

## ФОРМИРОВАНИЕ ИЗБЫТКА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ГРУППАХ ПРОМЕЖУТОЧНОГО И НИЗКОГО РИСКА

Татьяна Николаевна БАБАЕВА<sup>1</sup>, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>1</sup>,  
Ирина Николаевна НЕЧУНАЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

**Цель исследования** – на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) промежуточного и низкого риска выделить основные варианты формирования перегрузки железом. **Материал и методы.** Обследовано 22 пациента с МДС, получающих терапию в Городском гематологическом центре г. Новосибирска, их средний возраст составил  $62,6 \pm 12,2$  года. Критериям трансфузионной зависимости соответствовало 14 (63,6 %) человек, 8 (36,4 %) пациентов не вошли в группу трансфузионно зависимых. Для исследования обмена железа использовались стандартные показатели феррокинетики (содержание железа и ферритина в сыворотке крови, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина) и дополнительные маркеры, определяемые методом ИФА (содержание сывороточного гепсидина). **Результаты и их обсуждение.** Продемонстрирован вклад множественных трансфузий в формирование избытка железа у больных МДС: в группе пациентов, зависимых от трансфузий, концентрация железа сыворотки составила  $31,56 \pm 15,59$  мкмоль/л, коэффициент насыщения трансферрина –  $64,1 \pm 32,92$  %, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки – соответственно  $48,87 \pm 11,7$  и  $17,32 \pm 12,66$  мкмоль/л, содержание ферритина –  $689,08 \pm 104,98$  нг/мл (у больных без трансфузионной зависимости –  $24,6 \pm 7,58$  мкмоль/л,  $31,28 \pm 19,48$  %,  $51,6 \pm 17,41$  и  $35,86 \pm 16,98$  мкмоль/л,  $544,56 \pm 263,8$  нг/мл соответственно). Показано, что в зависимости от количества гемотрансфузий изменяется характер взаимосвязи между концентрацией ферритина и гепсидина: у пациентов, которым выполнено менее девяти гемотрансфузий, наблюдается тесная положительная корреляция ( $n = 6$ ;  $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ), при увеличении до 9–24 единиц эритроцитов корреляция отсутствует ( $n = 9$ ;  $r = 0,009$ ;  $p > 0,05$ ), более 24 гемотрансфузий в год сопровождаются появлением обратной зависимости ( $n = 7$ ;  $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Проведенное исследование позволило продемонстрировать роль неэффективного эритропоэза в нарушении регуляции концентрации гепсидина у больных МДС и формировании перегрузки железом вне связи с гемотрансфузиями.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром (МДС), неэффективный гемопоэз, гепсидин, ферритин, трансфузионная зависимость, феррокинетика, обмен железа, избыток железа.

Синдромы недостаточности костного мозга представляют собой группу патологий стволовых кроветворных клеток, характеризующихся неэффективным гемопоэзом и вариабельной степенью цитопений [13]. Миелодиспластический синдром (МДС) является частным случаем приобретенной недостаточности костного мозга. Заболевания с неэффективным гемопоэзом характеризуются глубокой панцитопенией, развивающейся

в результате угнетения костно-мозгового кроветворения [3], либо процесс характеризуется неэффективностью гемопоэза, нормальной или повышенной клеточностью костного мозга и одно-, двух- или трехростковой цитопенией при нарушении созревания гемопоэтических клеток с изменением их морфологических особенностей (дисплазия) и функциональных свойств [2]. Анемия, основное проявление заболеваний с не-

**Бабеева Т.Н.** – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru.

**Поспелова Т.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ,  
e-mail: post\_gem@mail.ru.

**Нечунаева И.Н.** – к.м.н., зав. гематологическим отделением, e-mail: post\_gem@mail.ru

эффективным эритропозом, выявляется у большинства пациентов (85–90 %), за исключением случаев рефрактерной цитопении с унилинейной или билинейной дисплазией, для которых характерно изолированное поражение нейтрофильного и/или тромбоцитарного ростков [4]. Анемия приводит к ухудшению качества жизни, вызывая многообразную симптоматику, включающую депрессию (угнетенность, нервозность, раздражительность, адинамию), быструю утомляемость, слабость, тошноту, головокружение, одышку, сердцебиение, потерю трудоспособности [5]. Кроме того, уровень гемоглобина является и важным фактором прогноза, что связывают прежде всего с прогрессирующей гипоксией и влиянием ее на генетическую нестабильность клонов опухолевых клеток [1].

