

СИСТЕМА ЭРИТРОНА И ВЫРАЖЕННОСТЬ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ, МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

Долгих Т.Ю., Капустина В.И., Качесов И.В., Молодых О.П.

ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Дана характеристика изменений выраженности миелофиброза и некоторых параметров системы эритронов у пациентов с хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом, ответивших на химиотерапию. У больных хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом распространенность начального миелофиброза в динамике лечения уменьшилась, а у пациентов с множественной миеломой – не изменилась. Распространенность выраженного миелофиброза при хроническом миелолейкозе возросла, при множественной миеломе не изменилась, а при хроническом лимфолейкозе снизилась. Достоверных различий между показателями эритронов у пациентов с хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом в дебюте и у пациентов, ответивших на химиотерапию, не выявлено. У больных множественной миеломой после химиотерапии увеличился средний уровень гемоглобина по сравнению с дебютом (с $89,0 \pm 4,12$ до $119,0 \pm 2,77$ г/л). У пациентов с хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом наибольшее угнетение эритронов выявлено при выраженном миелофиброзе. Установлено, что степень угнетения красного ростка пропорциональна распространенности фиброзной ткани в костном мозге.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, миелофиброз, параметры системы эритронов, химиотерапия.

ERYTHRON SYSTEM AND SEVERITY OF MYELOFIBROSIS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA, MULTIPLE MYELOMA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AFTER CHEMOTHERAPY

Dolgikh T.Yu., Kapustina V.I., Kachesov I.V., Molodykh O.P.

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

The characteristic of changes in the severity of myelofibrosis and some parameters of erythron system in patients with chronic myeloid leukemia, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia after chemotherapy is presented. In patients with chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia the prevalence of initial myelofibrosis in treatment dynamics decreased, and in patients with multiple myeloma it did not change. The prevalence of pronounced myelofibrosis in chronic myeloid leukemia has increased, in multiple myeloma this value has not changed, and in chronic lymphocytic leukemia it decreased. Significant differences between erythron parameters in patients with chronic myeloid leukemia and with chronic lymphocytic leukemia in the onset, and in patients responding to chemotherapy were not found. In patients with multiple myeloma after chemotherapy the average level of hemoglobin increased compared to the debut (from $89,0 \pm 4,12$ to $119,0 \pm 2,77$ g/l). In patients with chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, and chronic lymphocytic leukemia the greatest inhibition of erythron was identified in patients with severe myelofibrosis. It is established that the degree of inhibition of erythron is proportional to the prevalence of fibrous tissue in the bone marrow.

Keywords: chronic myeloid leukemia, multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, myelofibrosis, erythron parameters, chemotherapy.

Рост заболеваемости гемобластозами, в структуре которой доминируют хронический миелолейкоз и лимфопролиферативные новообразования, в том числе хронический лимфолейкоз (15,3 %), множественная миелома (10,6 %) [9], обуславливает дальнейшее изучение механизмов развития и прогрессии данных неопластических процессов. Актуальными являются вопросы повышения выживаемости и качества жизни этих больных. Применение высокоэффективных препаратов направленного действия последних поколений, иммуномодуляторов существенно увеличило выживаемость пациентов с данными

нозологиями [5]. Одним из основных прогностических факторов, снижающим возможность проведения адекватной терапии и ухудшающим прогноз основного заболевания, является анемия. При развитии гипоксии снижается уровень оксигенации опухолевой ткани, что оказывает значительное влияние на различные биологические характеристики опухоли и приводит к развитию лекарственной устойчивости [10].

В связи с этим продолжает оставаться актуальным изучение механизмов угнетения эритрона при гемобластозах. Современные знания о регуляции эритропоэза позволяют оценить важную роль костномозгового микроокружения, в том числе фиброзной ткани, в этом процессе. Вторичный миелофиброз с аккумуляцией ретикулиновых и коллагеновых волокон в костном мозге способствует угнетению эритрона [4].

Ранее характеризуя МФ при гемобластозах на фоне химиотерапии, мы затронули лишь некоторые взаимосвязи миелофиброза и эритрона [2–4], что недостаточно для разработки оптимальных схем коррекции такого прогностически значимого фактора, как анемия. Поэтому обобщение и сравнительный анализ изменений параметров системы эритрона и миелофиброза на фоне лечения у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и множественной миеломой (ММ) будет способствовать углублению понимания патогенеза анемий при гемобластозах и позволит определять новые терапевтические стратегии.

Цель работы – сравнительный анализ количественных взаимосвязей параметров системы эритрона и распространенности миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе на фоне лечения.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 218 пациентов с гемобластозами, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» с 2006 по 2012 год, в динамике химиотерапии. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2000 г.); на проведение исследования получено разрешение Локального комитета Института молекулярной патологии и патоморфологии.

