

УДК 616-006.448

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ  
НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ****Тебенева Полина Александровна,**

студентка кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»  
tebenevapolli987654321@yandex.ru

**Александрова Анастасия Дмитриевна,**

ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»  
nikanorushka98@gmail.com

**Аннотация**

Анемический синдром является частым проявлением злокачественных новообразований. При неходжкинских лимфомах (НХЛ) подавление эритроцитарного роста кроветворения с дальнейшим развитием анемии зависит от типа опухолевой инфильтрации. Существуют различные механизмы подавления эритроидного роста при злокачественных процессах системы крови. Развитие анемии злокачественных новообразований (АЗН) у пациентов является неблагоприятным прогностическим признаком, так как влияет не только на общее состояние пациента и прогноз основного заболевания, но и на адекватный ответ на проведение противоопухолевой терапии. Несомненно, что понимание этиопатогенеза изменений эритропоэза при НХЛ помогает проводить своевременную и эффективную коррекцию анемического синдрома.

**Ключевые слова:** неходжкинские лимфомы, анемия, эритропоэз, эритрон, костный мозг.

**MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ANEMIC SYNDROME IN NON-  
HODGKIN'S LYMPHOMAS****Tebeneva Polina Alexandrovna,**

student of the Department of Pathological Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University"  
tebenevapolli987654321@yandex.ru

**Alexandrova Anastasia Dmitrievna,**

assistant at the Department of Pathological Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University"  
nikanorushka98@gmail.com

## ABSTRACT

Anemia syndrome is a common manifestation of malignant neoplasms. In non-Hodgkin's lymphomas (NHL), the suppression of erythrocyte hematopoiesis with the further development of anemia depends on the type of tumor infiltration. There are various mechanisms of suppression of erythroid growth in malignant processes of the blood system. The development of anemia of malignant neoplasms in patients is an unfavorable prognostic sign, since it affects not only the general condition of the patient and the prognosis of the underlying disease, but also an adequate response to antitumor therapy. Undoubtedly, understanding the etiopathogenesis of erythropoiesis changes in NHL helps to carry out timely and effective correction of the anemia syndrome.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphomas, anemia, erythropoiesis, erythron, bone marrow.

## Введение

## Актуальность.

Неходжкинские лимфомы – это тип гемобластозов – злокачественных опухолей соединительной ткани, которые характеризуются разрастанием зрелого гранулоцитарного или агранулоцитарного звена.[6] По клеточной принадлежности выделяют две большие группы лимфом: В-клеточные и Т-клеточные лимфомы. [3] Также НХЛ подразделяются на медленно растущие (индолентные) и быстро растущие (агрессивные).[11]

По оценкам исследования «Глобальная статистика рака 2020: Оценки GLOBOCAN заболеваемости и смертности во всем мире по 36 видам рака в 185 странах» за год в мире было выявлено 545 000 новых случаев НХЛ, из них 260 000- смертей (11-е место среди ведущих причин смертности от рака в 2020 году). [4] Нарушения эритропоэза при НХЛ определяются у пациентов в 60-80% случаев. У 30-50% пациентов анемический синдром развивается до начала проводимой противоопухолевой терапии. [6]

Анемический синдром сопровождается гипоксией внутренних органов и тканей, а также нарушением их микроциркуляции, поэтому любые изменения, затрагивающие эритроциты влияют на качество жизни пациента и на ее продолжительность. [3]

Анемия, развившаяся вследствие угнетения эритроцитарного ростка кроветворения, является неблагоприятным прогностическим признаком, так как отяжеляет течение лимфопролиферативных заболеваний, увеличивает вероятность развития осложнений основного заболевания, снижает эффективность проводимой терапии. Своевременная коррекция нарушений эритропоэза способствует менее тяжелому течению заболевания (или более легкому) и благоприятно влияет на общий прогноз жизни и здоровья пациента. [8]

Цель исследования. Обобщить актуальные литературные данные о современных представлениях относительно анемического синдрома в условиях изменения эритроцитарного кроветворения при неходжкинских лимфомах.

Материалы. В процессе работы были проанализированы научно-исследовательские работы, посвященные изучению клинических случаев, а также обзорные и экспериментальные статьи. Для подбора актуальной литературы использовались следующие базы данных: Pubmed, Cyberleninka, E-library.

