 <sup>1</sup> (0,88—1,14)                                  | 1,17 <sup>1, 2</sup> (1,08—1,24) |
| Агрегация эритроцитов, % оп. пл.                                  | 9,96 (9,17—10,12)        | 16,8 <sup>1</sup> (13,2—19,6)                                  | 10,06 <sup>2</sup> (9,06—11,6)   |
| Агрегация тромбоцитов, % оп. пл.                                  | 29,9 (25,84—37,57)       | 36,2 (27,6—37,0)                                               | 28,4 (23,4—32,6)                 |
| Фибриноген, г/л                                                   | 3,20 (2,70—3,90)         | 5,89 <sup>1</sup> (4,06—8,16)                                  | 3,79 <sup>2</sup> (3,26—4,42)    |

Примечание. <sup>1</sup> —  $p < 0,05$  по отношению к норме; <sup>2</sup> —  $p < 0,05$  относительно предыдущего этапа.

Note. <sup>1</sup>  $p < 0,05$  compared to the norm; <sup>2</sup>  $p < 0,05$  compared to the previous stage.

антиоксидантных ферментов, уменьшение активности СОД, каталазы на фоне повышения активности церулоплазмينا (см. табл. 4).

У пациентов 2-й группы отмечено снижение концентрации ДК в среднем на 5,1% ( $p < 0,05$ ), шиффовых оснований на 43,9% ( $p < 0,05$ ), активности МДА — на 27,8% ( $p < 0,05$ ), концентрация гидроперекисей уменьшилась на 29,9% ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика изменений показателей ПОЛ была более выражена на фоне терапии цитратом железа в сравнении с отсутствием таковой. Наиболее заметно, что в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) снизился показатель интенсивности окислительного стресса, став на 25% ниже по сравнению с показателем у пациентов 3-й (контрольной) группы ( $p < 0,05$ ). Отмечено повышение показателей АОС в среднем на 25% ( $p < 0,05$ ), термостабильная фракция возросла на 19,9% ( $p < 0,05$ ), активность СОД — на 37,2% ( $p < 0,05$ ), глутатионпероксидазы — на 29%, уровни церулоплазмينا и  $\alpha$ -токоферола практически не изменились.

### Влияние цитрата железа на реологические свойства крови у пациентов с дефицитом железа и анемией до и после терапии цитратом железа

У пациентов 1-й и 2-й групп диагностирован латентно протекающий гиперреологический синдром с повышением характеристик вязкости крови за счет плазменной составляющей (табл. 5) на 20% ( $p < 0,05$ ), увеличение агрегационной активности эритроцитов на 66,8% ( $p < 0,05$ ), агрегационной активности тромбоцитов на 14,7%, индекс деформируемости эритроцитов снижен на 15,4%, что свидетельствует о транскапиллярных нарушениях на фоне проводимой ХТ.

Как видно, на фоне приема цитрата железа кажущаяся вязкость крови при низких скоростях у пациентов 1-й и 2-й групп в среднем снизилась на 22,0% ( $p < 0,05$ ), при высоких скоростях — на 15,7% ( $p < 0,05$ ), что обусловлено уменьшением вязкости плазмы на 12,4% ( $p < 0,05$ ) и снижением предела текучести на 47,6% ( $p < 0,05$ ), повышение индекса деформируемости эритроцитов на 32,1% ( $p < 0,05$ ), что превысило

нормальные значения на 11,8% ( $p < 0,05$ ), снижение уровня фибриногена на 34,6% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Проведен анализ клинического статуса пациентов 1-й и 2-й групп, получающих цитрат железа в сочетании с ХТ. На фоне терапии препаратом цитрата железа «Синтезит» отмечено улучшение общего самочувствия, снижение астенического синдрома, увеличение физической выносливости, улучшение сна, а также устранение тошноты и рвоты. Большинство пациентов также отметили повышение аппетита. Следует отметить купирование эпизодов тахикардии и симптомов сердечной недостаточности, таких как одышка, отеки на голенях и другие.

При изучении гематологических параметров у пациентов обеих групп отмечена положительная динамика на фоне ХТ и приема цитрата железа. Проведение 6 курсов ХТ с последующим приемом цитрата железа привели к улучшению эритроцитарных индексов. Показатели MCV и MCH улучшились значительно у пациентов обеих групп, что свидетельствует об эффективном воздействии терапии на дефицит железа.

