

REFERENCES

1. Kutsenko S.A. *Fundamental toxicology*. Sankt-Petersburg; 2004. (in Russian)
2. Sukhorukov V.S. *Essays about mitochondrial pathology*. Moscow: Medpraktika; 2011. (in Russian)
3. Yur'eva E.A., Yablonskaya M.I., Raba G.P., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Pathological aspects of uzine aid (purine) diathesis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013; 58 (4): 40–6. (in Russian)

Поступила 19.06.14
Received 19.06.14

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.194-02:616-006.442]-036.1-074

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ДО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, РФ

У 23 больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, не получавших ранее лечения, исследовали периферическую кровь. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и эритропоэтина определяли с помощью иммуноферментного анализа, свободный гемоглобин – гемиглобинцианидным методом. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса, подсчитывали лейкоцитарную формулу и изучали морфологию эритроцитов.

Анемия диагностирована у 19 (83%) больных, из них у 18 анемический синдром (АС) соответствовал анемии хронического заболевания, у одного выявлена железodefицитная анемия, у остальных пациентов анемии не было. Анемия хронических заболеваний характеризовалась микроцитозом и гипохромией эритроцитов, неадекватной степени анемии продукцией эритропоэтина и функциональным дефицитом железа у большинства больных. Следует подчеркнуть, что анемия хронических заболеваний обычно является нормоцитарной нормохромной, тогда как у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина до лечения она была микроцитарной гипохромной и сопровождалась функциональным дефицитом железа. У больных без АС также отмечались микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Для своевременного определения типа анемии с целью ее адекватной коррекции до начала лечения в алгоритм обследования больных необходимо включать методы лабораторной диагностики, объективно отражающие метаболизм железа (оценка уровня растворимых рецепторов трансферрина, ферритина) и адекватность гормонального ответа на степень анемии (выработка эритропоэтина).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; анемия хронического заболевания; растворимые рецепторы трансферрина; ферритин; эритропоэтин.

Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I., Demina E.A.

THE CHARACTERISTICS OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PREVALENT PHASES OF HODGKIN LYMPHOMA BEFORE TREATMENT

The N.N. Blokhin Russian oncological research center, 115478 Moscow, Russia

The study was carried out to analyze peripheral blood covering 23 patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma received no treatment previously. The clinical analysis of blood was implemented using hematologic analyzer Sysmex XE-2100. The content of ferritin, soluble receptors of transferrin and erythropoietin was estimated using enzyme-linked immunosorbent assay. The free hemoglobin was estimated using hemoglobin cyanide method. The direct Coombs test, counting of leukogram and analysis of morphology of erythrocytes were applied to all patients. The anemia is diagnosed in 19 patients (83%). In 18 out of them the anemic syndrome corresponded to anemia of chronic disease and in one patient siderotic anemia was established. The rest of patients had no anemia. The anemia of chronic diseases characterized by microcytosis and hypochromia of erythrocytes, inadequate degree of anemia by production of erythropoietin and functional deficiency of iron in most of the patients. It should be emphasized that anemia of chronic diseases commonly is normocyte normochrome anemia whereas in patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma the microcyte hypochrome anemia was detected before the treatment and it was followed by functional deficiency of iron. In patients without anemic syndrome microcytosis and hypochromia of erythrocytes were marked too. The techniques of laboratory diagnostic objectively reflecting iron metabolism (evaluation of level of soluble receptors of transferrin and ferritin) and appropriate hormonal response to degree of anemia (production of erythropoietin) are to be included into algorithm of treatment of patients. The purpose is to timely detect type of anemia with the purpose of its appropriate correction prior to treatment onset.

Key words: Hodgkin lymphoma; anemia of chronic disease; soluble receptor; transferrin; ferritin; erythropoietin

Для корреспонденции:

Зубрихина Галина Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
E-mail: zubrlab@list.ru

Таблица 1

Число исследований в разных группах больных с распространенными стадиями ЛХ до лечения

Группа больных	Число больных	Характеристика эритроцитов (RBC)		
		Гипохромия, микроцитоз (MCV < 80 фл, MCH < 27 пг)	Гипохромия, нормоцитоз (MCV > 80 фл, MCH < 27 пг)	Нормохромия, нормоцитоз (MCV > 80 фл, MCH > 27 пг)
1-я (HGB в норме)	4	2	1	1
2-я (HGB > 95 г/л)	13	9	1	3
3-я (HGB 80–94 г/л)	6	5	1	0
Всего ...	23	16 (69,6%)	3 (13,0%)	4 (17,4%)
		82,6%		

