

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

[Т. Н. Бабаева¹, Т. И. Поспелова¹, О. Б. Серегина¹, А. С. Лямкина¹, В. В. Романов²,
Ю. В. Долгушина^{1,3}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ООО «ИНВИТРО-Сибирь» (г. Новосибирск)

³МБЛПУ «Городская клиническая больница № 29» (г. Новокузнецк)

Целью исследования явилось изучение особенностей обмена железа у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в дебюте заболевания. Комплексное обследование с использованием рутинных (железо сыворотки, общая и латентная железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина, ферритин) и дополнительных (растворимые рецепторы трансферрина, гепсидин, эритропоэтин) показателей позволило выделить основные типы нарушений метаболизма железа на фоне течения злокачественного процесса.

Ключевые слова: неходжкинские злокачественные лимфомы, феррокинетика, анемия хронических заболеваний, ферритин, гепсидин, растворимые рецепторы трансферрина, эритропоэтин.

Бабаева Татьяна Николаевна — ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru

Поспелова Татьяна Ивановна — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Серегина Ольга Борисовна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон 8 (383) 279-94-06, e-mail: aleru@yandex.ru

Лямкина Анна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 279-94-06, e-mail:

Романов Вячеслав Витальевич — кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией «ИНВИТРО-Новосибирск», контактный телефон: 8 (383) 325-37-10, e-mail: vvromanov@invitro.ru

Долгушина Юлия Владимировна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», врач-гематолог отделения гематологии МБЛПУ «Городская клиническая больница № 29», e-mail: ulia-d@inbox.ru

Введение. В течение последних лет заболеваемость лимфомами имеет тенденцию к неуклонному росту — на 3–4 % в год. В России неходжкинские злокачественные лимфомы (НХЗЛ) составляют 2,8 % от всех злокачественных опухолей, а смертность от них равна 2,3 % от общей онкологической смертности [1]. У 30–50 % пациентов с лимфомами анемический синдром выявляется еще до начала химио- и радиотерапии [2]. Анемия у пациентов с лимфомами, кроме клинических симптомов коронарной недостаточности, ухудшения течения сопутствующей соматической патологии, существенного снижения качества жизни, влияет и на эффективность проводимой специфической терапии в связи со снижением уровня оксигенации опухолевой ткани и соответственно недостаточным поступлением химиопрепаратов к клеткам-мишеням [3], снижая, таким образом, возможность проведения адекватной терапии и ухудшая прогноз основного заболевания [4, 22].

Одной из разновидностей анемий хронических заболеваний и частым проявлением многих солидных опухолей и гемобластозов, в том числе НХЗЛ, является анемия злокачественных новообразований (АЗН). Все характерные патофизиологические черты АЗН (уменьшение периода жизни эритроцитов, уменьшенная реутилизация железа костным мозгом, неадекватная продукция эритропоэтина (ЭПО) и супрессия эритроидных предшественников) являются результатом активации иммунной и воспалительной систем злокачественными клетками, при этом некоторые иммунные и провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) могут потенциально способствовать развитию АЗН [5, 24]. Анемия при злокачественных новообразованиях характеризуется низким содержанием железа сыворотки, снижением железосвязывающей способности сыворотки и субнормальным уровнем насыщения трансферрина в присутствии адекватных запасов железа ферритина и костного мозга [6].

Уровень ферритина сыворотки, являющийся полезным индикатором содержания железа в организме у пациентов без хронической патологии, увеличивается у больных со злокачественными новообразованиями, в частности, в поздних стадиях и в период прогрессии заболевания [7], включаясь в железозависимые процессы и способствуя усиленной пролиферации. Приросту уровня железа способствует и гиперэкспрессия трансферриновых рецепторов 1 типа (TfR1), что регистрируется при многих видах злокачественных новообразований, включающих рак молочной железы, лейкозы, лимфомы, рак мочевого пузыря, легких [8]. Кроме того, зарубежными авторами было высказано предположение, что следствием редукции запасного пула железа и гиперэкспрессии TfR1 (последствие повышенной экспрессии железорегуляторного протеина (IRP)) является увеличение и внутриклеточного содержания железа, используемого в процессах метаболизма и пролиферации. Взаимосвязи между

метаболизмом железа и опухолевой прогрессией в настоящее время не вызывают сомнения, хотя и считаются сложными и не вполне понятными. Традиционные биохимические показатели обмена железа у пациентов со злокачественными новообразованиями (такие как железо сыворотки, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина) имеют лишь ограниченное применение из-за искажающих влияний специфического процесса на их уровни [9].