В развитии анемии при синдромах недостаточности костно-мозгового кроветворения участвует множество механизмов, среди которых не последнее место занимают нарушения обмена железа, имеющие сложный характер и сочетающие признаки повышенного содержания железа с нарушением его распределения, что требует использования широкого спектра показателей феррокинетики. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови являются одним из основных методов коррекции проявлений анемического синдрома в группе пациентов с дефектным эритропозом. У 75–90 % больных в последующем развивается зависимость от трансфузий донорских эритроцитов. Тактика использования компонентов крови у пациентов с МДС вырабатывается индивидуально и определяется критическим для каждого больного уровнем гемоглобина, а также степенью трансфузионной зависимости больного. Пациенты с МДС, имеющие высокую частоту гемотрансфузий, подвержены высокому риску накопления избытка железа, которое, тем не менее, наблюдается еще до начала активной трансфузионной терапии и является результатом компенсаторного повышения продукции дифференцировочного фактора роста с подавлением выработки гепсидина, что приводит к хронической абсорбции железа. Увеличение концентрации железа подавляет синтез гепсидина, что приводит к возрастанию доступности железа для эритропоза в результате повышения объема всасывания и реализации его из макрофагов. Такой эффект становится особенно значимым при заболеваниях с неэффективным эритропозом, когда значительная масса эритроцитарных предшественников подвергается апоптозу, а не созреванию [12]. В результате недостаток гепсидина приводит к системной перегрузке железом при отсутствии трансфузионной зависимости [10].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 22 пациента с МДС, получающих терапию в Городском гематологическом центре г. Новосибирска. Средний возраст больных составил  $62,6 \pm 12,2$  года, по полу распределение было следующим: 15 (68,2 %) мужчин, 7 (31,8 %) женщин. Согласно классификации ВОЗ (2008 г.) были выделены следующие варианты заболевания: у 6 (27,3 %) пациентов диагностирована рефрактерная цитопения с унилинейной дисплазией, у 3 (13,6 %) – рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, у 7 (31,8 %) – рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, у 4 (18,2 %) – рефрактерная анемия с избытком бластов-1 и у 2 (9,1 %) – рефрактерная анемия с избытком бластов-2. Прочие варианты МДС, согласно классификации ВОЗ (МДС неклассифицируемый, МДС, ассоциированный с изолированной делецией (5q-)), не выявлялись в группе обследованных больных.

У всех пациентов, включенных в исследование, была проведена оценка группы риска. В международной прогностической балльной системе (International Prognostic Scoring System, IPSS) [7] для определения групп риска во внимание принимался процент бластных клеток в костном мозге, наличие отдельных цитогенетических аномалий и количество ростков кроветворения с цитопенией в периферической крови. Согласно IPSS при сумме баллов 0 определялась группа низкого риска, 0,5–1 балл – группа промежуточного-1 риска, 1,5–2 балла – группа промежуточного-2 риска и при сумме баллов  $\geq 2,5$  – группа высокого риска. В соответствии с критериями IPSS у 4 (18,2 %) пациентов был определен низкий риск, у 2 (9,1 %) – промежуточный-2 риск и большая часть больных составила группу промежуточного-1 риска – 16 (72,7 %) пациентов. Среди обследованных не было лиц, относящихся к высокой группе риска.