При сравнении двух групп выявлено, что у пациентов с КРР (1-я группа) показатели MCV и MCH были статистически значимо выше, чем у пациентов с лимфопролиферативной локализацией опухоли (2-я группа). Это может указывать на различия в уровне дефицита железа в зависимости от локализации опухоли.

Известно, что в генезе анемии при злокачественных новообразованиях играет негативную роль высокая экспрессия ряда цитокинов воспаления, оказывающих супрессивное действие на гемопоэз, в том числе, вызывая анемию. Анализ показателей уровня метаболитов железа и маркеров воспаления показал, что уровень ФНО- $\alpha$  и концентрация гепсидина были выше у пациентов с КРР (1-я группа) по сравнению с пациентами с лимфопролиферативной локализацией опухоли (2-я группа).

При КРР наиболее вероятной причиной анемии считался постепенно развивающийся дефицит железа на фоне хронического кровотечения в дооперационном периоде. Однако есть мнение, что в патогенезе анемии у этой категории больных могут участвовать: избыточная экспрессия цитокинов воспаления с супрессией эритроидного ростка костного мозга; снижение синтеза собственного эритропоэтина; токсический эффект противоопухолевой терапии.

Таким образом, патогенез анемии у пациентов 1-й и 2-й групп носит комплексный характер и включает недостаточный уровень эндогенного эритропоэтина в крови, дефицит железа и ферритина вследствие токсического полиорганного синдрома. По-видимому, это обусловлено действием ХТ, в результате чего значительно снижена опухолевая

активность, следовательно, и уровень провоспалительных цитокинов.

Все пациенты 1-й и 2-й групп получали программную цитостатическую терапию, что не только могло сыграть определенную роль в качестве положительного противоопухолевого эффекта, но и оказать токсическое действие на эритропоэз в целом. Это означает, что цитостатическая терапия может стать одной из причин возникновения анемии.

На фоне ХТ проводилась оценка сократительной способности миокарда и величины ФВ левого желудочка с использованием ЭХО-КГ. Выявлены признаки микроваскулярного поражения миокарда в виде дефекта перфузии, кардиалгии и нестойких локальных гипокинезий на ранних этапах ХТ. У пациентов с субклинической кардиотоксичностью отмечено снижение ФВ левого желудочка  $\geq 5\%$ , а также снижение ФВ более 10% от исходного уровня. Эти изменения также сопровождались снижением уровня GLS у ряда пациентов. Улучшение сократительной способности миокарда и повышение ФВ левого желудочка после терапии цитратом железа отмечено в контексте гемореологических показателей крови. Корреляционный анализ показал положительные связи с вязкостью крови, снижением окислительного стресса и уровня ПОЛ.

Как видно, на фоне приема цитрата железа «Синтезит» наблюдалось улучшение гемореологических показателей крови за счет увеличения индекса деформируемости эритроцитов, корреляция со снижением показателей ПОЛ, что, вероятно, связано с ослаблением влияния окислительного стресса на гемопоэз, эндотелиальную функцию сосудистой стенки.

Железо является важным микроэлементом и играет решающую роль в различных биологических процессах. Экспериментальные исследования *in vitro* показали положительное влияние добавок железа на восстановление функций митохондрий при неблагоприятном стрессе [20]. Значительно активировались биомаркеры митохондриального биогенеза и метаболизма за счет существенного увеличения продукции аденозинтрифосфата, обусловленного белковыми комплексами сукцинат-убихинон-оксидоредуктазой, расположенными в мембране митохондрий, участвующими в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи переноса электронов. Повреждение митохондрий в основном возникает из-за воздействия реактивных форм кислорода. Железо в сочетании с витамином  $B_6$ , играя ключевую роль в регуляции биогенеза митохондрий и стимулируя их метаболическую адаптацию, регулирует восстановление энергетического обмена, адаптацию митохондрий к кислородному дефициту, улучшению сатурации артериальной крови кислородом. Эти результаты позволяют предположить, что наблюдаемое улучшение сатурации можно частично объяснить положительным влиянием железа и витамина  $B_6$  на регуляцию митохондриального биогенеза и биомаркеров