Таким образом, оценка показателей феррокинетики у пациентов с лимфомами, в том числе определение уровня базального ферритина в дебюте заболевания и на фоне проводимой специфической терапии, может являться прогностическим фактором для определения общей выживаемости и выживаемости без прогрессии и позволяет оценивать риск развития перегрузки железом, прогнозировать эффективность терапии до и после коррекции имеющихся нарушений, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы. Обследовано 62 пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), находящихся под наблюдением и получающих терапию в условиях Городского гематологического центра г. Новосибирска в период с 2012 по 2014 год. На момент обследования средний возраст больных составил $54,35 \pm 15,1$ года.

ДВККЛ относится к категории лимфом высокой степени злокачественности, для которых характерен морфологический субстрат, представленный centro- и иммунобластами, клетками с многодольчатыми ядрами, клетками с полиморфными/анаплазированными ядрами в разном количественном соотношении, высокая митотическая и пролиферативная активность и в целом агрессивный тип течения [10].

Морфологический вариант лимфом оценивался в соответствии с классификацией лимфоидных неоплазий (ВОЗ, 2008г) на основании результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Стадии заболевания присваивались согласно классификации лимфом Ann Arbor (1971), модификация Cotswold. У большинства обследованных определялись продвинутые стадии заболевания: 40 (64,5 %) пациентов — IV стадия, 11 (17,7 %) больных — III стадия, 8 (12,9 %) человек — II стадия и у 3-х (4,9 %) пациентов была верифицирована I стадия заболевания.

У всех пациентов с ДВККЛ, включенных в исследование, была произведена оценка международного прогностического индекса (IPI), учитывающего возраст пациента старше 60 лет, общий статус, соответствующий 2-4-й степени по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), повышение ЛДГ сыворотки крови в 2 и более раз, наличие более одного экстранодального поражения, стадия заболевания III или IV (см. табл.).

Распределение больных ДВККЛ в соответствии с IPI, n = 62

Группа риска	ДВККЛ (n = 62)	
	Абсолютное	%
Низкий риск (0-1-й фактор риска)	12	19,4
Низкий/промежуточный риск (2-й фактора риска)	17	27,4
Высокий/промежуточный риск (3-й фактора риска)	20	32,3
Высокий риск (4-5-й факторы риска)	13	20,9

Обследование пациентов проводилось на этапе первичной диагностики заболевания.

Исследование показателей феррокинетики выполнялось в лаборатории INVITRO (зав. клиничко-диагностической лабораторией, канд. мед. наук В. В. Романов). Всем пациентам была выполнена оценка показателей обмена железа: уровень железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), ферритин, растворимые рецепторы трансферрина (TfR), уровень гепсидина и эритропоэтина (ЭПО). Для количественного определения гепсидина, ферритина растворимых TfR, ЭПО в сыворотке крови использовался «сэндвич» — вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). На момент забора материала никто из пациентов, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и ЭПО. Определение концентрации ферритина и растворимых рецепторов трансферрина сыворотки крови выполнено при помощи наборов реагентов для количественного ИФА «Ферритин-ИФА-БЕСТ» и «Растворимый рецептор трансферрина-ИФА-БЕСТ» компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, п. Кольцово). Для количественного определения биологически активной формы человеческого ЭПО в сыворотке крови применялась диагностическая *in vitro* иммуноферментная тест-система «Biomerica EPO ELISA» (США). Для количественного определения гепсидина-25 в сыворотке крови методом ИФА без экстракции применялась тест-система «PeninsulaLaboratoriesInternational, Inc.» (США). Для оценки концентрации гепсидина сыворотки крови в качестве критерия нормативных значений были использованы данные, полученные при обследовании здоровых добровольцев группы контроля. Данный нормативный диапазон соответствовал результатам, полученным в европейском исследовании [11], где средние значения гепсидина сыворотки были распределены соответственно гендерной принадлежности и составили 21,76 нг/мл (1,67–56 нг/мл), 11,4 нг/мл (1,1–54,96 нг/мл), 23,7 нг/мл (3,34–69,19 нг/мл) для мужчин и женщин моложе и старше 55 лет соответственно. Также учитывались результаты работы T. Ganz и группы соавторов, согласно которым концентрация гепсидина у здоровых лиц варьирует от 17 до 286 нг/мл, при этом выявлены половые различия содержания пептида (у женщин 65 нг/мл, у мужчин 112 нг/мл), что обусловлено более низким содержанием ферритина у женщин по сравнению с мужчинами [12].

Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение.

Результаты и обсуждение. При анализе особенностей гемограммы больных с ДВККЛ до начала специфической терапии средний уровень гемоглобина (Hb) в группе в целом составил $127,56 \pm 24,3$ г/л. При этом у 39-ти (62,9 %) обследованных с ДВККЛ были зарегистрированы нормальные показатели уровня Hb — $140,28 \pm 14,86$ г/л, анемия была выявлена у 23-х (37,1 %) из 62-х первичных пациентов с ДВККЛ до начала специфической терапии. Анемия легкой степени тяжести (Hb $110,5 \pm 6,8$ г/л) определялась у 17-ти больных (27,4 %), средней степени тяжести (Hb $80,6 \pm 6,8$ г/л) — у 3-х (4,84 %) пациентов и тяжелой степени (Hb $61,3 \pm 4,9$ г/л) — также у 3-х (4,84 %) человек. Выявленные анемии носили нормохромный характер у 10-ти (16,12 %) больных ДВККЛ ($0,92 \pm 0,05$), тогда как у 13-ти (20,96 %) обследованных была констатирована гипохромная анемия со средним уровнем цветового показателя — $0,78 \pm 0,05$. Гиперхромная анемия не определялась ни в одном случае.

Учитывая отсутствие в группе обследованных больных индуцированной миелосупрессии (исследование проведено до начала курсовой ПХТ), предшествующей трансфузионной нагрузки, более всего вероятен вклад в патогенез развития анемии самого злокачественного новообразования.

С целью разграничения причин, потенциально способных повлиять на изменение уровня Hb, всем пациентам было выполнено исследование обмена железа с оценкой рутинных и дополнительных показателей феррокинетики.

Концентрация железа сыворотки крови, КНТ, ЛЖСС в группе больных ДВККЛ составили — $14,48 \pm 7,43$ мкмоль/л, $27,87 \pm 18,86$ %, $42,72 \pm 16,63$ мкмоль/л, что не превысило нормативных значений и не имело достоверных отличий от показателей группы контроля — $18,98 \pm 5,81$ мкмоль/л, $29,8 \pm 8,32$ % и $42,96 \pm 12,54$ мкмоль/л соответственно ($p > 0,05$). Показатели ОЖСС — $56,63 \pm 14,75$ мкмоль/л — несколько превышали значения контрольной группы (по сравнению с $42,96 \pm 12,54$ мкмоль/л, $p > 0,05$), что можно объяснить компенсаторной гиперпродукцией трансферрина клетками паренхимы печени в ответ на анемию.