## Результаты.

При прижизненной диагностике анемического синдрома при НХЛ в трепанобиоптатах костного мозга выявляется выраженная опухолевая инфильтрация костного мозга (КМ). [16]

Тип опухолевой инфильтрации является одним из факторов, влияющим на выраженность изменений эритрона. По данным исследования «Структурный анализ трепанобиоптатов при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах» Домниковой Н.П. и др. изменения в эритроцитарном ростке кроветворения проявляются в одинаковой степени как при индолентных, так и при агрессивных НХЛ, однако выраженность гипоплазии эритрона зависит от типа лимфомной инфильтрации КМ. [10] Так при диффузном типе опухолевой инфильтрации КМ выявляется более выраженная гипоплазия эритроидного ростка нежели при очаговом типе. Интерстициальный тип поражения костного мозга при агрессивных и индолентных лимфомах не сопровождается изменениями эритрона. [10]

Существует несколько общих механизмов угнетения эритропоэза при гемобластозах. Неходжкинские лимфомы –внекостномозговые злокачественные опухоли, однако возможно метастазирование в костный мозг, вследствие чего происходит замещение здоровых клеток эритрона на видоизмененные, при этом нарушается нормальный процесс кроветворения. [2] Еще одним распространенным механизмом является прямое цитотоксическое действие опухолевых клеток на клетки эритрона.[12] Данный механизм воздействия заключается в том, что непосредственно сами измененные клетки способны вырабатывать различные цитокины и медиаторы воспаления, способствующие угнетению эритроцитарного ростка кроветворения. [14]

Другим фактором, оказывающим влияние на нормальный процесс кроветворения, является конкурентная борьба опухолевых клеток со здоровыми за доступ к питательным веществам, что также может привести к развитию анемии, так как опухолевые клетки признаются более жизнеспособными и устойчивыми. [9]

Во всех вышеперечисленных случаях развитие анемии связано непосредственно с недостаточным синтезом эритроцитов из-за воздействия на эритроидный росток видоизмененных опухолевых клеток. Однако существуют и иные механизмы угнетения эритропоэза.

В связи с опухолевой прогрессией активируется иммунный ответ. В этом случае формируется системная гуморальная реакция, при которой происходит выброс провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ, которые способны изменять или угнетать деятельность здоровых клеток эритрона. [16] Взаимодействие иммунокомпетентных клеток с опухолевыми активирует выработку медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 1, интерлейкин 6, гамма-интерферон и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), которые ингибируют эритропоэз и снижают продолжительность жизни эритроцитов.[7] В исследовании Tisicoавт. Повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6) был идентифицирован как основной фактор развития анемии у пациентов с НХЛ. [5] Механизм угнетения эритроидного ростка кроветворения с помощью IL-6 заключается его связывании с рецепторами на поверхности клеток эритрона, запуске каскадной реакции, которая, в конечном итоге, приводит к угнетению эритроидной дифференцировки. [15] Повышенный уровень ФНО- $\alpha$  снижает продукцию эндогенного эритропоэтина при НХЛ. Достигается данный эффект путем активации NF- $\kappa$ B в клетках (ядерный фактор каппа B), регулирующего экспрессию генов, в том числе и связанных с продукцией эритропоэтина.[9] ФНО- $\alpha$  совместно с IL-6 путем активации вышеперечисленных сигнальных путей также может приводить к уменьшению экспрессии рецепторов к эритропоэтину на поверхности эритроидных клеток костного мозга и, как следствие, уменьшению чувствительности к данному ростовому фактору. [11]

Иной механизм системного снижения продукции эритропоэтина, и как следствие угнетение эритропоэза, может быть связан с нарушением работы почек из-за их поражения опухолевыми клетками или метастазами, обструкции мочевыводящих путей увеличенными ЛУ, токсического влияния на почку применяемых химиотерапевтических препаратов. [5]

Клинически поражение эритрона проявляется классическим анемическим синдромом, вне зависимости от этиопатогенеза. Часто проявляется слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности частыми головокружениями, шумом в ушах, синкопальными состояниями, тахикардией, возникающей или усиливающейся при физической нагрузке. [1]