За последние 50 лет в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) достигнуты успехи, доказавшие возможность излечения большинства больных. С 70-х годов XX века ЛХ признана потенциально излечимым заболеванием, а за последние 10 лет выживаемость больных увеличилась более чем на 11% [1–4]. С появлением новых, более эффективных программ лечения, число излечившихся больных возрастает. У онкологических больных при диагностике заболевания или в процессе лечения часто выявляется анемический синдром (АС), который существенно ухудшает качество жизни и является самостоятельным негативным фактором, уменьшающим продолжительность жизни. В настоящее время АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость [5–9].

АС выявляется у больных с ЛХ еще до начала лечения, его частота достигает 40–70% при распространенных стадиях заболевания [5, 7]. Чаще всего АС носит характер анемии хронического заболевания (АХЗ); он не только снижает качество жизни, но и является самостоятельным неблагоприятным прогностическим признаком, влияющим как на безрецидивную выживаемость, так и на продолжительность жизни больных [5, 10, 11]. Развитие АС препятствует планомерному проведению лечения и обуславливает необходимость применения массивной заместительной и симптоматической терапии [12]. Своевременное определение типа анемии и адекватная ее коррекция помогают решить многие вопросы лечения злокачественных лимфом.

Цель нашего исследования – изучение и анализ показателей периферической крови для дифференциальной диагностики АС у больных с распространенными стадиями ЛХ, не получавших ранее лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено у 23 больных с распространенными стадиями ЛХ, не получавших ранее лечения: 15 женщин в возрасте от 17 лет до 41 года (31,4±3,4 года) и 8 мужчин в возрасте от 27 до 63 лет (38,0±6,8 года). Больные, поступившие на лечение в гематологическое отделение РОНЦ им. Н.Н.Блохина, имели дополнительные неблагоприятные прогностические факторы, такие как большая масса опухоли и агрессивное течение заболевания. В качестве контрольной группы выбраны 49 здоровых лиц (сотрудники, доноры), у которых исследовали аналогичные показатели.

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Из показателей красной крови, помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них гемоглобина (HGB), оценивали расчетные показатели: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание (MCH) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), а также содержание фрагментов (FRC). Анализирова-

ли абсолютное и относительное количество ретикулоцитов (RET) и ретикулоцитарные индексы, характеризующие степень зрелости RET – число мелких (зрелые формы – LFR), средних, крупных (молодые формы – MFR, HFR) и отдельно число незрелых форм (IRF) как сумму крупных и средних RET. Исследовали концентрацию гемоглобина в ретикулоците (RET-HE).

В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (Ferr) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), растворимый рецептор трансферрина (sTfR) – с помощью наборов фирмы BioVendor (Чехия) и уровень эндогенного эритропоэтина (EPO) – с помощью наборов фирмы Biomerica (США).

Число микро- и макроцитов, гипо- и гиперхромных эритроцитов определяли на анализаторе Advia-120 (США). У всех больных подсчитывали лейкоцитарную формулу и исследовали морфологию эритроцитов.

Статистическую значимость различий определяли при непараметрическом распределении данных по *W*-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В зависимости от концентрации HGB все больные были разделены на 3 группы: без анемии (1-я группа, $n = 4$), с анемией легкой (2-я группа, $n = 13$) и умеренной (3-я, $n = 6$ человек) степени (табл. 1).

Концентрация HGB в 1-й группе составила в среднем 135±2,5 г/л с колебаниями 129–141 г/л, медиана (Me) 136 г/л (табл. 2). Несмотря на отсутствие АС у больных этой группы,