Таким образом, использование рутинных методов оценки обмена железа в целом не выявило существенных отклонений от показателей контрольной группы. Вместе с этим, у 4-х из 23-х (17,4 %) больных с анемическим синдромом было выявлено снижение концентрации сывороточного железа (СЖ) менее 10 мкмоль/л (7,2–9,5 мкмоль/л), что могло свидетельствовать, в том числе о железодефицитном характере анемии. При анализе данной подгруппы больных на основании анамнеза и результатов инструментальных исследований были выделены факторы, способствующие формированию железодефицитных состояний, — эвакуаторные и резорбтивные нарушения в виде грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, хронического рефлюкс-эзофагита, гастрита, энтерита у 3-х пациентов и у 1-го пациента выявлена персистирующая хроническая язва желудка с рецидивирующими кровотечениями. Также в данной подгруппе снижение уровня СЖ сочеталось с низким КНТ (< 20 %), увеличением ОЖСС (> 75 мкмоль/л) и НЖСС (> 62 мкмоль/л), изменением эритроцитарных индексов — MCV (< 76 фл), MCH (< 28 пг). Несмотря на доказанный железодефицитный характер анемии, ни у одного из 4-х пациентов не было зафиксировано снижения уровня ферритина (< 10 нг/мл), что может быть обусловлено как иммуноопосредованными механизмами, лежащими в основе анемии при злокачественных новообразованиях, так и активностью опухолевого процесса, где ферритин выступает в качестве острофазового маркера.

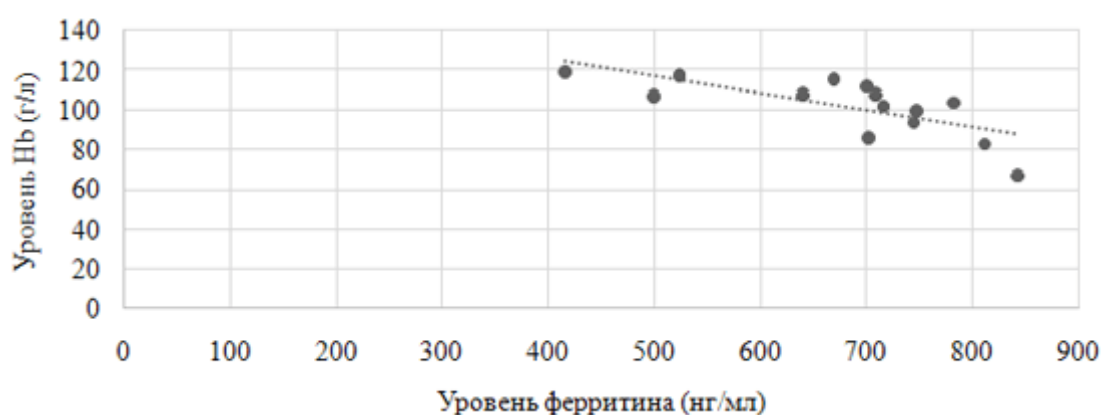
При оценке уровня ферритина сыворотки был выявлен значительный разброс показателей — от 28,91 до 827,58 нг/мл (Me = 432,18 нг/мл), со средними значениями — $411,49 \pm 254,26$ нг/мл, что достоверно превышало (в 5,8 раз) показатели контрольной группы — $70,39 \pm 65,7$ нг/мл ($p < 0,001$). Только у 30-ти (48,4 %) из 62-х пациентов концентрация ферритина сыворотки соответствовала нормативным показателям (10–350 нг/мл), диапазон выявленных значений — 28,91–325,13 нг/мл (Me = 115,86 нг/мл), средний уровень — $158,9 \pm 109,2$ нг/мл ($p > 0,05$), тогда как у 32-х (51,6 %) больных было отмечено повышение уровня сывороточного ферритина (более 350 нг/мл) с диапазоном значений — 389,32–827,58 нг/мл (Me = 602,35 нг/мл) и средней концентрацией $603,4 \pm 130,2$ нг/мл, что было достоверно (в 8,6 раз) выше значений группы контроля ($p < 0,001$). Все пациенты с высокими концентрациями ферритина относились к группам высокого/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI, кроме того, у 28-ми (87,5 %) из 32-х больных повышение ферритина сочеталось с наличием В-симптомов на момент постановки диагноза (фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10 % за 6 месяцев, ночные поты).

Таким образом, в группе больных ДВККЛ без анемического синдрома у 17-ти (43,6 %) пациентов уровень ферритина соответствовал норме, а у 22-х (56,4 %) пациентов

отмечалось повышение ферритина более 350 нг/мл.

В зависимости от уровня ферритина группа больных с анемией (23 человека, 37,1 %) была разделена на две подгруппы: с концентрацией ферритина более 350 нг/мл — 14 (60,9 %) пациентов и с показателями ферритина, соответствующими нормативным значениям, — 9 (39,1 %) больных.

