

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бабаева Т.Н.<sup>1,2</sup>, Поспелова Т.И.<sup>1,2</sup>, Серегина О.Б.<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия)

**Резюме.** Цель исследования заключалась в определении основных вариантов нарушений обмена железа у больных с лимфомами на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики в исследуемой группе в дебюте заболевания. Было обследовано 98 больных со злокачественными лимфомами, средний возраст которых составил 50,68±17,1 лет. Методы: для выделения патогенетических вариантов нарушений обмена железа использовались стандартные показатели феррокинетики (железо сыворотки, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, ферритин) и дополнительные маркеры, определяемые методом ИФА (сывороточный эритропоэтин, растворимые рецепторы трансферрина, гепсидин). Результаты: структура нарушений обмена железа обследуемой группе в дебюте заболевания была представлена несколькими вариантами. Среди больных с анемией преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ) – 41,8% (n=41), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев был отмечен вариант абсолютного дефицита железа и в 83,7% (n=36) – функционального дефицита. Отдельно была выделена подгруппа лиц – 32,6% (n=32), у которых определялся опухолезависимый избыток железа без анемии. Латентный дефицит железа был выявлен в 14,3% (n=14) и железodefицитная анемия – в 2,1% (n=2) случаев. Также, была выделена группа больных, демонстрирующих признаки разнонаправленных нарушений обмена железа, не отвечающих критериям сформированных подгрупп, – 9,2% (n=9).

**Ключевые слова:** анемия; анемия хронических заболеваний; лимфома; феррокинетика; ферритин; гиперферритинемия; нарушения обмена железа; абсолютный дефицит железа; функциональный дефицит железа; избыток железа.

## TYPES OF IRON METABOLISM DISORDER IN NEWLY DIAGNOSED LYMPHOMA'S PATIENTS

Babaeva T.N.<sup>1,2</sup>, Pospelova T.I.<sup>1,2</sup>, Seregina O.B.<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Russia; <sup>2</sup>Novosibirsk clinical hospital №2, Russia)

**Summary.** The aim of research was to determinate the main types of iron metabolism disorders using the results of study of clinical and biochemical features of ferrokinetics in newly diagnosed patients with non-Hodgkin's lymphomas. For this purpose, 98 patients, suffering from malignant lymphomas have been examined. The average age was 50,68±17,1 years. Methods: to reveal pathogenetic types of iron metabolism disorders the standard measures of iron status (serum iron, total and latent iron binding capacity, transferrin saturation, serum ferritin) as well as additional markers, measured by ELISA (serum erythropoietin, soluble transferrin receptors, hepsidin). Results: the several types of iron metabolism disorders were identified. The prevalent type of iron disorders among patients with anemia was the anemia of chronic diseases – 41,8% (n=41), including of absolute iron deficiency in 16,3% of cases (n=5) and functional iron deficiency in 83,7% of cases (n=36). The tumor-associated iron overload without anemia was revealed in 32,6% of cases (n=32). In addition, the group of patients with signs of multidirectional iron metabolism disorders, that do not match with the measures of other formed groups, was determined.

**Key words:** anemia; anemia of chronic diseases; lymphoma; ferrokinetics; ferritin; hyperferritinemia; iron metabolism disorders; absolute iron deficiency; functional iron deficiency; iron overload.

Нарушения обмена железа в популяции наиболее часто проявляются течением анемии, которая может быть изолированным нарушением, а может и сопровождать течение заболеваний опухолевой, инфекционно-воспалительной или аутоиммунной природы. Частота анемического синдрома, как осложнения, широко варьирует и может достигать от 30 до 90% в зависимости от заболевания и вариантов сопутствующего ему лечения [8]. Более половины пациентов с солидными злокачественными опухолями нуждаются в проведении гемотрансфузий ввиду развития анемии тяжелой степени, тогда как легкая и умеренная анемия встречается у них еще чаще [13]. У 30-50% пациентов с лимфомами еще до начала химио- и лучевой терапии обнаруживается анемия, а к 3-4 му курсу химиотерапии этот показатель возрастает до 70% [16].

При злокачественных новообразованиях, чаще всего имеется сочетание двух и более патогенетических механизмов в развитии анемии, таких как перераспределение железа (вследствие интенсивного взаимодействия между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой, активации макрофагов, повышенной экспрессии различных цитокинов при анемии злокачественных новообразований), абсолютный дефицит железа, гемолитическое разрушение эритроцитов, вытеснение костномозгового кроветворения при метастазировании. Различные нарушения метаболизма железа наиболее актуальны для гематологических

нозологий, не имеющих первичной костномозговой локализации, тогда как при острых лейкозах, миелодиспластических синдромах анемия зачастую выступает в качестве самостоятельного синдрома [14].