Из общего количества больных также была выделена группа трансфузионно зависимых. Согласно прогностической системе оценки на основе классификации ВОЗ (WHO classification-based Prognostic Scoring System, WPSS) для МДС определены критерии трансфузионной зависимости – 1 и более трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови каждые 8 недель в период более четырех месяцев. В группе больных МДС критериям трансфузионной зависимости соответствовали 14 (63,6 %) человек, абсолютное количество гемотрансфузий в год для данной категории пациентов составило 414 доз, среднее количество гемотрансфузий в год на одного пациента –  $29,6 \pm 11,3$  дозы. В группу трансфузионно

зависимых не вошли 8 (36,4 %) больных МДС; в течение года они получали заместительную терапию эритроцитсодержащими компонентами крови, однако необходимая кратность терапии не соответствовала критериям трансфузионной зависимости: абсолютное число трансфузий в год – 59 доз, среднее число трансфузий в год –  $7,37 \pm 4,59$  дозы.

Для определения патогенетических вариантов нарушений обмена железа у всех пациентов исследовались показатели феррокинетики (содержание в сыворотке крови железа, ферритина, гепсидина, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина). Содержание гепсидина и ферритина определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА: для измерения концентрации ферритина использовали наборы реагентов для количественного ИФА «Ферритин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово), гепсидина-25 – тест-систему компании «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). На момент забора материала никто из пациентов, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и эритропоэтина. Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение (7 (53,8 %) мужчин и 6 (46,2 %) женщин, средний возраст  $42,40 \pm 8,46$  года). Содержание гепсидина в сыворотке крови лиц группы контроля составило  $22,80 \pm 20,97$  нг/мл, что не выходило за пределы нормативных значений. Так, в европейском исследовании [6] концентрация гепсидина сыворотки составила 21,75 нг/мл (P2,5–P97,5, 1,67–65,0 нг/мл) для мужчин, 11,4 нг/мл (1,1–54,94 нг/мл) для женщин моложе 55 лет и 23,7 нг/мл (20,9–69,2 нг/мл) для женщин старше 55 лет.

Данные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Для оценки различий между группами использовали  $t$ -критерия Стьюдента, для переменных, распределение которых отличалось от нормального, – критерий Манна – Уитни; корреляционный анализ выполняли соответственно методами Пирсона и Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе у больных МДС оценивались стандартные показатели феррокинетики. И уже рутинные методы позволили продемонстрировать тенденцию к накоплению избытка железа в исследуемой группе. Так, содержание железа в сыворотке крови пациентов с МДС в целом было

в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе (соответственно  $28,70 \pm 13,07$  и  $18,98 \pm 5,81$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), латентная железосвязывающая способность сыворотки – в 2,5 раза ниже (соответственно  $22,74 \pm 15,8$  и  $59,2 \pm 6,85$  мкмоль/л;  $p < 0,001$ ), коэффициент насыщения трансферрина в группе пациентов составил  $54,98 \pm 29,8$  %, что в 1,9 раза больше, чем в группе контроля ( $29,8 \pm 8,32$  %;  $p < 0,001$ ), концентрация сывороточного ферритина у пациентов с МДС превысила значения контрольной группы более чем в 8 раз (соответственно  $624,5 \pm 194,89$  и  $70,39 \pm 65,7$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

Учитывая характер исследуемой нозологии, для понимания причин формирования избытка железа у каждого отдельного пациента недостаточно использования только рутинных методик оценки обмена железа. Кроме того, принимая во внимание трансфузионную нагрузку как один из лидирующих факторов в формировании патологии обмена железа, было целесообразно проводить дальнейший анализ в подгруппах, сформированных на основании уровня ферритина и количества полученных гемотрансфузий. При оценке взаимосвязи между объемом трансфузионной нагрузки в течение года и концентрацией ферритина в сыворотке крови пациентов с МДС выявлена положительная корреляция, что подтверждало значимость фактора многочисленных трансфузий в формировании синдрома избытка железа ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 22$ ) (рис. 1).

Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови являются одним из основных методов коррекции проявлений анемического синдрома в группе пациентов с дефектным эритропоэзом. Пациенты с МДС, имеющие высокую частоту гемотрансфузий, подвержены риску накопления избытка железа, что проявляется в течение короткого промежутка времени приростом концентрации железа сыворотки, коэффициента насыщения трансферрина, снижением железосвязывающей способности сыворотки крови. Образование ферритина в условиях избыточного же-

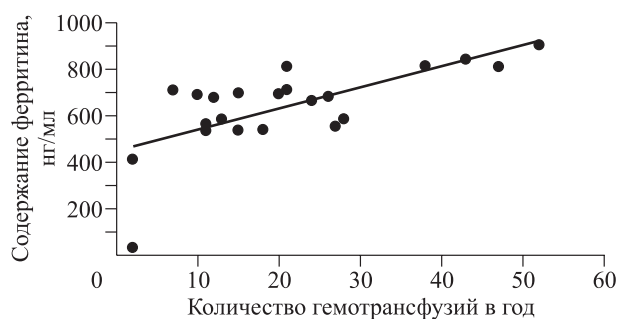


Рис. 1. Взаимосвязь между содержанием сывороточного ферритина и объемом трансфузионной нагрузки у больных МДС

Таблица

Сравнительная характеристика показателей обмена железа в группах больных МДС с наличием и отсутствием трансфузионной зависимости

Параметр	Трансфузионно зависимые больные	Больные без трансфузионной зависимости
Содержание железа в сыворотке крови, мкмоль/л	31,56 ± 15,59	24,6 ± 7,58
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	48,87 ± 11,7	51,6 ± 17,41
Латентная железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	17,32 ± 12,66	35,86 ± 16,98*
Коэффициент насыщения трансферрина, %	64,1 ± 32,92	31,28 ± 19,48*
Содержание ферритина, нг/мл	689,08 ± 104,9	544,5 ± 263,8*

Примечание. \* – отличие от величины соответствующего показателя трансфузионно зависимых больных статистически значимо при  $p < 0,05$ .

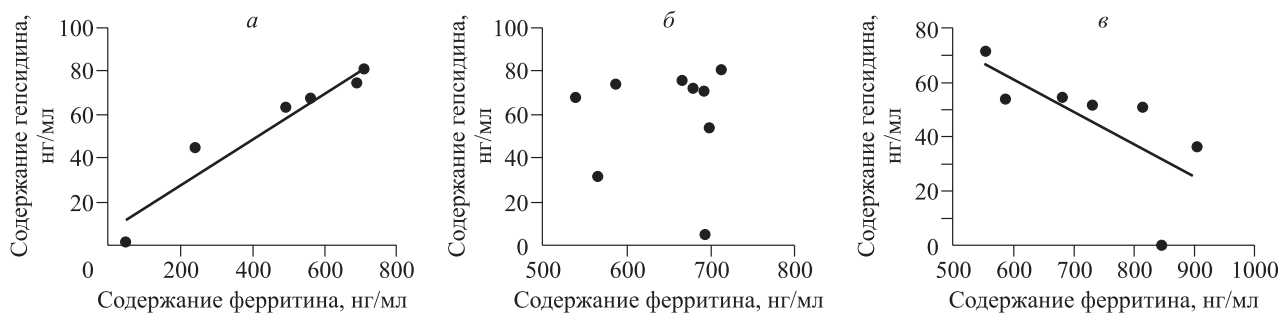
леза увеличивается, обеспечивая адекватный пул хранения (макрофаги ретикулоэндотелиальной системы и железо гепатоцитов), однонаправленно растет и концентрация гепсидина в попытке организма подавить клеточный экспорт железа в условиях его избытка. Наличие в анамнезе многочисленных гемотрансфузий является указанием на один из наиболее значимых факторов, способных модифицировать обмен железа. Для оценки роли данного фактора в патологии феррокинетики была выполнена оценка выраженности изменений показателей обмена железа в зависимости от активности заместительной терапии.