С учетом отсутствия предшествующей трансфузионной нагрузки повышение концентрации ферритина сыворотки расценивалось у больных лимфомами в качестве острофазового показателя. Подтверждением этому может служить наличие двойной отрицательной корреляционной связи, которая демонстрирует снижение уровня гемоглобина с ростом содержания острофазового маркера — сывороточного ферритина ($r = -0,49$; $p < 0,05$; $n = 14$), см. рис., и увеличением концентрации ЛДГ ($r = -0,51$; $p < 0,05$; $n = 14$), СРБ ($r = -0,42$; $n = 14$). Кроме того, было выявлено снижение уровня гемоглобина параллельно повышению росту IPI для больных ДВККЛ ($r = -0,40$; $p < 0,05$; $n = 14$).



Корреляционная зависимость между уровнем Hb и ферритина в группе больных ДВККЛ с анемией на фоне ферритина сыворотки > 350 нг/мл ($n = 14$), $r = -0,49$; $p < 0,05$

Одновременно зафиксированные положительные корреляционные взаимосвязи между ростом значений сывороточного ферритина и ЛДГ ($r = 0,56$; $p < 0,05$; $n = 14$), СРБ ($r = 0,58$; $p < 0,05$; $n = 14$) также косвенно свидетельствуют об ассоциации уровня ферритина с активностью злокачественного процесса.

В группе пациентов с анемией на фоне нормального уровня ферритина (9 больных) определение генеза анемии с использованием только рутинных методик исследования обмена железа может не отражать истинную картину происходящих патогенетических изменений, учитывая, что стандартные показатели обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин) подвержены влиянию воспалительных и злокачественных процессов. При этом у ряда пациентов на фоне нормального уровня ферритина отмечалось снижение показателей СЖ, КНТ, прирост ОЖСС. Точность лабораторного диагноза при железодефицитных состояниях у больных со злокачественными и сопутствующими воспалительными процессами позволяет повысить определение уровня растворимых рецепторов трансферрина (rTfR), так как в отличие от ферритина уровень rTfR не является острофазовым маркером. Повышение экспрессии TfR эритроидными клетками наблюдается при дефиците обеспечения железом, соответственно rTfR, циркулирующие в крови, могут рассматриваться в качестве маркера адекватности снабжения железом костного мозга [13].

В целом в группе пациентов с ДВККЛ концентрация растворимых рецепторов

трансферрина в сыворотке крови была в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе, и составила $3,31 \pm 1,5$ мкг/мл по сравнению с $2,48 \pm 0,51$ мкг/мл, что, однако, не достигло уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Однако, учитывая значительный разброс показателей ($1,2-6,43$ мкг/мл, $Me = 3,15$ мкг/мл), средние значения не отражают в полной мере отличия от результатов группы контроля. Только у 8-ми (34,8 %) из 23-х пациентов с анемией концентрация гТfR сыворотки соответствовала нормативным показателям ($0,7-2,5$ мкг/мл), а у 15-ти (65,2 %) из них отмечалась повышенная концентрация гТfR.

С целью дифференциальной диагностики типов патологии обмена железа у больных лимфомами использовалось определение гепсидина и ЭПО в сыворотке или плазме крови. При оценке уровня гепсидина среди больных ДВККЛ с анемией у 5-ти из 23-х (21,7 %) пациентов регистрировались значения уровня гепсидина с диапазоном значений — $0,397-0,99$ нг/мл ($Me = 0,57$), что было достоверно ниже показателей контрольной группы — $22,8 \pm 20,97$ нг/мл ($p < 0,05$), и, вероятно, являлось признаком дефицита железа. У 18-ти (78,3 %) пациентов концентрация гепсидина сыворотки соответствовала либо превышала нормативные показатели — $5,951-80,971$ нг/мл ($Me = 58,63$ нг/мл), соответствуя одной из характерных черт АХЗ.