Отрицательные эффекты анемии и гипоксии на течение опухолевого заболевания известны и проявляются в виде: усиления инвазивного метастатического и ангиогенного потенциала, повышения клональной гетерогенности опухоли и снижения возможностей восстановления клеточного повреждения, усиления клеточной пролиферации и нарушения фармакодинамики химиотерапевтических агентов [1]. Все эти эффекты связаны и с дефицитом железа – абсолютным или функциональным.

С другой стороны, увеличение пула железа также неблагоприятно. Ферментативная активность железа позволяет ему принимать участие в реакциях генерации свободных радикалов, что влияет не только на липиды и белковые структуры, но также вызывает окислительное повреждение ДНК и является потенциально мутагенным фактором [17]. Реактивные радикалы кислорода и азота провоцируют эпигенетические изменения, приводя к мутациям и инактивации опухоле-супрессорных генов или активации протоонкогенов, что может индуцировать неконтролируемую клеточную пролиферацию и развитие злокачественной опухоли [4,12]. Известно, что повышенные уровни ферритина в сыворотке у больных

солидными раками коррелируют с худшим прогнозом [11,15]. Некоторые исследования показали, что уровень ферритина в сыворотке напрямую связан с объемом опухолевой массы и соответствует степени активности заболевания и у пациентов с гематологическими опухолями, такими как злокачественные лимфомы и острый лейкоз [20,21]. С другой стороны, нормализация уровня ферритина сыворотки крови в период достижения ремиссии заболевания может свидетельствовать о клинической полезности определения концентрации ферритина для первоначальной оценки и оценки ответа на терапию у пациентов, в том числе, со злокачественными лимфомами [20].

Таким образом, патология метаболизма железа является одним из аспектов канцерогенеза [19], что делает актуальным детальное изучение структуры нарушений феррокинетики при заболеваниях системы крови.

Цель исследования: на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики у пациентов с лимфомами выделить основные варианты нарушения обмена железа в исследуемой группе в дебюте заболевания.

### Материалы и методы

Было обследовано 98 пациентов со злокачественными лимфомами, госпитализированных в специализированное отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2» (Городской гематологический центр) г.Новосибирска в период 2012-2014 гг.

Средний возраст пациентов составил  $50,68 \pm 17,1$  лет, по полу распределение было следующим: 48 (49%) мужчин, 50 (51%) женщин. В анализируемой группе диагнозов В-клеточной неходжкинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ) высокой степени злокачественности (диффузная В-крупноклеточная лимфома у 86,1% больных и лимфома зоны мантии у 13,9% лиц с НХЗЛ) был установлен у 72 (73,5%) и у 26 (26,5%) больных диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ). У подавляющего большинства (77,5%) больных регистрировались продвинутое (III-IV) стадии заболевания. При оценке индекса IPI неблагоприятный прогноз имели 56,9% больных НХЗЛ. Те или иные симптомы опухолевой интоксикации в общей группе больных с лимфомами имели две трети обследованных – 66,3%.

Обязательный комплекс исследований включал стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе исследование показателей миелограммы, гистологическое исследование костного мозга и биоптатов лимфоузлов, иммуноморфологическое исследование, компьютерную томографию костного мозга [6]. Обследование проводилось в дебюте заболевания до начала специфической терапии.

Для определения патогенетических вариантов анемического синдрома у всех больных исследовались показатели феррокинетики (уровень железа сыворотки (СЖ), общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС/ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень ферритина, гепсидина, растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), эритропоэтина сыворотки (ЭПО), содержание витамина В12 и фолиевой кислоты).

Для количественного определения гепсидина, ферритина, sTfR, ЭПО в сыворотке крови использовался «сэндвич» — вариант твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА). Определение концентрации ферритина и sTfR 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 тест-система «Biomerica EPO ELISA» (США). Для количественного определения гепсидина-25 в сыворотке крови методом ИФА без экстракции применя-

лась тест-система «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для оценки концентрации гепсидина сыворотки крови в качестве критерия нормативных значений были использованы данные группы контроля. На момент забора материала никто из больных, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и ЭПО. Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение.