Таблица 2

Показатели красной крови у больных с распространенными стадиями ЛХ до лечения

Группа больных	Число больных	Показатель	RBC, $\cdot 10^{12}/л$	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	RET, %	RET-HE, пг	Delta-HGB (RET-He)-MCH, пг	FRC, %
1-я	4	$\bar{X} \pm m$	5,1±0,19	135±2,5	79,4±3,2	26,2±0,5	1,21±0,16	32,4±1,59		0,085±0,065
		Медиана	5,2	136	82,3	26,2	1,2	30,7	8,0	0,02
		Диапазон	4,5–5,4	129–141	73,0–82,9	25,7–28,7	0,87–1,61	30,1–38,0	2,2–30,4	0,02–0,28
2-я	13	$\bar{X} \pm m$	4,6±0,14	110±1,9	77,9±2,1	24,3±0,8	1,2±0,14	27,0±1,2	2,7±1,03	1,45±0,46*
		Медиана	4,6	107	78,1	23,7*	1,1	26,4*	1,9	1,2
		Диапазон	3,84–5,59	100–125	73,5–88,6	22,8–28,2	0,46–1,81	24,2–34,0	0,3–10,3	0,22–4,59
3-я	6	$\bar{X} \pm m$	3,8±0,06*	88±1,8	75,2±1,3	22,9±0,5	1,1±1,15	25,0±0,87	2,2±0,74	2,2±0,84*
		Медиана	3,8	88	78,1	22,7**	1,1	26,2**	1,9	1,2
		Диапазон	3,64–4,05	82–93	71,9–80,0	21,9–25,1	0,86–1,86	22,1–27,1	0–3,4	0–4,4

Примечание. * – различия показателей по сравнению с 1-й группой больных ($p < 0,05$); ** – различия показателей по сравнению со 2-й группой больных ($p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и эритропоэтина в разных группах больных с распространенными стадиями ЛХ до лечения

Группа больных	Число больных	Показатели	Ferr, нг/мл	sTfR, мкг/мл	ЕРО, МЕ/мл
1-я	4	$\bar{X} \pm m$	100,0±23,0	1,4±0,33	78,4±40,8
		Медиана	101,3	1,2	65,2
		Диапазон	51,9–145,5	0,78–2,3	10,1–173,3
2-я	13	$\bar{X} \pm m$	365,0±126,0	1,6±0,32	128,3±53,8
		Медиана	145	1,5	30,8
		Диапазон	18,2–1552	0,23–4,0	2,3–494,2
3-я	6	$\bar{X} \pm m$	524,3±282,8	1,5±0,44	40,0±27,6
		Медиана	145	1,5	30,8
		Диапазон	22,3–1590	0,43–3,3	8,0–150,0

только в одном случае эритроциты имели нормальные характеристики (нормоциты), тогда как у остальных отмечались гипохромия и микроцитоз эритроцитов (см. табл. 1).

Во 2-й группе ($n = 13$) с легкой степенью АС концентрация HGB составила $110 \pm 1,9$ г/л с колебаниями 100–125 г/л (Me 107 г/л). У большинства больных ($n = 9$) анемия была микроцитарной гипохромной.

В 3-й группе ($n = 6$) анемия была умеренная ($88 \pm 1,8$ г/л) с колебаниями 82–93 г/л (Me 88 г/л), у пяти больных – микроцитарная гипохромная, у одного – нормоцитарная гипохромная (MCV 90,9 фл, MCH 25,1 пг).

Таким образом, среди всех больных ($n = 23$) у 19 (82,6%), трое из которых были без АС, выявлена гипохромия эритроцитов. Поскольку для железодефицитной анемии (ЖДА) характерны гипохромия и микроцитоз эритроцитов, у этой группы больных можно было предположить наличие истинного дефицита железа. Одним из показателей наличия или отсутствия железодефицитного состояния может служить концентрация RET-HE (табл. 2). У больных 1-й группы, без АС, она была в пределах нормы (более 28 пг) с колебаниями 30,1–38,0 пг (Me 30,7 пг). В то же время во 2-й группе она была снижена у 8 (61,5%) из 13 больных, а в 3-й группе – у всех больных ($X = 25,0$ пг с колебаниями 22,7–27,1 пг).

Наиболее частой формой АС у онкологических больных является АХЗ. В большинстве случаев АХЗ – это нормохромная нормоцитарная анемия, показатели среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах обычно нормальные. Первоначально при АХЗ анемия, как правило, носит нормоцитарный нормохромный характер. Если процесс не ликвидируется, прогрессирует, то на следующем этапе возникает нормоцитарная гипохромная анемия и на завершающем этапе – микроцитарная гипохромная анемия, являясь следствием так называемого функционального дефицита железа [13]. Функциональным дефицитом железа называют ситуацию, в которой, несмотря на наличие несомненно достаточных его запасов, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом. Железо депонировано в клетках мононуклеарных фагоцитов без вторичного его высвобождения цитокинами.

Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ определяют содержание Ferr в сыворотке крови и sTfR. Истинный дефицит железа (ЖДА), возникающий на фоне хронических кровопотерь, характеризуется микроцитозом, гипохромией эритроцитов и низким уровнем Ferr. Для ЖДА, помимо снижения содержания Ferr, характерно усиление синтеза рецепторов трансферрина на поверхности эритроидных предшественников с увеличенным высвобождением части рецепторов в кровь, где определяется повышенное их содержание. При АХЗ, наоборот, содержание Ferr повышено, а уровень sTfR, как правило, нормальный или снижен [15].

В нашем наблюдении у большинства (17) больных содержание Ferr было повышено (132–1590 нг/мл), а уровень sTfR – в норме (0,78–2,3 мкг/мл) или снижен (0,43–0,78 мкг/мл) (табл. 3).

Следует отметить, что у двух больных без АС содержание Ferr было повышено (132–145 мкг/мл); это можно объяснить тем, что Ferr является острофазовым белком, и его содержание может повышаться вне зависимости от железодефицитного состояния. Уровень sTfR оказался у всех больных без АС в пределах нормы (0,44–4,3 мкг/мл). Поскольку у большинства больных без АС на фоне повышенного содержания Ferr наблюдались микроцитоз и гипохромия эритроцитов, их можно было отнести в группу больных с латентной формой АХЗ с функциональным дефицитом железа.

У трех больных с АС выявлен высокий уровень sTfR (3,2, 3,3 и 4,0 мкг/мл), при этом у одного больного с анемией легкой степени (100 г/л) отмечено снижение содержания Ferr (18,2 нг/мл), уровень sTfR составлял 4,0 мкг/мл. Этого больного можно было рассматривать как больного с истинной ЖДА. В противоположность этому у двух других больных с АС (HGB 83,0 и 106 г/л) содержание Ferr превышало 100 нг/мл (145 и 150 нг/мл), уровень RET-HE был снижен в обоих случаях (23,2 и 26,3 пг). Этих больных можно было расценивать как больных с истинным дефицитом железа на фоне АХЗ. Остальные 16 больных с АС были отнесены к группе больных с АХЗ с функциональным дефицитом железа.

В группе больных с АХЗ отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение популяции микроцитов ($9,4 \pm 2,5\%$) и гипохромных эритроцитов ($2,8 \pm 0,1\%$) по сравнению с таковыми в контроле ($0,5 \pm 0,1\%$).

Содержание фрагментированных эритроцитов (FRC) в группе больных с АС в относительных ($1,86 \pm 0,43\%$ с колебаниями 0–4,6%) и особенно в абсолютных ($195,0 \pm 43,0 \cdot 10^9/л$) значениях было значительно выше нормы ($p < 0,05$). В то же время у больных без АС число фрагментов оставалось в пределах нормы ($0,02–0,28\%$; $85,0 \pm 6,53 \cdot 10^9/л$).

Количество RET у всех больных не превышало 2% ($0,46–1,9\%$). Более чем у половины (58%) больных количество молодых, незрелых RET было повышено (15–28%). Среди больных с повышенным содержанием незрелых RET оказались и все больные без АС. Появление большого количества незрелых RET свидетельствует о напряжении кроветворения и выходом в периферическую кровь молодых, незрелых, элементов эритроидного ростка (табл. 4).

Анализируя уровень ЕРО, следует сказать, что его повышение отмечается при состоянии гипоксии, которое обычно

Таблица 4

Ретикулоцитарные индексы у больных с ЛХ до лечения ($\bar{X} \pm m$)

Группа больных	RET, %	RET, $\cdot 10^9/л$	IRF, %	LFR, %	MFR, %	HFR, %	RET-HE, пг
Контроль (49)	1,0±0,03	42,6±3,5	8,1±0,1	91,7±0,3	8,4±0,3	0,8±0,1	34,6±0,5
Все больные (23)	1,1±0,09	53,0±4,1	13,5±1,4*	86,2±1,3*	12,9±1,1*	2,6±0,7*	27,4±0,9*
Больные без АС (4)	1,2±0,1	61,0±2,2	10,5±2,3	89,4±2,3	9,3±2,1	1,2±0,3	32,4±1,6
Больные с АС (19)	1,1±0,1	51,3±1,2	14,6±2,0*	83,4±1,7*	11,5±1,1*	3,0±0,7*	26,3±1,0*

Примечание. * – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

Показатели крови у больных с ЛХ до лечения ($\bar{X} \pm m$)