Величины уровня ЭПО у 12-ти (52,2 %) пациентов соответствовали референсным значениям, что, однако, в условиях анемии может свидетельствовать о неадекватной продукции ЭПО и несоответствии его концентрации степени снижения Hb [19]. Диапазон выявленных значений составил — $4,25-29,1$ мЕд/мл ($Me = 12$ мЕд/мл). У 11-ти (47,8 %) пациентов было выявлено повышение концентрации ЭПО сыворотки крови и регистрировались значения от 33 до 78,5 мЕд/мл ($Me = 50,8$ мЕд/мл).

Выводы. Таким образом, при анализе показателей феррокинетики в группе первичных больных ДВККЛ было выявлено несколько основных типов изменений обмена железа: сверхэкспрессия сывороточного ферритина (> 350 нг/мл), не достигающая критериев синдрома перегрузки железом, что может быть расценено в качестве проявления патогенетических особенностей опухолевого процесса, в том числе сверхэкспрессия ферритина на фоне анемического синдрома как проявление АЗН, железодефицитные состояния и анемия хронических заболеваний и, кроме того, регистрировались различные типы смешанных вариантов изменений обмена железа, чаще всего сочетающие в себе элементы нескольких типов (нарушения метаболизма железа, выражающиеся в разнонаправленных изменениях показателей феррокинетики).

Суммируя данные, полученные при исследовании обмена железа в группе больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, можно утверждать, что традиционные биохимические показатели обмена железа (такие как железо сыворотки, железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, КНТ) в диагностике типов анемии имеют лишь ограниченное применение из-за искажающих влияний на их уровни железодефицитных, железорефрактерных состояний, активности специфического процесса. Для адекватной оценки патологии обмена железа необходимо не только комплексное изучение всех доступных показателей феррокинетики (в том числе уровня растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, ЭПО сыворотки крови), но и рассмотрение динамики их взаимодействия, тенденций совместного роста или снижения активности.

Список литературы

1. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы / И. В. Поддубная // В кн. Клиническая онкогематология : руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. — М. : Медицина,

2007. — С. 724-770.

2. Kostova G. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma / G. Kostova, N. Siljanovski // *Prilozi*. — 2005. — N 26 (2). — P. 157-168.
3. Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy / P. L. Zinzani [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. — 2005. — Vol. 46, N 10. — P. 1449-1454.
4. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина [и др.] // *Педиатрия*. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 67-74.
5. Бессмельцев С. С. Современные подходы к лечению анемии у больных со злокачественными новообразованиями / С. С. Бессмельцев // *Онкология*. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 275-283.
6. Поспелова Т. И. Анемия при лимфомах / Т. И. Поспелова, А. С. Лямкина. — Новосибирск : НГМУ, 2008. — 183 с.
7. Suzy V Torti. Iron and cancer : more ore to be mined / Suzy V. Torti, Frank M. Torti // *Nature reviews. Cancer*. — 2013. — N 13 (5). — P. 342-355.
8. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status / Y. O. Schumacher [et al.] // *Br. J. Sports Med*. — 2002. — N 36. — P. 195-200.
9. Anemia in Hodgkin's Lymphoma : The Role of Interleukin-6 and Hepcidin / S. Hohaas [et al.] // *J. of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2010. — N 28 (15). — P. 2538-2543.
10. Поддубная И. В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / И. В. Поддубная ; под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко // *Современная онкология*. — 2013. — Экстравыпуск. — 102 с.
11. Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy / P. L. Zinzani [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. — 2005. — N 46 (10). — P. 1449-1454.
12. Galeslout Serum hepcidin : reference ranges and biochemical correlates in the general population / Tessel E. Galeslout [et al.] // *Blood*. — 2011. — N 117 (25). — P. 218-225.
13. Tracy R. Danielsa. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer / Tracy R. Danielsa [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. — 2012. — N 1820 (3). — P. 291-317.
14. Регуляторные механизмы обмена железа у больных острыми лейкозами / А. Б. Макешова [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2009. — № 7. — С. 16-20.
15. Факторы, определяющие развитие перегрузки железом у больных острыми лейкозами и апластической анемией / А. А. Левина [и др.] // *Терапевт. арх.* — 2010. — № 7. — С. 26-29.
16. Цветаева Н. В. Основы регуляции обмена железа / Н. В. Цветаева, А.А. Левина, Ю. И. Мамукова // *Клин. онкогематология*. — 2010. — № 3. — С. 278-283.
17. Nemeth E. Regulation of iron metabolism by hepcidin / E. Nemeth, T. Ganz // *Annual Review of Nutrition*. — 2006. — N 26. — P. 323-342.
18. Satoru Oshiro. Dysregulation of Iron Metabolism in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis / Satoru Oshiro, Masaki S. Morioka, Masataka Kikuchi // *Advances Pharmacological Sciences*. — 2011. — Published online Oct. 2011.
19. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями / А. С. Лямкина [и др.] // *Бюл. СО РАМН*. — 2013. — Т. 33, № 1. — С. 54-60.
20. Ganz T. Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G. Olbina, D. Girelli // *Blood*. — 2008. — N 112 (10). — С. 4292-4297.