Для статистической обработки данных использовались стандартные методы, методы корреляционного анализа данных – анализ Пирсона и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях, отличных от нормального распределения величин, значимость различий оценивалась при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Сравнение независимых выборок проводили с помощью теста Манна-Уитни. Результаты считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Учитывая общность полученных результатов, группы больных с неходжкинскими злокачественными лимфомами и лимфомой Ходжкина были объединены и оценивались совместно. Больные с характерными чертами дефицита витамина В12 и гемолиза не включались в исследование на этапе скрининга.

### Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования гемограммы больных до начала полихимиотерапии терапии анемия была выявлена у 43 (43,9%) первичных больных с лимфомами. Анемия легкой степени регистрировалась у 37 (86%) больных, средней степени – у 3 (7%) и тяжелой степени также у 3 (7%) больных. При этом у 55 (56,1%) обследованных с лимфомами были зарегистрированы нормальные показатели уровня Hb (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение анемии по степени тяжести у больных лимфомами до начала курсовой ПХТ

Уровень Hb до начала ПХТ (г/л)	Количество больных (n/%)	
	абс. (n)	%
>120	55	56,1
90-120	37	37,7
70-89	3	3,1
<70	3	3,1
Всего	98	100

Выявленная анемия носила нормохромный характер у 21 (48,8%) больных (МСН $30,2 \pm 2,16$ ) и у 22 (51,2%) лиц была определена гипохромная анемия (МСН $20,4 \pm 4,54$  пг). Гиперхромная анемия не определялась ни в одном случае.

Анемический синдром при лимфопролиферативных заболеваниях может являться следствием множества факторов: инфильтрации костного мозга патологическими клетками с вытеснением основных ростков кроветворения, в том числе, эритрона; железодефицитного состояния; анемии злокачественных новообразований; супрессивного воздействия проводимой специфической (цитостатической) терапии; дефектов продукции эндогенного эритропоэтина [5]. Несмотря на невысокий процент лиц с поражением костного мозга среди обследованных больных с НХЗЛ и ЛХ (21 больной – 29,2% и 1 больной – 3,8% соответственно) (табл. 2), сужение эритрона было отмечено в 23,6% (17 больных) и 30,8% (8 больных) случаях соответственно. Учитывая также отсутствие индуцированной миелосупрессии (исследование проведено до начала курсовой ПХТ), наиболее вероятен вклад в патогенез развития анемии самого злокачественного новообразования.

Исследование показателей обмена железа в дебюте заболевания выявило несколько характерных вариантов нарушения феррокинетики. Среди больных с ане-

Таблица 2 в качестве диагностически значимых по-

Показатель миелограммы	НХЗЛ (n= 72)			ЛимфомаХоджкина (n=26)		
	Среднее значение	абс.	%	Среднее значение	абс.	%
Бластные элементы, %	0,78±0,79	72	100	0,72±0,59	26	100
Эритроидный ряд, %	21,1±11,68	72	100	15,67±15,05	26	100
Норма (20-25%)	22,37±1,63	33	45,8	20,87±0,4	16	61,5
Сужен (менее 20%)	11,35±5,53	17	23,6	9,17±6,36	8	30,8
Расширен (более 25%)	35,7±11,5	22	30,6	46,38±13,55	2	7,7
Гранулоцитарный ряд, %	52,4±17,5	72	100	66,0±15,98	26	100
Норма (42-75%)	58,77±9,12	57	79,2	64,5±5,29	22	84,6
Сужен (менее 42%)	27,34±13,57	11	15,3	21,5	1	3,8
Расширен (более 75%)	79,12±3,15	4	5,5	81,0±3,14	3	11,6
Лимфоидный ряд, %	13,25±8,85	72	100	9,64±6,14	26	100
Норма (4-15%)	9,8±3,12	51	70,8	9,73±2,84	23	88,5
Сужен (менее 4%)	2,5±0,36	5	7	1,87±0,93	2	7,7
Расширен (более 15%)	24,8±8,21	16	22,2	24,5	1	3,8
Атипичные лимфоциты, %	8,2±8,49	21	29,2	3,5	1	3,8
Мегакариоциты, тыс. в 1 мкл	0,012±0,0046	72	100	0,035±0,014	26	100

мией преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев встречался вариант абсолютного дефицита железа, в 83,7% (n=36) – функционального дефицита железа. Принципиальная разница между абсолютным (истинным) или функциональным дефицитом железа состоит в том, что при абсолютном дефиците назначение препаратов железа приводит к быстрому его потреблению эритроидными клетками-предшественниками и активирует эритропоэз, что приводит к компенсации анемии. У пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение не будет эффективным, несмотря на то, что имеются признаки нехватки железа. Ранее считалось, что это принципиально разные состояния, но в настоящее время существуют мнения, что они часто сочетаются, т.е. наличие функционального дефицита железа не исключает наличия истинного, и наоборот [7]. Для функциональной недостаточности типичны достаточное содержание железа в депо и низкая насыщенность транспортных систем.