В хронической фазе ХМЛ до начала лечения обследованы 53 пациента (38 мужчин, 15 женщин, средний возраст – $55,8 \pm 1,9$ лет), из них в динамике химиотерапии – 19 человек (14 мужчин, 5 женщин, средний возраст – $54,9 \pm 1,5$ лет). В дебюте ХЛЛ обследованы 80 больных (55 мужчин, 25 женщин, средний возраст – $59,2 \pm 1,2$ лет), из них 52 человека – в фазе ответа на химиотерапию (39 мужчин, 13 женщин, средний возраст – $59,7 \pm 2,3$ лет). В дебюте ММ обследованы 85 пациентов (32 мужчины, 53 женщины, средний возраст – $61,0 \pm 1,03$ лет), из них 39 больных – в фазе ответа на химиотерапию (15 мужчин, 24 женщины, средний возраст

– 59,7±2,3 лет). Фазой ответа на химиотерапию считали для ММ – ответ на лечение не менее минимального, для ХЛЛ – частичную или полную ремиссию, для ХМЛ – оптимальный или субоптимальный ответ. В контрольную группу вошли 50 человек без гематологических заболеваний и анемического синдрома (30 мужчин и 20 женщин, средний возраст составил 44,73±2,48 лет). У всех пациентов исследованы показатели периферического звена эритрона, а у 10 из них для исключения диагноза гемобластоза проведено цитологическое исследование костномозгового компартмента эритрона и патоморфологическое изучение трепанобиоптатов подвздошной кости.

В терапии больных ММ использовали не менее двух из следующих препаратов: мельфалан, преднизолон, циклофосфамид, бортезомиб, дексаметазон. Пациенты с ХЛЛ получили одну линию (циклофосфан + преднизолон или циклофосфан + флударабин + преднизолон) либо две линии (циклофосфан + флударабин + преднизолон и ритуксимаб + флударабин + циклофосфан + преднизолон) химиотерапии. Пациенты с ХМЛ, ответившие на лечение, также получали одну линию (гидроксикарбамид+интерферон альфа-2β) либо две линии (гидроксикарбамид+интерферон альфа-2β, иматиниб) химиотерапии.

Диагноз ХМЛ устанавливали на основании утвержденных критериев [7]. Диагноз ММ верифицировали на основании национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению множественной миеломы [6]. Диагноз ХЛЛ определяли в соответствии с руководством [11].

Для оценки показателей центрального и периферического звеньев эритрона в динамике химиотерапии использовали мазки периферической крови и аспираты костного мозга, окрашенные по методу Романовского – Гимзы. Показатели гемограммы (уровень гемоглобина и число эритроцитов) определяли на гематологическом анализаторе «SysmexXT-2000i». Процентное содержание клеток эритроидного ряда в целом оценивали при просмотре 400 ядросодержащих клеток костного мозга. На парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости, толщиной 4 мкм, импрегнированных серебром по методу Гомори и окрашенных по методу ван Гизона, при увеличении в 200 раз измеряли абсолютную площадь фиброзной ткани. Затем по методике, описанной ранее [3], рассчитывали относительную площадь фиброзной ткани ($S_{мф}$), которая характеризовала распространенность МФ. Миелофиброз 1-й степени (преимущественное присутствие ретикулиновых волокон) (МФ-1) расценивали как начальный фиброз, МФ 2-й и 3-й степеней (МФ-2–3) (преобладание пучков и «полей» коллагеновых волокон) – как выраженный [15].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Вычисляли среднее арифметическое значение и ошибку среднего. Достоверность различий средних величин определяли с помощью U-теста по методу Манна и Уитни при

уровне значимости $p < 0,05$. Связь между переменными определяли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота МФ у пациентов с ХМЛ, ответивших на лечение, снизилась по сравнению с дебютом заболевания с 40 до 30 % ($p=0,037$). Произошла редукция ретикулярных волокон: относительная площадь МФ-1 ($S_{\text{МФ1}}$) уменьшилась с $7,1 \pm 15,4$ до $3,5 \pm 8,6$ % ($p=0,041$). Относительная площадь очагов МФ-2–3, наоборот, возросла на фоне химиотерапии (с $14,8 \pm 27,4$ до $20,1 \pm 33,6$ %, $p=0,039$). При ММ частота МФ на фоне лечения уменьшилась с 33 до 25 % ($p=0,008$). Относительная площадь очагов МФ-1 увеличилась с $13,67 \pm 20,22$ до $30,20 \pm 33,27$ % ($p=0,014$), $S_{\text{МФ-2-3}}$ достоверно не изменилась по сравнению с дебютом и составила $4,93 \pm 9,12$ %. У больных ХЛЛ частота МФ в динамике химиотерапии практически не изменилась (22,5 % – до лечения, 29 % – после, $p=0,580$). Относительные площади МФ-1 и МФ-2–3 уменьшились соответственно с $15,7 \pm 26,8$ до $12,4 \pm 13,1$ ($p=0,006$) и с $9,3 \pm 10,2$ до $5,5 \pm 7,2$ % ($p=0,013$).

Достоверных различий между показателями эритрона у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ в дебюте и у пациентов, ответивших на химиотерапию, не выявлено. У больных ММ увеличился средний уровень гемоглобина по сравнению с дебютом (с $89,0 \pm 4,12$ до $119,0 \pm 2,77$ г/л).