Группа больных	WBC, · 10 ⁹ /л	Нейтрофилы, % (· 10 ⁹ /л)	Лимфоциты, % (· 10 ⁹ /л)	PLT, · 10 ⁹ /л	MPV, фл	PDW, %	PCT, %	IPF, ед.
Контроль (49)	6,2±0,2	57,8±0,8 (3,58±0,5)	29,7±0,5 (1,84±0,4)	226±22,6	10,9±0,5	14,3±0,3	0,3±0,04	2,4±0,1
Больные, вся группа (23)	13,8±1,4*	79,2±1,7* (10,3±1,1)	13,1±1,7 (1,8±0,4)	411,6±28,6*	9,8±0,2	10,9±0,3	0,4±0,03	2,3±0,3
Больные без АС (4)	10,5±0,9*	80,5±1,8* (8,5±1,8)	9,5±1,7 (1,0±0,5)	276,5±25,6	10,3±0,5	11,9±0,8	0,3±0,01	2,8±0,5
Больные с АС (19)	14,9±1,8*	80,2±4,0* (11,8±2,3)	13,2±2,1 (2,0±0,7)	455,8±27,5*	9,6±0,2	10,5±0,2	0,4±0,03	2,3±0,3
Больные с АХЗ (18)	16,4±1,8* (81,1±2,1* (13,2±2,7)	11,3±2,1 (1,8±0,7)	467,5±31,1*	9,6±0,2	10,5±0,2	0,4±0,03	2,0±0,3

Примечание. WBC – лейкоциты; PLT – тромбоциты; MPV – средний объем тромбоцита; PDW – ширина распределения тромбоцитов по объему; PCT – тромбокрит; IPF – фракция незрелых тромбоцитов; * – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

наблюдается при АС [14]. Среди 18 больных с АХЗ увеличение содержания ЕРО более 100 мЕ/мл с колебаниями от 107 до 494 мЕ/мл отмечено у 5 (28%). У остальных 13 больных уровень ЕРО колебался от 2,3 до 45,0 мЕ/мл (17,1±3,8 мЕ/мл; Ме 11,5 мЕ/мл), т. е. был неадекватным степени анемии.

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии ставили прямую пробу Кумбса (гелевый тест), результаты которой были отрицательными у всех больных. Исследование свободного НГВ плазмы, которое проводилось для исключения внутрисосудистого гемолиза эритроцитов, не выявило значительного увеличения его содержания в плазме крови – показатели были на нижней границе нормы.

У больных с распространенными стадиями ЛХ до лечения выявили значительный ($p < 0,001$) лейкоцитоз и тромбоцитоз (табл. 5). Количество лейкоцитов (WBC) было увеличено в основном за счет гиперпродукции сегментоядерных нейтрофилов. Напротив, количество лимфоцитов оказалось сниженным в относительных значениях (в %) и сохранно в абсолютных. Число WBC и тромбоцитов (PLT) и абсолютное число нейтрофилов у пациентов с АС оказались значительно выше, чем у больных без АС ($p < 0,05$). Число незрелых форм PLT существенно не отличалось от нормальных величин во всех группах больных.

Любое злокачественное новообразование – это хроническое системное заболевание, при котором нарушается система гомеостаза, в частности выявляется цитокиновая дисрегуляция, которая способствует развитию гематологического стресс-синдрома, следствием чего является АХЗ [16]. АХЗ – условное, собирательное понятие. Она развивается как у больных с различными хроническими воспалительными процессами, так и у онкологических больных. Общим для АХЗ является угнетение продукции ЕРО и нарушение метаболизма железа [17]. Чаще развивается функциональный дефицит железа. Он выражается в накоплении в макрофагах Ferr, перенос его к трансферрину нарушается, что влечет за собой снижение уровня железа в сыворотке крови. При этом концентрация Ferr, отражающая запас (или депо) железа в организме, остается в норме или значительно повышается, а уровень sTfR снижается [18, 19]. Самые выраженные изменения отмечаются у больных на более поздних стадиях заболевания [20].

АХЗ и ЖДА, являющиеся наиболее распространенными формами анемии, дифференцируются в первую очередь в зависимости от содержания железа. Стандартные (обычные) показатели, такие как содержание железа, Ferr в сыворотке крови, подвержены влиянию хронических воспалительных процессов, которые нередко сопровождают опухолевые заболевания, что приводит к получению неоднозначных результатов. Считается, что у больных с АХЗ уровень Ferr менее 100 мг/мл следует рассматривать как значительный дефицит железа, что требует коррекции препаратами железа [21].