Коррекция анемического синдрома при НХЛ непосредственно зависит от этиопатогенеза подавления эритроцитарного ростка кроветворения. Как правило при НХЛ для коррекции анемического синдрома, связанного со сниженной чувствительностью к эритропоэтину или при снижении его продукции применяют эритропоэзстимулирующие препараты. [13] Один из них – рекомбинантный эритропоэтин, в основе действия которого лежит блокада апоптоза клеток эритроцитарного ростка кроветворения, стимуляция пролиферация и дифференцировки клеток эритрона в зрелые эритроциты и выход их в периферическую кровь. Важно, что для коррекции анемии вызванной снижением чувствительности рецепторов к эритропоэтину эффективен именно синтетический эритропоэтин, а не полученный из плазмы человека. Положительный ответ на рекомбинантный эритропоэтин у пациентов с НХЛ составляет 80%. [13]

Перспективным направлением в патогенетической терапии анемического синдрома, развившегося вследствие цитотоксического действия провоспалительных цитокинов может оказаться применение интерлейкина 2, роль которого заключается в регуляции эритропоэза посредством воздействия на Т (Trg) клетки. Снижение или отсутствие интерлейкина 2 способствует увеличению продукции интерферона гамма, что в дальнейшем приводит к блоку ранней дифференцировки эритрона. [1]

Для снижения токсического действия самой опухоли необходимо проведение адекватного химиотерапевтического лечения с целью уменьшения общей опухолевой массы и процента инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга. Однако воздействие данной группы препаратов, предназначенных для лечения опухолей обладают токсическим влиянием на клетки эритрона и также приводят к развитию анемического синдрома. [12]

**Заключение.** Анемический синдром при НХЛ связан как с прямыми, так и с опосредованными влияниями опухолевых клеток на организм человека, что приводит к развитию гипоксии органов и тканей. Данный синдром влияет не только на качество жизни пациента, но и на течение основного заболевания, эффективность проводимой терапии.

Понимание этиопатогенеза гипоплазии эритроцитарного ростка кроветворения необходимо для подбора эффективной коррекции данного патологического состояния. Своевременная коррекция анемического синдрома улучшает общее состояние пациента, увеличивает его прогноз в отношении более благоприятного течения заболевания, предупреждения возникновения осложнений и эффективности проводимой противоопухолевой терапии.

#### **Список литературы:**

1. Chopra M., Langenhorst D., Beilhack A. et al. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. *Eur J Immunol* 2015;45(12): 3362-74. DOI: 10.1002/eji.201545596.

2. Isopra OA, Ziros PG, Lagadinou ED et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Acta Haematol* 2009; 121 (4): 187-95
3. Sun H, Xue L, Guo Y, Du J, Nan K, Li M. Global, regional and national burden of non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease study in 2017. *Ann Med* (2022) 54(1):633–45. doi: 10.1080/07853890.2022.2039957
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
5. Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, Ricerca BM, Maiolo E, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leukemia Lymphoma*. 2014;55(2):270–275. doi:10.3109/10428194.2013.802314
6. Yang S, Jun M, Hong-Li Z, Jian-Min W, Chun W, Lu-Gui Q, Yong-Qiang Z, Jun Z, Jian H, Zhi-Xiang S. 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 Sep;88(2):139-144. doi: 10.1007/s12185-008-0130-3. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629603.
7. Yasmeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.91>
8. Zivot, A., Lipton, J.M., Narla, A. et al. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med* 24, 11 (2018). <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0011-z>
9. Домникова Н. П., Непомнящих Г. И., Долгих Т. Ю., Петрусенко Е. Е., Качесов И. В. Морфологическое исследование трепанобиоптатов при неходжкинских лимфомах // Сибирский онкологический журнал. 2011. №3.
10. Дьячкова Наталья Юрьевна, Ковынев Игорь Борисович и др. Цитоморфологическая и молекулярно-биологическая характеристика вторичной эритроидной дисплазии при неходжкинских злокачественных лимфомах // Сибирский научный медицинский журнал. 2013
11. Ниёзова Ш. Х., Израильбекова К. Ш. Гематологическая токсичность химиотерапии злокачественных лимфом // *Colloquium-journal*. 2020. №14 (66).
12. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М.. "Патогенетическая коррекция анемии эритропоэстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями (обзор литературы) *Онкогематология*, no. 3, 2011, pp. 39-50.
13. Романенко Н.А., Алборов А.Э., Бессмельцев С.С., Шилова Е.Р., Волошин С.В., and Четкин А.В.. "Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями" *Онкогематология*, vol. 15, no. 3, 2020, pp. 95-106.
14. Романенко Николай Александрович, Бессмельцев Станислав Семёнович, Алборов Александр Эдуардович, Шилова Елена Романовна, Четкин Александр Викторович, Ханевич Михаил Дмитриевич аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля // *Казанский мед.ж.*. 2019. №6.