производства энергии, т.е. АТФ [20–24]. Внеклеточное железо поглощается клетками и транспортируется в митохондрии, где оно используется для синтеза кофакторов, необходимых для функционирования ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе и восстановлении ДНК, а также в других клеточных процессах. Развивающийся при ХТ дефицит железа, как важного компонента гемоглобина, связан с концентрацией гемоглобина, ответственного за транспортировку кислорода в кровотоке. Ключевым питательным веществом, необходимым для функционирования митохондрий, является железо. Длительный прием цитрата железа в условиях токсической гипоксии связан с увеличением содержания митохондриальной ДНК (мтДНК) [20–24], улучшением оксигенации тканей за счет повышения уровня АФК. Уменьшается повреждение митохондрий и восстанавливается их функция [25–27], задерживается повреждение и продлевается продолжительность жизни клеток за счет устойчивости к окислительному стрессу. Происходит активация генов цикла трикарбоновых кислот [26], усиливается транскрипция генов, участвующих в бета-окислении в печени и скелетных мышцах [27] во время ХТ. Однако это лишь один из предполагаемых механизмов, поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы понять другие механизмы, лежащие в основе влияния цитрата железа при ХТ.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Ойноткинова О.Ш.

Сбор и обработка материала — Никонов Е.Л., Павлов А.И.

Статистический анализ данных — Масленникова О.М., Човдхури П.Р., Ершов А.А.

Написание текста — Ойноткинова О.Ш.

Редактирование — Ойноткинова О.Ш.

Таким образом, длительный прием цитрата железа в сочетании с витамином В6 приводит к меньшему токсическому влиянию ХТ на митохондриальный аппарат. Купирование токсического астенического, анемического синдрома и улучшение общего самочувствия, повышение толерантности к физическим нагрузкам, работоспособности обусловлено увеличением кислородной насыщенности крови, улучшением митохондриальной полиорганной функции, трансапиллярного обмена, микроциркуляции.

#### Заключение

Длительный прием биологически активного нутрицевтика цитрата железа «Синтезит» способствует улучшению сатурации артериальной крови кислородом, метаболической адаптации и функции митохондрий, увеличивает продукцию аденозинтрифосфата, оказывает положительное клиническое, биохимическое, метаболическое влияние. Кроме того, прием данного препарата нормализует энергетический обмен, показатели перекисного окисления липидов, железа, ферритина, митохондриальных ферментов, реологические показатели крови, положительно влияет на сократительную способность миокарда, уменьшая астенизацию и анемизацию, обеспечивает лучшую переносимость химиотерапии.

#### Authors contribution:

Concept and design of the study — Oynotkinova O.Sh.

Collection and processing of material — Nikonov E.L., Pavlov A.I.

Statistical data analysis — Maslennikova O.M., Chovdhuri P.R., Ershov A.A.

Text writing — Oynotkinova O.Sh.

Editing — Oynotkinova O.Sh.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(6):1980. <https://doi.org/10.3390/nu13061980>
2. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, Plastino F, Gori S, Magarotto R, Carteni G, Chiurazzi B, Pavese I, Marchetti L, Zagonel V, Berge E, Tonini G, Imperatori M, Iacono C, Maiorana L, Pinto C, Rubino D, Cavanna L, Di Cicilia R, Gamucci T, Quadri S, Palazzo S, Minardi S, Merlano M, Colucci G, Marchetti P; PreMiO Study Group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The Pre-MiO study. *Oncotarget*. 2017;8(45):79884–79896. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20168>
3. Virizuela JA, Camblor-Álvarez M, Luengo-Pérez LM, Grande E, Álvarez-Hernández J, Sendrós-Madroño MJ, Jiménez-Fonseca P, Cervera-Peris M, Ocón-Bretón MJ. Nutritional support and parenteral nutrition in cancer patients: An expert consensus report. *Clinical and Translational Oncology*. 2018;20(5):619–629. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1757-4>
4. Omlin A, Blum D, Wierceky J, Haile SR, Ottery FD, Strasser F. Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: Frequency and specific interventions, a case-control study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(1):55–61. <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0099-x>
5. Escortell Sanchez R, Reig Garcia-Galbis M. Nutrición enteral en el estadonutricional del cancer; revisionsistematica. *Nutricion Hospitalaria*. 2015;32(4):1408–1416. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.4.9227>