В числе характерных признаков АХЗ с абсолютным дефицитом железа (n=5) было сочетание критериев АХЗ в виде тенденции к росту уровня гепсидина (62,4±16,2 нг/мл, p<0,001 в сравнении с контролем – 22,8±20,97 нг/мл), субнормального уровня ЭПО (64,12±12,34 мЕд/мл, p<0,05 в сравнении с контролем – 11,28±4,48 мЕд/мл), присутствия нормальных запасов железа, измеренных по сывороточному ферритину (114,9±81,79 нг/мл), и критериев дефицита железа. На наличие абсолютного дефицита железа указывали изменения эритроцитарных индексов (MCV 68,14±4,8 фл, MCH 24,7±2,43 пг – гипохромия и микроцитоз), показателей циркулирующего пула железа: sTfR – 7,2±6,48 мкг/мл (p<0,05 в сравнении с группой контроля – 2,48±0,51 мкг/мл), КНТ – 11±4,24% (p<0,05 в сравнении с контролем – 29,8±8,32%), ОЖСС – 78,2±16,3 мкмоль/л (p<0,05 в сравнении с контролем – 42,96±12,54 мкмоль/л). Уровень сывороточного ферритина, прямо коррелирующий у здоровых лиц с объемом запасного внутриклеточного железа, у больных со злокачественными новообразованиями является одновременно острофазовым ферропротеидом и не может считаться адекватным критерием дефицита железа. Поэтому

его дефицита.

Анемия хронических заболеваний с вариантом функционального дефицита железа (n=36) была выявлена у больных без признаков абсолютного дефицита, но имеющих характерные для АХЗ низкое насыщение трансферрина (14±2,7%, p<0,05), повышенные уровни гепсидина (67,8±7,19 нг/мл) в сравнении с контролем (22,8±20,97 нг/мл, p<0,001), содержание ЭПО, не соответствующее компенсаторному (18,18±10,15 мЕд/мл), что отражает искаженный биологический ответ на гипоксию пациентов с АХЗ, а также, присутствие адекватных концентраций сывороточного ферритина (114,9±81,79 нг/мл).

Железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована у 2 больных на основании наличия в анамнезе факторов, способствующих формированию железодефицитных состояний (хронический гастроэнтерит, хронический геморрой с кровотечениями в период обострения), гипохромии и микроцитоза при оценке эритроцитарных индексов (MCH 20,7±6,21 пг, MCV 62,14±11,4 фл), изменений феррокинетики: ЖС 5,95±1,77 мкмоль/л (p<0,05), ОЖСС – 79,05±17,3 мкмоль/л (p<0,05), КНТ – 15,2±3,8% (p<0,05), ферритин – 9,1±2,68 нг/мл (p<0,001), sTfR – 15,7±1,39 мкг/мл (p<0,001), гепсидин – 0,69±0,41 нг/мл (p<0,001).

Отдельно среди больных с АХЗ с преобладающим вариантом функционального дефицита железа была выделена подгруппа лиц, у которых признаки АХЗ сочетались с избытком железа в дебюте заболевания (n=21) – ферритин 652,26±131,57 нг/мл (p<0,001).

В общей сложности, лабораторные признаки гиперферритинемии до начала терапии продемонстрировали более половины больных без анемического синдрома (58,2%, n=32). Изолированный прирост уровня ферритина сыворотки (652,26±131,57 нг/мл, p<0,001 в срав-