В отличие от Ferr концентрация sTfR повышается при

недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях [18]. Таким образом, определение концентрации sTfR в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза железодефицитного состояния даже у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями.

Наибольшее значение для дифференциальной диагностики АХЗ имеет определение ЕРО в сыворотке или плазме крови. Согласно многочисленным данным литературы, недостаток ЕРО вызывает ускоренный апоптоз эритроидных клеток в костном мозге и может привести к снижению продукции зрелых эритроцитов [15, 20, 22]. Неадекватно низкая продукция ЕРО по отношению к степени АС – характерная особенность АХЗ.

Синтез и секреция ЕРО играют важную патофизиологическую роль в развитии первичных и вторичных нарушений эритрона, приводящих к изменению устойчивого эритроцитарного равновесия. Повышенная продукция ЕРО при анемиях может быть компенсаторной и адекватной, т. е. направленной на приспособление организма к изменениям оксигенации тканей и на приведение числа эритроцитов в соответствие с потребностями организма в кислороде. Точное измерение уровня ЕРО в крови при целом ряде первичных и вторичных нарушений эритрона имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение [15, 17].

Следует подчеркнуть, что в группе с распространенными стадиями ЛХ значительная популяция микроцитарных гипохромных эритроцитов выявлена в периферической крови у больных как с АС, так и без него. Наряду с этим отмечено увеличение числа фрагментов, что может свидетельствовать о разрушении эритроцитов, а относительно небольшое количество ретикулоцитов – о неэффективном эритропоэзе.

Выводы. 1. У большинства больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания еще до лечения выявляется АС.

2. Особенностью АС в данной группе больных является наличие анемии хронических заболеваний (АХЗ) с выраженным функциональным дефицитом железа: отмечаются микроцитоз, гипохромия эритроцитов и низкое содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-HE), что обычно не характерно для АХЗ онкологических больных, которая чаще бывает нормоцитарной нормохромной с нормальным уровнем RET-HE.

3. Микроцитоз, гипохромия эритроцитов и низкий уровень RET-HE в крови чаще свидетельствуют о ЖДА, которая может встречаться у больных с распространенными стадиями ЛХ.

4. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ необходимо определять содержание ферритина (Ferr) в сыворотке крови, растворимых трансферриновых рецепторов (sTfR) и уровень эритропоэтина (ЕРО).

5. Истинный дефицит железа (ЖДА), возникающий на фоне хронических кровопотерь, характеризуется микроцитозом, гипохромией эритроцитов, низким уровнем Ferr в сыво-

ротке крови, высоким содержанием sTfR и высоким уровнем ЕРО и может встречаться у больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания до лечения.

6. Для АХЗ, наоборот, характерно повышенное содержание Ferr с нормальным или сниженным содержанием sTfR и неадекватно низким гормональным ответом ЕРО на степень анемии.

7. Микроцитоз, гипохромия эритроцитов с низким уровнем RET-HE, с содержанием Ferr менее 100 нг/мл у больных ЛХ с распространенными стадиями заболевания до лечения свидетельствуют о значительном функциональном дефиците Ferr.

8. Уровень Ferr ниже 100 нг/мл у больных АХЗ с функциональным дефицитом Ferr требует коррекции препаратами железа.

9. Микроцитоз и гипохромия эритроцитов, выявленные у части больных ЛХ без АС, сочетается, как правило, с высокими содержанием Ferr, что свидетельствует о латентном функциональном дефиците железа у больных АХЗ.