6. Chow R, Bruera E, Chiu L, Chow S, Chiu N, Lam H, McDonald R, DeAngelis C, Vuong S, Ganesh V, Chow E. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2016;5(1):30-41. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01>
7. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anaemia in cancer: a systematic review of the literature. *American Journal of Medicine*. 2004;116(suppl 7A):11S-26S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.008>
8. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15): 2293-2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced Anemia. Version 2.2012 (R). Accessed 5 June, 2023. <https://www.NCCN.org>
10. An Y, Ogawa H, Esato M, Ishii M, Iguchi M, Masunaga N, Fujino A, Ide Y, Hamatani Y, Doi K, Ikeda S, Ishigami K, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Abe M, Lip GYH, Akao M; Fushimi AF Registry Investigators. Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Anemia (from the Fushimi AF Registry). *American Journal of Cardiology*. 2020;134:74-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.009>
11. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, Koch P, Hänel M, Pfreundschuh M, Wilhelm M, Trümper L, Aulitzky WE, Bentz M, Rummel M, Sezer O, Müller-Hermelink HK, Hasenclever D, Löffler M. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4548-4554. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8820>
12. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, Cuccaro A, D'Alo' F, Larocca LM, Raymakers RA, Swinkels DW, Voso MT, Leone G. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Heparin. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2538-2543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6873>
13. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Banasiak W, Anker SD, Filippatos G, Cleland JG, Ponikowski P. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35(36):2468-2476. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu235>
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliquet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
15. Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology: focus on lung carcinoma. *Cancer*. 2002;95(3):613-623. <https://doi.org/10.1002/cncr.10712>
16. Naoum FA. Iron deficiency in cancer patients. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2016;38(4):325-330. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.009>
17. Aapro M, Osterborg A, Gasco P, Ludwig H, Beguin Y. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. *Annals of Oncology*. 2012;23(8): 1954-1962. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds112>
18. Beale A, Penney M, Allison M. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2005;7(4):398-402. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00789.x>
19. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Annals of Oncology*. 2013;24(7):1886-1892. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt118>
20. Zhou L, Mozaffaritarab S, Kolonics A, Kawamura T, Koike A, Kéringer J, Gu Y, Karabanov R, Radák Z. Long-term iron supplementation in combination with vitamin B6 increases maximal oxygen uptake and promotes skeletal muscle-specific mitochondrial biogenesis in rats. *Frontiers in Nutrition*. 2024;10:1335187. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1335187>
21. Paul BT, Manz DH, Torti FM, Torti SV. Mitochondria and Iron: Current Questions. *Expert Review of Hematology*. 2017;10(1):65-79. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1268047>
22. Hu R, Li G, Xu Q, Chen L. Iron supplementation inhibits hypoxia-induced damage and protects zebrafish liver cells from death. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:925752. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.925752>
23. Chen KL, Ven TN, Crane MM, Brunner MLC, Pun AK, Helget KL, Brower K, Chen DE, Doan H, Dillard-Telm JD, Huynh E, Feng Y-C, Yan Z, Golubeva A, Hsu RA, Knight R, Levin J, Mobasher V, Muir M, Omokehinde V, Screws C, Tunali E, Tran RK, Valdez L, Yang E, Kennedy SR, Herr AJ, Kaeberlein M & Wasko BM. Loss of vacuolar acidity results in iron-sulfur cluster defects and divergent homeostatic responses during aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Geroscience*. 2020;42(2):749-764. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00159-3>
24. Kitamura N, Yokoyama Y, Taoka H, Nagano U, Hosoda S, Taworntawat T, Nakamura A, Ogawa Y, Tsubota K, Watanabe M. Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. *Scientific Reports*. 2021;11(1):10753. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89673-8>
25. Steele SL, Hsieh AYY, Gadawski I, Kroeun H, Barr SI, Devlin AM, Côté HCF, Karakochuk CD. Daily Oral Supplementation with 60 mg of Elemental Iron for 12 Weeks Alters Blood Mitochondrial DNA Content, but Not Leukocyte Telomere Length in Camboodian Women. *Nutrients*. 2021;13(6):1877. <https://doi.org/10.3390/nu13061877>
26. Marton O, Koltai E, Takeda M, Koch LG, Britton SL, Davies KJA, Boldogh I, Radak Z. Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. *Pflügers Archiv*. 2015;467(4):779-788. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1554-7>
27. Pasricha SR, Low M, Thompson J, Farrell A, De-Regil LM. Iron Supplementation Benefits Physical Performance in Women of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Nutrition*. 2014;144(6):906-914. <https://doi.org/10.3945/jn.113.189589>

Поступила 03.12.2023

Received 03.12.2023

Принята в печать 05.02.2024

Accepted 05.02.2024