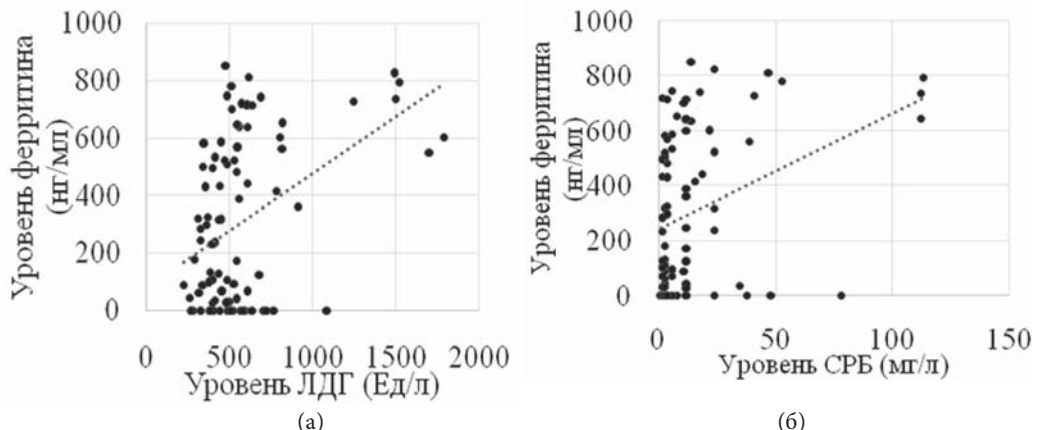


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня ферритина от ЛДГ (а), СРБ (б) у больных лимфомами в дебюте заболевания (n=98).

нении с показателями контрольной группы), с учетом отсутствия у больных гемотрансфузий в анамнезе, был расценен нами в качестве опухолеассоциированного явления. Связь уровня ферритина и активности процесса подтвердило наличие прямых корреляционных отношений между известными биохимическими опухолевыми маркерами – ЛДГ ( $r=0,45$ ,  $p<0,001$ ), СРБ ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ), принадлежностью к группам высоко-го/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ( $r = 0,45$ ;  $p<0,05$ ), а также наличием клинических симптомов опухолевой интоксикации ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 1).

Кроме того, у 42 (79,2%) из 53 больных лимфомами с повышенным уровнем ферритина отмечалось наличие В-симптомов (симптомов опухолевой интоксикации) в дебюте заболевания (фебрильная лихорадка, снижение массы тела более 10% за 6 месяцев, ночные поты). В подгруппе больных ДВККЛ ( $n=62$ ) также была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ферритина и фибриногена ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ), уровнем ферритина в дебюте опухолевого процесса и принадлежностью к группам высоко-го/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ( $r = 0,45$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 2).

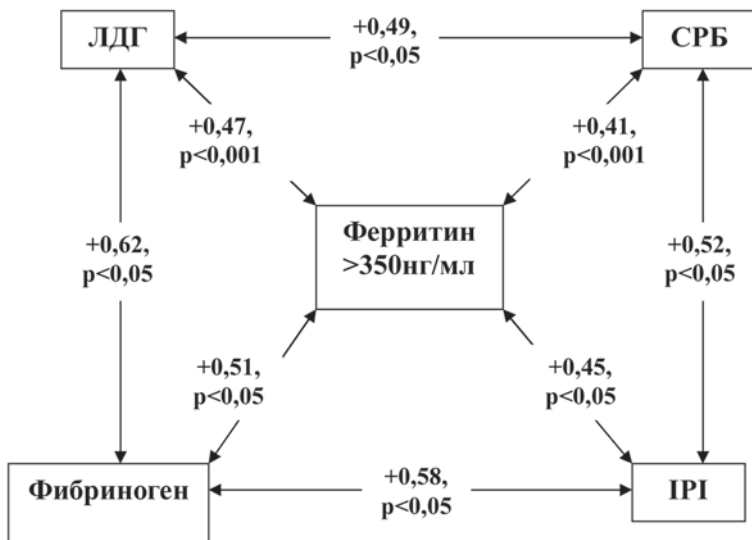


Рис. 2. Корреляционные связи уровня ферритина и показателей активности опухолевого процесса у больных лимфомами с высоким уровнем ферритина в дебюте заболевания.

У 14 больных с нормальным уровнем гемоглобина выявленные изменения расценивались преимущественно как проявления латентного дефицита железа: МСН  $23,42\pm 4,18$  пг, МСV  $70,12\pm 5,14$  фл, СЖ  $14,55\pm 4,3$  мкмоль/л, ОЖСС  $69,6\pm 12,3$  мкмоль/л ( $p<0,05$ ), КНТ  $12,15\pm 7,2\%$  ( $p<0,05$ ), ферритин  $78,7\pm 45,13$  нг/мл, sTfR  $5,28\pm 2,8$  мкг/мл ( $p<0,05$ ), гепсидин  $29,22\pm 19,7$  нг/мл (рис. 3).