21. Nemeth E. Regulation of iron metabolism by hepcidin / E. Nemeth, T. Ganz // Annual review nutrition. — 2006. — N 26. — P. 323-342.
22. Regulation of reactive oxygen species and genomic stability in hematopoietic stem cells / K. Naka [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2008. — N 10 (11). — P. 1883-1894.
23. Романенко Н. А. Анемия у больных онкогематологическими заболеваниями : особенности патогенеза, методы коррекции, качество жизни : дис. ... д-ра мед. наук / Н. А. Романенко. — Спб., 2015. — 299 с.
24. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 9-17.

FEATURES OF ANEMIC SYNDROME AT PATIENTS WITH DIFFUSE B-LARGE-CELL LYMPHOMA

[T. N. Babayeva¹, T. I. Pospelova¹, O. B. Seregina¹, A. S. Lyamkina¹, V. V. Romanov²,
Y. V. Dolgushina^{1,3}](#)

¹SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk)

²JSC «INVITRO-Siberia» (Novosibirsk)

³MBMPE «City Clinical Hospital N 29» (Novokuznetsk)

Research objective was studying of features of exchange of iron at patients with diffuse B-large-cell lymphoma in a disease debut. Complex inspection with usage routine (Serum iron, the general and latent iron-binding ability, coefficient of saturation of transferrin, ferritin) and additional (soluble receptors of transferrin, hepcidin, erythropoetin) indicators allowed to allocate the main types of disturbances of a metabolism of iron against the course of malignant process.

Keywords: non-Hodgkins malignant lymphoma, ferrokinetics, anemia of chronic diseases, ferritin, hepcidin, soluble receptors of transferrin, erythropoetin.

About authors:

Babayeva Tatyana Nikolaevna — assistant of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», contact phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru

Pospelova Tatyana Ivanovna — doctor of medical science, professor, head of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD, pro-rector on scientific work at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Seregina Olga Borisovna — post-graduate student of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», contact phone 8 (383) 279-94-06, e-mail: alepu@yandex.ru

Lyamkina Anna Sergeevna — candidate of medical science, assistant professor of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», office phone: 8 (383) 279-94-06, e-mail: post_gem@mail.ru

Romanov Vyacheslav Vitalyevich — candidate of medical science, head of clinicodiagnostic laboratory at JSC «INVITRO-Siberia», contact phone: 8 (383) 325-37-10, e-mail: vvromanov@invitro.ru

Dolgushina Julia Vladimirovna — correspondence post-graduate student of therapy, hematology and transfusiology chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University», hematologist of hematological unit of MBMPE «City Clinical Hospital N 29», e-mail: ulia-d@inbox.ru

List of the Literature:

1. Poddubnaya I. V. Non-Hodgkins lymphoma / I. V. Poddubnaya // In book : Clinical haemato-oncology : guidacne for doctors / Under the editorship of M. A. Volkova. — M. : Medicine, 2007. — P. 724-770.
2. Kostova G. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma / G. Kostova, N. Siljanovski // Prilozi. — 2005. — N 26 (2). — P. 157-168.
3. Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy / P. L. Zinzani [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2005. — Vol. 46, N 10. — P. 1449-1454.
4. Hepcidin as regulator of a homeostasis of iron / A. A. Levina [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 87, N 1. — P. 67-74.
5. Bessmeltsev S. S. Modern approaches to treatment of anemia at patients with malignant neoplasms / S. S. Bessmeltsev // Oncology. — 2008. — Vol. 10, N 2. — P. 275-283.
6. Pospelova of T. I. Anemia at lymphoma / T. I. Pospelova, A.S. Lyamkina. — Novosibirsk : NSMU, 2008. — 183 p.
7. Suzy V Torti. Iron and cancer : more ore to be mined / Suzy V. Torti, Frank M. Torti // Nature reviews. Cancer. — 2013. — N 13 (5). — P. 342-355.
8. Effects of exercise on soluble transferrin receptor and other variables of the iron status / Y. O. Schumacher [et al.] // Br. J. Sports Med. — 2002. — N 36. — P. 195-200.
9. Anemia in Hodgkin's Lymphoma : The Role of Interleukin-6 and Hepcidin / S. Hohaus [et al.] // J. of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2010. — N 28 (15). — P. 2538-2543.
10. Poddubnaya I. V. Russian clinical references on diagnostics and treatment of lymphoproliferative diseases / I. V. Poddubnaya ; under guidance of prof. I. V. Poddubnaya, prof. V. G. Savchenko // Modern oncology. — 2013. — Extraissue. — 102 p.
11. Role of anemia in survival of patients with elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma after chemotherapy / P. L. Zinzani [et al.] // Leukemia & Lymphoma. — 2005. — N 46 (10). — P. 1449-1454.
12. Galeslout Serum hepcidin : reference ranges and biochemical correlates in the general population / Tessel E. Galeslout [et al.] // Blood. — 2011. — N 117 (25). — P. 218-225.
13. Tracy R. Danielsa. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against cancer / Tracy R. Danielsa [et al.] // Biochim Biophys Acta. — 2012. — N 1820 (3). — P. 291-317.
14. Regulatory mechanisms of an exchange of iron at patients with acute leucosis / A. B. Makeshova [et al.] // Therapist. arch. — 2009. — N 7. — P. 16-20.
15. The factors defining development of an overload by iron in patients with acute leucosis and aplastic anemia / A. A. Levina [et al.] // Therapist. arch. — 2010. — N 7. — P. 26-29.
16. Tsvetaeva N. V. Bases of a regulation of exchange of iron / N. V. Tsvetaeva, A.A. Levina, Y. I. Mamukova // Clin. haemato-oncology. — 2010. — N 3. — P. 278-283.
17. Nemeth E. Regulation of iron metabolism by hepcidin / E. Nemeth, T. Ganz // Annual Review of Nutrition. — 2006. — N 26. — P. 323-342.
18. Satoru Oshiro. Dysregulation of Iron Metabolism in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis / Satoru Oshiro, Masaki S. Morioka, Masataka Kikuchi // Advances Pharmacological Sciences. — 2011. — Published online Oct. 2011.
19. Pathogenesis and modern therapy of anemic syndrome at elderly patients with limphoproliferative diseases / A.S. Lyamkina [et al.] // Bulletin of the SB RAMS. — 2013. — Vol. 33, N 1. — P. 54-60.

20. Ganz T. Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G. Olbina, D. Girelli // Blood. — 2008. — N 112 (10). — C. 4292-4297.
21. Nemeth E. Regulation of iron metabolism by hepcidin / E. Nemeth, T. Ganz // Annual review nutrition. — 2006. — N 26. — P. 323-342.
22. Regulation of reactive oxygen species and genomic stability in hematopoietic stem cells / K. Naka [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2008. — N 10 (11). — P. 1883-1894.
23. Romanenko N. A. Anemia at patients with oncohematological diseases: features of a pathogenesis, correction methods, life quality : theses. ... doctor of medical sciences / N. A. Romanenko. — SPb., 2015. — 299 p.
24. Simbirtsev A. S. Cytokines — new system of a regulation of protective reactions of an organism/ A. S. Simbirtsev // Cytokines and inflammation. — 2004. — Vol. 1, N 1. — P. 9-17.