15. Сахин В. Т., Крюков Е. В., and Рукавицын О. А.. "Значение интерлейкина 6 в патогенезе анемии у больных с солидными опухолями и возможности терапевтической коррекции" Вестник гематологии, vol. 15, no. 1, 2019, pp. 22-28.
16. Чигринова Е. В., Павловская А. И. Современные возможности диагностики поражения костного мозга при неходжкинских лимфомах на материале трепанобиоптата // ОГ. 2006. №1-2.

#### References:

1. Chopra M., Langenhorst D., Beilhack A. et al. Interleukin-2 critically regulates bone marrow erythropoiesis and prevents anemia development. *Eur J Immunol* 2015;45(12): 3362-74. DOI: 10.1002/eji.201545596.
2. Isopra OA, Ziros PG, Lagadinou ED et al. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Acta Haematol* 2009; 121 (4): 187-95
3. Sun H, Xue L, Guo Y, Du J, Nan K, Li M. Global, regional and national burden of non-Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from global burden of disease study in 2017. *Ann Med* (2022) 54(1):633–45. doi: 10.1080/07853890.2022.2039957
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA-Cancer J Clin* (2021) 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660
5. Tisi MC, Bozzoli V, Giachelia M, Massini G, Ricerca BM, Maiolo E, et al. Anemia in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin. *Leukemia Lymphoma*. 2014;55(2):270–275. doi:10.3109/10428194.2013.802314
6. Yang S, Jun M, Hong-Li Z, Jian-Min W, Chun W, Lu-Gui Q, Yong-Qiang Z, Jun Z, Jian H, Zhi-Xiang S. 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 Sep;88(2):139-144. doi: 10.1007/s12185-008-0130-3. Epub 2008 Jul 16. PMID: 18629603.
7. Yasmeen T, Ali J, Khan K, Siddiqui N. Frequency and causes of anemia in Lymphoma patients. *Pak J Med Sci*. 2019;35(1):61-65. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.91>
8. Zivot, A., Lipton, J.M., Narla, A. et al. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med* 24, 11 (2018). <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0011-z>
9. Domnikova H. P., Nepomnyashchikh G. I., Dolgikh T. Yu., Petrusenko E. E., Kachesov I. V. Morphological study of trepanobiopates in non-Hodgkin's lymphomas // *Siberian Oncological Journal*. 2011. №3.
10. Dyachkova Natalia Yuryevna, Kovynev Igor Borisovich, etc. Cytomorphological and molecular biological characteristics of secondary erythroid dysplasia in non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Siberian Scientific Medical Journal*. 2013
11. Niezova Sh. Kh., Israelbekova K. Sh. Hematological toxicity of chemotherapy of malignant lymphomas // *Colloquium-journal*. 2020. No.14 (66).
12. Romanenko N.A., Abdulkadyrov K.M.. "Pathogenetic correction of anemia with erythropoiesis-stimulating drugs in patients with lymphoproliferative diseases (literature review) *Oncogematology*, No. 3, 2011, pp. 39-50.

13. Romanenko N.A., Alborov A.E., Bessmeltsev S.S., Shilova E.R., Voloshin S.V., and Chechetkin A.V. "Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms" *Oncogematology*, vol. 15, no 3, 2020, pp. 95-106.
14. Romanenko Nikolay Alexandrovich, Bessmeltsev Stanislav Semyonovich, Alborov Alexander Eduardovich, Shilova Elena Romanovna, Chechetkin Alexander Viktorovich, Khanevich Mikhail Dmitrievich Aspects of the pathogenesis of anemia in patients with oncological profile // *Kazansky med. zh.* 2019. No.6.
15. Sakhin V. T., Kryukov E. V., and Rukavitsyn O. A. "The importance of interleukin 6 in the pathogenesis of anemia in patients with solid tumors and the possibility of therapeutic correction" *Bulletin of Hematology*, vol. 15, No. 1, 2019, pp. 22-28.
16. Chigrinova E. V., Pavlovskaya A. I. Modern possibilities of diagnosing bone marrow lesions in non-Hodgkin's lymphomas based on trepanobiopsy material // *OG.* 2006. No.1-2.