Следует отметить, что больные, включенные в исследование, кроме впервые диагностированного лимфопрлиферативного заболевания, имели и различную соматическую патологию [2,10]. Это особенно харак-

терно для НХЗЛ, где средний возраст заболеваемости лимфомами предполагает 2 и более сопутствующие нозологические формы [3]. Таким образом, закономерно преобладание в структуре анемического синдрома до

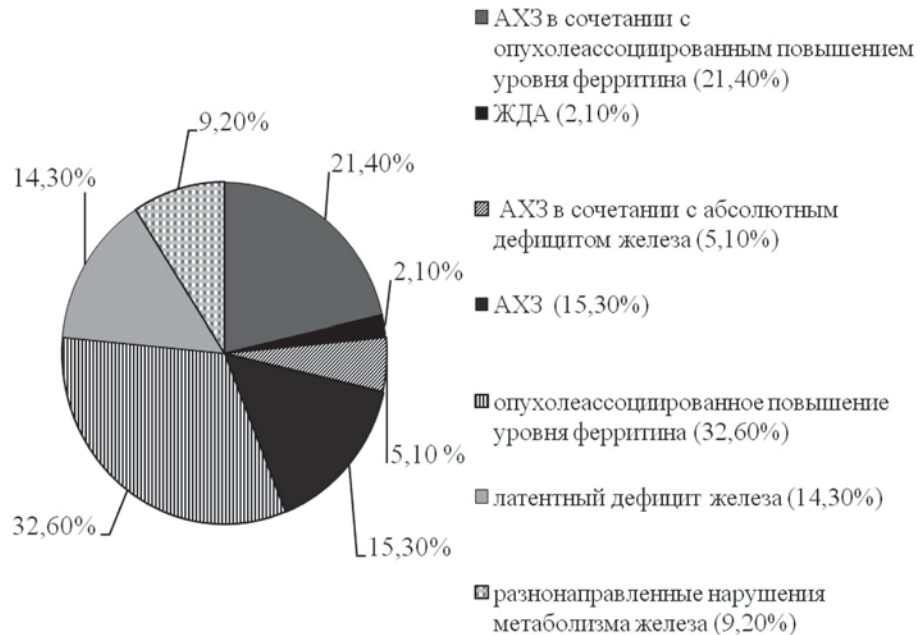


Рис. 3. Основные варианты нарушений метаболизма железа у больных лимфомами в дебюте заболевания.

начала применения химиотерапии анемии хронических заболеваний. С другой стороны, изолированная выраженная гиперферритинемия не может быть интерпретирована только как перераспределение железа при АХЗ и указывает на вклад активности опухолевого заболевания в развитие нарушения метаболизма железа.

Таким образом, структура нарушений обмена железа у больных злокачественными лимфомами в дебюте заболевания представлена несколькими вариантами: опухолеассоциированным повышением уровня ферритина – в 32,6% случаев, анемией хронических заболеваний – в 41,8% наблюдений, латентным дефицитом железа – в 14,3% и железodefицитной анемией в 2,1% случаев.

Варианты анемии хронических заболеваний и повышения уровня ферритина сыворотки являются преобладающими на этапе первичной постановки диагноза у больных лимфомами. Гиперферритинемия до начала ПХТ встречается как изолированно, так и в сочетании с картиной АХЗ и обусловлена активностью опухоли, где ферритин выступает в качестве острофазового маркера.

Интенсивное взаимодействие между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой при злокачественных новообразованиях приводит к повышенной экспрессии различных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ )), активации макрофагов, изменяя метаболизм железа [9]. Все патогенетические механизмы изменения метаболизма и утилизации железа при злокачественных новообразованиях (снижение доступности железа для эритрона вследствие блокады экспрессии трансферриновых рецепторов в активированных макрофагах и замедленного высвобождения железа из ферритина, увеличение высвобождения железа из макрофагов и включения его в эритроциты, увеличение продукции ферритина, выступающе-

го в качестве «ловушки» для железа и др.) приводят к сдвигам в результатах лабораторных тестов и, вероятно, результируют в итоге развитием анемии хронических заболеваний (злокачественных новообразований) и состояний нетрансфузионного накопления железа у больных со злокачественными лимфомами.

Суммируя данные, полученные при исследовании обмена железа в группе больных лимфомами в дебюте заболевания, можно утверждать, что традиционные биохимические показатели обмена железа (такие как железо сыворотки, железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина) в диагностике типов нарушений обмена железа 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 изуче-