ЛИТЕРАТУРА

- Canellos G.P., Rosenberg S.A., Friedberg J.W., Lister T.A., DeVita V.T. Treatment of Hodgkin Lymphoma: A 50-Year Perspective. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (3): 163–8.
- Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. *Клиническая онкогематология.* 2014; 7 (2): 184–91.
- Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W. D. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (27): 4548–54.
- Аксель Е.М., Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2011; 022 (3s): 54–92.
- Stanca O., Ciobanu A.M., Lupu A.r., Ghimici C., Triantafyllidis I., Colita A. et al. Onset risk factors and treatment response features of refractory Hodgkin lymphoma. *Maedica (Buchar).* 2013; 8 (4): 343–6.
- Bierman P.J., Lynch J.C., Whalen V.L., Kessinger A., Vose J.M., Armitage J.O. The international prognostic factors project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (9): 1370–7.
- Josting A., Engert A., Diehl V., Canellos G.P. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 1): 112–6.
- Barrett-Lee P.J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P.A. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncology.* 2006; 70 (1): 34–48.
- Caro J.J., Salas V., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001; 91: 2214–21.
- Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (21): 1506–14.
- Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Brit. J. Haematol.* 2008; 141 (1): 3–13.
- Филатова Л.В., Тарасенкова А.А., Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Основные подходы к терапии рефрактерных форм и рецидивов лимфомы Ходжкина. *Вопросы онкологии.* 2012; 58 (4): 443–53.
- Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Анемический синдром у онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009; 20 (4): 57–62.
- Павлов А.Д., Моршчак Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Сараева Н.О. Механизмы развития анемии при гемобластазах. *Гематология и трансфузиология.* 2007; 52 (1): 31–7.
- Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология.* 2012; 5 (4): 296–304.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2012; 57 (7): 19–24.
- Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н. Дифференциальная диагностика анемического синдрома онкологических больных. *Технология живых систем.* 2013; 10 (3): 64–9.
- Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab. Hemat.* 2005; 11 (1): 14–23.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Особенности метаболизма железа онкологических больных. *Технология живых систем.* 2013; 10 (5): 3–12.

REFERENCES

- Canellos G.P., Rosenberg S.A., Friedberg J.W., Lister T.A., DeVita V.T. Treatment of Hodgkin Lymphoma: A 50-Year Perspective. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (3): 163–8.
- Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Rumyantsev A.G. Quality of life of teenagers and young adults with long remissions Hodgkin's lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2014; 7 (2): 184–91. (in Russian)
- Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W. D. et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (27): 4548–54.
- Aksel' E.M., Davydov M.I. Incidence of malignant new growths of the population of Russia and CIS countries in 2008. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN.* 2011; 22 (3s): 54–92. (in Russian)
- Stanca O., Ciobanu A.M., Lupu A.r., Ghimici C., Triantafyllidis I., Colita A. et al. Onset risk factors and treatment response features of refractory Hodgkin lymphoma. *Maedica (Buchar).* 2013; 8 (4): 343–6.
- Bierman P.J., Lynch J.C., Whalen V.L., Kessinger A., Vose J.M., Armitage J.O. The international prognostic factors project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (9): 1370–7.
- Josting A., Engert A., Diehl V., Canellos G.P. Prognostic factors and treatment outcome in patients with primary progressive and relapsed Hodgkin's disease. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 1): 112–6.
- Barrett-Lee P.J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P.A. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncology.* 2006; 70 (1): 34–48.
- Caro J.J., Salas V., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001; 91: 2214–21.
- Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339 (21): 1506–14.
- Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *Brit. J. Haematol.* 2008; 141 (1): 3–13.
- Filatova L.V., Tarasenkova A.A., Semiglazova T. Yu., Gershanovich M.L. Fundamental approaches to the treatment of refractory and relapsed Hodgkin lymphoma. *Voprosy Onkologii.* 2012; 58 (4): 443–53. (in Russian)
- Zubrikhina G.N., Blindar' V.N., Matveeva I. Anemic syndrome at oncological patients. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN.* 2009; 20 (4): 57–62. (in Russian)
- Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rumyantsev A.G. *Eritropoiesys, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects.* Moscow: GEO-TAR-Media; 2011. (in Russian)
- Saraeva N.O. Mechanisms of development of anemia at the hematologic malignancy. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2007; 52 (1): 31–7. (in Russian)
- Rukavitsyn O.A. Topical issue of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2012; 5 (4): 296–304. (in Russian)
- Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. Algorithm of modern laboratory diagnostics of an anemic syndrome of oncological patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; 9 (7): 19–24. (in Russian)
- Zubrikhina G.N., Blindar' V.N. Differential diagnostics of an anemic syndrome of oncological patients. *Tekhnologiya zhivyykh sistem.* 2013; 10 (3): 64–9. (in Russian)
- Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab. Hemat.* 2005; 11 (1): 14–23.
- Blindar' V.N., Zubrikhina G.N. Features of iron metabolism of oncological patients. *Tekhnologiya zhivyykh sistem.* 2013; 10 (5): 3–12. (in Russian)

Поступила 21.10.14

Received 21.10.14