При анализе показателей феррокинетики в зависимости от объема трансфузионной нагрузки обнаружено, что концентрация железа в сыворотке крови трансфузионно зависимых больных МДС в 1,3 раза выше, чем больных без трансфузионной зависимости, содержание ферритина – на 20 %, а коэффициент насыщения трансферрина – в 2 раза (таблица). Общая и латентная железосвязывающая способность в группе трансфузионно зависимых больных были несколько ниже по сравнению с показателями пациентов без трансфузионной зависимости. Полученные результаты ожидаемо свидетельствуют о значимом вкладе множественных трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови в формирование избытка железа.

Существует мнение, что в выборке больных МДС промежуточного и низкого риска гемотрансфузии хоть и вносят существенный вклад в формирование избытка железа, но все же не выступают в качестве основной причины патологии феррокинетики, а в основном видоизменяют уже существующий фон избытка железа. Наибольшее значение в патогенезе перегрузки железом у больных с МДС играет нарушение регуляции гепсидина, ключевого гормона метаболизма железа, и избыток железа может формироваться

у пациентов с МДС уже на ранних стадиях заболевания, до начала активной трансфузионной терапии. В условиях неэффективного эритропоэза ранние эритроидные предшественники секретируют дифференцировочный фактор роста (GDF15), эритроферрон, подавляющие выработку гепсидина, что приводит к хронической абсорбции железа в кишечнике. Эритроферрон высокоэкспрессирован в костном мозге и значительно индуцируется именно эритропоэтической стимуляцией, но не подвержен непосредственному воздействию связанных с гипоксией или воспалительных стимулов [9]. Накопление железа в печени и сыворотке крови, в свою очередь, усиливает подавление синтеза гепсидина и приводит к повышению доступности железа для эритропоэза путем расширения объема всасывания железа и реализации его из макрофагов.

Однако содержание гепсидина в группе обследованных больных МДС не превысило значимо показатели контрольной группы (соответственно  $51,12 \pm 26,46$  и  $22,8 \pm 20,97$  нг/мл). С целью определения степени зависимости концентрации гепсидина от прироста уровня ферритина мы провели анализ, аналогичный выполненному N. Shenoy et al. [11], которые определяли корреляционную связь между содержанием ферритина и гепсидина в подгруппах больных МДС низкого риска по критериям IPSS, получающих менее 9, от 9 до 24 и более 24 единиц эритроцитсодержащих компонентов в год. Обнаружено, что в подгруппе пациентов, получивших менее 9 гемотрансфузий, наблюдалась сильная положительная зависимость между концентрацией гепсидина и ферритина в сыворотке крови ( $n = 6$ ;  $r = 0,96$ ;  $p < 0,001$ ), у получивших 9–24 единицы она отсутствовала ( $n = 9$ ;  $r = 0,009$ ;  $p > 0,05$ ), а для больных с высокой трансфузионной нагрузкой – более 24 гемотрансфузий в год – была отрицательной ( $n = 7$ ;  $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).



**Рис. 2.** Взаимосвязь между содержанием сывороточного гепсидина и ферритина у больных МДС в зависимости от трансфузионной нагрузки: а – менее 9 гемотрансфузий, б – от 9 до 24 гемотрансфузий, в – более 24 гемотрансфузий

Таким образом, концентрация гепсидина остается чувствительной к уровню ферритина только у пациентов с относительно невысокими потребностями в переливаниях эритроцитсодержащих компонентов. Многочисленные трансфузии приводят к активации циркулирующего гепсидина, который, однако, не достигает уровней, адекватных формирующемуся избытку железа. Синтез ферритина в условиях избыточного железа увеличивается, обеспечивая адекватный пул хранения, однонаправленно растет и концентрация гепсидина с целью подавить клеточный экспорт железа в условиях его избытка. Повышенная продукция гепсидина характерна для пациентов с подтипами МДС высокого уровня риска (рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией), где она может выполнять защитную функцию вследствие клеточного поглощения железа. Больные МДС с подтипами низкого уровня риска (рефрактерная анемия с наличием или отсутствием кольцевых сидеробластов и делецией 5q), напротив, более подвержены риску перегрузки железом, поскольку при более длительной ожидаемой выживаемости увеличивается суммарное количество перелитых доз эритроцитов и компенсаторный эндогенный прирост гепсидина не обеспечивает адекватный ответ на быстро повышающуюся концентрацию сывороточного и клеточного ферритина [14].