ние всех доступных показателей феррокинетики (в том числе, уровня растворимых рецепторов трансферрина, гепсидина, эритропоэтина сыворотки крови), но и рассмотрение динамики их взаимодействия, тенденций совместного роста или снижения активности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 16.04.2018 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Карева Н.П., Лосева М.И., Ефремов А.В. и др. Нарушения антиоксидантного статуса у больных лимфомами и возможности его коррекции // Сибирский научный медицинский журнал. 2005. Т. 25. №3. С.30-36.
2. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. Полиорганный патология у больных гемобластомами в отдаленном периоде лечения // Терапевтический архив. 1999. №7. С.39.
3. Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопролиферативными заболеваниями // Бюллетень СО РАМН. 2013. Т. 33. №1. С.54-60. URL: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/viewFile/289/287>
4. Поспелова Т.И., Воевода В.И., Воронаева Е.Н. и др. Значение конституционных полиморфизмов гена p53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7. №3. С.56. URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/08.pdf>
5. Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах / ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет Росздрава, ГУ научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. Новосибирск: НГМУ, 2008. 183 с.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э., Бессмельцев С.С., Воробьев В.И., Вотякова О.М., Губкин А.В., Демина Е.А., Доронин В.А., Желудкова О.Г., Загоскина Т.П., Зарицкий А.Ю., Коробкин А.В., Кравченко С.К., Кузьмин А.А., Лопаткина Т.Н., Лорие Ю.Ю., Луговская С.А., Менделеева Л.П., Михайлова Н.Б. и др. // Современная онкология. 2014. С.6-126. URL: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf)
7. Рукавицин О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. 2016. Т. 11. №1. С.37-46. <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/180>
8. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 415 с.
9. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №3. С.63-70. URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/09.pdf>
10. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и

функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. 2010. Т. 9. №3. С.30-34. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1364>

11. Facciorusso A., DelPrete V., Antonino M., et al. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation // J GastroenterolHepatol. 2014. Vol. 29. №11. P.1905-1910. DOI:10.1111/jgh.12618

12. Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I., Saha B. Iron, inflammation and invasion of cancer // Clujul Medical. 2015. Vol. 88. №3. P.272-277. DOI:10.15386/cjmed-492

13. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // J Natl Cancer Inst. 1999. Vol. 91. №19. P.1616-1634.

14. Honaus S., Massini G., Giachelia M., et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin // Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010. Vol. 28. №15. P.2538-2543. DOI:10.1200/JCO.2009.27.6873

15. Jézéquel P., Champion L., Spyrtos F., et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study // Int J Cancer. 2012. Vol. 131. №2. P.426-437. DOI:10.1002/ijc.26397

16. Kostova G., Siljanovski N. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma // Prilozi. 2005. Vol. 26. №2. P.157-168.

17. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined // Nature reviews. Cancer. 2013. Vol. 13. №5. P.342-355. DOI:10.1038/nrc3495

18. Danielsa T.R., et al. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against 192 cancer // Biochim Biophys Acta. 2012. Vol. 1820. №3. P.291-317.

19. Yang S., Jun M., Hong-Li Z., et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population // Int. J. Hematol. 2008. Vol. 88. №2. P.139-144. DOI:10.1007/s12185-008-0130-3

20. Yoh K.A., Lee H.S., Park L.C., et al. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014. Vol. 14. №1. P.43-49. DOI:10.1016/j.clml.2013.09.008

21. Zhang X.Z., Su A.L., Hu M.Q., et al. Elevated serum ferritin levels in patients with hematologic malignancies // Asian Pac J Cancer Prev. 2014. Vol. 15. №15. P.6099-6101.

## REFERENCES

1. Kareva N.P., Loseva M.I., Efremov A.V., et al. Disruption of the antioxidant status in patients with lymphomas and the possibility of its correction // Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2005. Vol. 25. №3. P.30-36. (in Russian)
2. Losev M.I., Pospelova T.I., Soldatova G.S. Multiorgan

pathology in patients with hemoblastosis in the remote period of treatment // Terapevticheskiyarkhiv. 1999. №7. P.39. (in Russian)

3. Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Obgolts Yu.N. Pathogenesis and modern therapy of anemic syndrome in elderly patients with lymphoproliferative diseases // Byulleten' SO RAMN. 2013. Vol.

33. №1. P.54-60. (in Russian) URL: <https://cardiotomsk.elpub.ru/jour/article/viewFile/289/287>
4. Pospelova T.I., Voyevoda V.I., Voropayeva E.N., et al. The value of constitutional polymorphisms of the p53 gene in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008. Vol. 7. №3. P.56. (in Russian) URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/08.pdf>
5. Pospelova T.I., Lyamkina A.S. Anemia in lymphomas / Novosibirsk State University of Roszdrav, State Research Center of Clinical and Experimental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Novosibirsk: NGMU, 2008. 183 p. (in Russian)
6. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases / Al-Radi L.S., Bariah E.A., Belousova I.E., Bessmeltsev S.S., Vorobev V.I., Votyakova O.M., Gubkin A.V., Demina E.A., Doronin V.A., Zheludkova O.G., Zagoskina, T.P., Zaritsky A.Yu., Korobkin A.V., Kravchenko S.K., Kuzmin A. A., Lopatkina T.N., Lorie Y.Yu., Lugovskaya S.A., Mendeleeva L.P., Mikhailova N.B., et al. // *Sovremennaya onkologiya*. 2014. P.6-126. (in Russian) URL: [http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical\\_guidelines-draft.pdf](http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf)
7. Rukavitsin O.A. Anemia of chronic diseases: certain aspects of pathogenesis and ways of correction // *Onkogematologiya*. 2016. Vol. 11. №1. P.37-46. (in Russian) URL: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/180>
8. Hematology manual. / Ed. A.I. Vorobyov. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2005. 415 p. (in Russian)
9. Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynov I.B., et al. The clinical significance of some cytokines and their prognostic role in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008. №3. P.63-70. (in Russian) URL: <http://www.international.ssmu.ru/bull/08/p3/09.pdf>
10. Sukmanova I.A., Yakhontov D.A., Pospelova T.I., et al. Clinical picture, morphofunctional parameters and endothelial function in patients with systolic CHF of different age groups // *Cytokines and inflammation*. 2010. Vol. 9. №3. P.30-34. (in Russian) URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/1364>
11. Facciorusso A., Del Prete V., Antonino M., et al. Serum ferritin as a new prognostic factor in hepatocellular carcinoma patients treated with radiofrequency ablation // *J Gastroenterol Hepatol*. 2014. Vol. 29. №11. P.1905-1910. DOI:10.1111/jgh.12618
12. Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I., Saha B. Iron, inflammation and invasion of cancer // *Clujul Medical*. 2015. Vol. 88. №3. P.272-277. DOI:10.15386/cjmed-492
13. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment // *J Natl Cancer Inst*. 1999. Vol. 91. №19. P.1616-1634.
14. Honaus S., Massini G., Giachelia M., et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hepcidin // *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. №15. P.2538-2543. DOI:10.1200/JCO.2009.27.6873
15. Jézéquel P., Campion L., Spyrtos F., et al. Validation of tumor-associated macrophage ferritin light chain as a prognostic biomarker in node-negative breast cancer tumors: A multicentric 2004 national PHRC study // *Int J Cancer*. 2012. Vol. 131. №2. P.426-437. DOI:10.1002/ijc.26397
16. Kostova G., Siljanovski N. Erythropoietin production in patients with malignant lymphoma // *Prilozi*. 2005. Vol. 26. №2. P.157-168.
17. Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined // *Nature reviews. Cancer*. 2013. Vol. 13. №5. P.342-355. DOI:10.1038/nrc3495
18. Danielsa T.R., et al. Transferrin receptors and the targeted delivery of therapeutic agents against 192 cancer // *Biochim Biophys Acta*. 2012. Vol. 1820. №3. P.291-317.
19. Yang S., Jun M., Hong-Li Z., et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population // *Int. J. Hematol*. 2008. Vol. 88. №2. P.139-144. DOI:10.1007/s12185-008-0130-3
20. Yoh K.A., Lee H.S., Park L.C., et al. The prognostic significance of elevated levels of serum ferritin before chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014. Vol. 14. №1. P.43-49. DOI:10.1016/j.clml.2013.09.008
21. Zhang X.Z., Su A.L., Hu M.Q., et al. Elevated serum ferritin levels in patients with hematologic malignancies // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15. №15. P.6099-6101.

#### Информация об авторах:

Бабаева Татьяна Николаевна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: [babaeva\\_tatyana@inbox.ru](mailto:babaeva_tatyana@inbox.ru), телефон: 8(383)279-94-06; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: [post\\_gem@mail.ru](mailto:post_gem@mail.ru), телефон: 8(393)279-94-06; Серегина Ольга Борисовна – ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, 630091, г.Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: [alepu@yandex.ru](mailto:alepu@yandex.ru), телефон: 8(383)279-94-06.

#### Information About the Authors:

Babaeva Tatyana N. – Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52, e-mail: [babaeva\\_tatyana@inbox.ru](mailto:babaeva_tatyana@inbox.ru), phone: 8(383)2799406; Pospelova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, KrasnyProspekt, 52, e-mail: [post\\_gem@mail.ru](mailto:post_gem@mail.ru), telephone: 8(393)2799406; Seregina Olga B. – Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, 630091, Russia, Novosibirsk, KrasnyProspekt, 52, e-mail: [alepu@yandex.ru](mailto:alepu@yandex.ru), phone: 8(383)2799406.