Накопление железа у пациентов с МДС является самоподдерживающимся процессом вследствие неэффективного эритропоэза и стимуляции всасывания железа в кишечнике. Приведенные выше данные указывают на то, что уровни сывороточного ферритина были увеличены у пациентов с МДС без трансфузионной зависимости, что позволяет предполагать механизм перегрузки железом, не связанный непосредственно с трансфузиями. Кроме того, больные МДС без трансфузионной зависимости имели более низкий уровень

гепсидина сыворотки по отношению к контролю и значимое обратное соотношение между концентрацией гепсидина и ферритина по сравнению с подгруппой трансфузионно зависимых лиц. Данные результаты свидетельствуют о том, что вследствие низких концентраций гепсидина сыворотки ответ на перегрузку железом снижается у больных МДС еще до начала трансфузий донорских эритроцитов.

Отсутствие корреляционной связи концентрации гепсидина и снижения содержания гемоглобина, нарастания степени тяжести анемии ( $r = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ), а также обратная связь с процентным содержанием эритроидных предшественников в стерильном пунктате ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ ) могут свидетельствовать о том, что супрессия гепсидина у больных МДС является прямым следствием повышенной эритропоэтической деятельности костного мозга, которая остается лидирующим фактором в регуляции синтеза гепсидина [8]. Недостаточный уровень гепсидина (по отношению к степени перегрузки железом) при заболеваниях с расширенным и/или неэффективным эритропоэзом поддерживает существующий «эритроидный фактор» в регуляции метаболизма железа [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с неэффективным эритропоэзом трансфузии компонентов донорской крови, часто являясь незаменимым методом коррекции анемии, обеспечивающим стабильное состояние больных и адекватное качество жизни, также оказывают значительное влияние на состояние обмена железа. При этом у пациентов с МДС экзогенный фактор формирования перегрузки железом в виде повторных переливаний эритроцитсодержащих компонентов крови часто воздействует на уже существующий эндогенный фон избытка железа. Проведенное исследование позволило продемонстрировать роль неэффек-

тивного эритропоэза в нарушении регуляции концентрации гепсидина у больных МДС и формировании перегрузки железом вне связи с гемотрансфузиями.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Современные подходы к лечению анемии у больных с онкогематологическими заболеваниями // *Соврем. онкология*. 2010. 12. (1). 70–75.
2. Грицаев С.В. Миелодиспластические синдромы // *Гематология: национальное руководство* / ред. О.А. Рукавицин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 300–334.
3. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии / ред. В.Г. Савченко. М., 2014. 24 с.
4. Романенко Н.А. Терапия и профилактика анемии и перегрузки железом у больных миелодиспластическим синдромом // *Medline.ru. Рос. биомед. журн.* 2012. (13). 967–986.
5. Романенко Н.А., Абдулкадыров К.М. Патогенетическая коррекция анемии эритропоэзстимулирующими препаратами у больных лимфопролиферативными заболеваниями // *Онкогематология*. 2011. (3). 39–49.
6. Galesloot T.E., Vermeulen S.H., Geurts-Moespot A.J., Klaver S.M., Kroot J.J., van Tienoven D.,

Wetzels J.F.M., Kiemeny L.A.L.M., Sweep F.C., Heijerand M., Swinkels D.W. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population // *Blood*. 2011. 117. (25). 218–225.

7. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., Fenaux P., Morel P., Sanz G., Sanz M., Vallesp T., Hamblin T., Oscier D., Ohyashiki K., Toyama K., Aul C., Mufti G., Bennett J. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // *Blood*. 1997. 89. (6). 2079–2088.

8. Liu Q., Davidoff O., Niss K., Haase V.H. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis // *J. Clin. Invest.* 2012. 122. (12). 4635–4644.

9. Kautz L. Erythroferrone, an erythroid regulator of iron metabolism // *Blood*. 2014. 30. (10). 834–836.

10. Nemeth E., Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin // *Ann. Rev. Nutr.* 2006. 26. 323–342.

11. Shenoy N., Vallumsetla N., Rachmilewitz E., Verma A., Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome // *Blood*. 2014. 124. (6). 873–881.

12. Temraz S., Santini V., Musallam K., Taher A. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014. 91. (1). 64–73.

13. Visconte V., Tiu R.V., Rogers H.J. Pathogenesis of myelodysplastic syndromes: an overview of molecular and non-molecular aspects of the disease // *Blood Res.* 2014. 49. (4). 216–227.

14. Zipperer E., Post J.G., Herkert M., Kündgen A., Fox F., Haas R., Gattermann N., Germing U. Serum hepcidin measured with an improved ELISA correlates with parameters of iron metabolism in patients with myelodysplastic syndrome // *Ann. Hematol.* 2013. 92. (12). 1617–1623.

## FORMATION OF IRON EXCESS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE- AND LOWER-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME

Tatyana Nikolaevna BABAEVA<sup>1</sup>, Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>1</sup>,  
Irina Nikolaevna NECHUNAEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

<sup>2</sup>Novosibirsk Clinical Hospital No. 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21

The aim of study was to determine main types of iron overload in the intermediate- and lower-risk patients with myelodysplastic syndrome by using the research data of clinical and biochemical features of iron metabolism. **Material and methods.** A total of 22 patients with myelodysplastic syndrome, treated in Novosibirsk Hematological Centre, were examined. The average age was  $62.6 \pm 12.2$  years. Among them, 14 (63.6 %) patients were transfusion-dependent and 8 (36.4 %) patients without transfusion dependence. To analyze the iron metabolism, the standard measures of iron status (serum iron and ferritin content, total and latent iron binding capacity, transferrin saturation) as well as additional markers, measured by ELISA (serum hepcidin content) were used. **Results and discussion.** The role of multiple transfusions in formation of iron excess in patients with myelodysplastic syndrome was demonstrated. In the transfusion-dependent group of patients the serum iron was  $31.56 \pm 15.59$   $\mu\text{mol/l}$ , transferrin saturation level –  $64.1 \pm 32.92$  %, total and latent iron binding capacity –  $48.87 \pm 11.7$  and  $17.32 \pm 12.66$   $\mu\text{mol/l}$ , serum ferritin level –  $689.08 \pm 104.98$  ng/ml (in non-transfusion dependent group –  $24.6 \pm 7.58$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $31.28 \pm 19.48$  %,  $51.6 \pm 17.41$  and  $35.86 \pm 16.98$   $\mu\text{mol/l}$ , respectively). The trends in associated changes of ferritin and hepcidin level depending on the number of obtained transfusions showed the following results: less than 9 transfusions –  $r = 0.96$  ( $n = 6$ ;  $p < 0.001$ ), from 9 to 24 erythrocyte units –  $r = 0.009$  ( $n = 9$ ;  $p > 0.06$ ), more than 24 transfusions per year –  $r = -0.55$  ( $n = 7$ ;  $p < 0.05$ ). It proved the loss of sensitivity of hepcidin level to ferritin level in patients with high transfusion burden. **Conclusion.** The study demonstrated the role of ineffective hematopoiesis in the regulation disorders of hepcidin level in patients with myelodysplastic syndrome and iron overload formation without connection with transfusions.

**Key words:** myelodysplastic syndrome, ineffective hematopoiesis, hepcidin, ferritin, transfusion dependence, ferrokinetics, iron metabolism, iron excess.

*Babaeva T.N.* – candidate of medical sciences, assistant professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru

*Pospelova T.I.* – doctor of medical sciences, professor, vice rector on scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Nechunaeva I.N.* – candidate of medical sciences, head of the department of hematology, e-mail: post\_gem@mail.ru