У пациентов с ХМЛ, ММ и ХЛЛ, ответивших на химиотерапию, наименьшее общее число эритроидных клеток в костном мозге (по данным миелограммы), наименьший уровень эритроцитов в периферической крови и наименьший уровень гемоглобина обнаружены при выраженном МФ, наибольшие значения данных показателей обнаружены у пациентов без МФ. Все показатели эритрона при данных заболеваниях за исключением процентного содержания эритроидных клеток в костном мозге у пациентов с ХМЛ, ответивших на химиотерапию, без МФ оказались меньше, чем в группе контроля (таблица).

Общее число эритроидных клеток в костном мозге на фоне лечения при МФ любой степени выраженности было наибольшим у пациентов с ХМЛ по сравнению с аналогичным показателем при ММ и ХЛЛ (см. таблицу). Уровень эритроцитов у больных ХМЛ, ММ и ХЛЛ, ответивших на химиотерапию, при МФ любой степени выраженности достоверно не различался. Уровень гемоглобина у пациентов на фоне лечения без МФ и с МФ-1 при ХМЛ и

Параметры системы эритрона и выраженность миелофиброза у пациентов с хроническим миелолейкозом, множественной миеломой и хроническим лимфолейкозом, ответивших на химиотерапию (M±m)

Показатель	ХМЛ			ММ			ХЛЛ			10. Контрольная группа (n=10)
	1. МФ-0 (n=12)	2. МФ-1 (n=3)	3. МФ-2-3 (n=4)	4. МФ-0 (n=17)	5. МФ-1 (n=15)	6. МФ-2-3 (n=7)	7. МФ-0 (n=32)	8. МФ-1 (n=15)	9. МФ-2-3 (n=5)	
Эритроидные клетки в костном мозге, %	20,7±1,4	17,4 ±4,8	15,2±2,2	16,7±2,5	12,7±3,9	10,7±3,7	17,3±2,3	15,3 ±3,5	10,7±2,4	20,6±2,2
p	p1-2, p2-3, p1-3, p2-10, p3-10<0,05 p1-10=0,630			p4-5, p4-6, p5-6, p4-10, p5-10, p6-10<0,05 p1-4, p2-5, p3-6, p1-7, p2-8, p3-9<0,05 p4-7, p5-8, p6-9>0,05			p7-8, p7-9, p8-9, p7-10, p8-10, p9-10<0,05			
Эритроциты в периферической крови, х 10 ⁹ /л	4,2±0,5	3,9±0,4	3,0±1,2	4,1±1,0	3,9±0,13	2,7±0,9	4,3±1,8	3,5±1,0	2,9±2,5	5,4±1,1
p	p1-2, p2-3, p1-3, p1-10, p2-10, p3-10<0,05			p4-5, p4-6, p5-6, p4-10, p5-10, p6-10<0,05 p1-4, p2-5, p3-6, p1-7, p2-8, p3-9, p4-7, p5-8, p6-9>0,05			p7-8, p7-9, p8-9, p7-10, p8-10, p9-10<0,05			
Гемоглобин, г/л	115,7±7,4	110,3±9,6	100,6±8,3	119,4±3,9	116,7±5,8	101,0±7,4	115,3±12,5	108,5±11,7	100,2±10,5	134,5±5,3
p	p1-2, p2-3, p1-3, p1-10, p2-10, p3-10<0,05			p4-5, p4-6, p5-6, p4-10, p5-10, p6-10<0,05 p1-4, p2-5, p4-7, p5-8<0,05, p1-7, p2-8, p3-9, p3-6, p6-9>0,05			p7-8, p7-9, p8-9, p7-10, p8-10, p9-10<0,05			

ХЛЛ был меньше, чем у больных ММ, при МФ-2–3 – различий по уровню эритроцитов и гемоглобина между данными нозологиями не отмечено (см. таблицу).

У пациентов с ХМЛ обнаружена обратная корреляционная связь между $S_{\text{МФ-1}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,477$, $p=0,048$), между $S_{\text{МФ-2-3}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,432$, $p=0,031$). У анемичных больных в активной фазе ММ выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и $S_{\text{МФ-2-3}}$ ($r=-0,420$, $p=0,047$). У больных ХЛЛ в активной фазе обнаружена обратная корреляционная связь между $S_{\text{МФ-1}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,562$, $p=0,043$), между $S_{\text{МФ-2-3}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,446$, $p=0,025$).

Все больные с ХМЛ (19 человек), ответившие на химиотерапию, имели только анемию легкой степени тяжести. В этой группе больных $S_{\text{МФ-2-3}}$ ($29,6 \pm 44,5$ %) была больше, чем $S_{\text{МФ-1}}$ ($3,0 \pm 6,7$ %, $p=0,017$). У пациентов с ХМЛ, ответивших на химиотерапию, обнаружена обратная корреляция между $S_{\text{МФ-1}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,699$, $p=0,032$), между $S_{\text{МФ-2-3}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,581$, $p=0,007$).

У пациентов с ММ, ответивших на ХТ, отмечалась как легкая (56,4 %), так и выраженная анемия (23,1 %); также встречались больные без анемии (20,5 %). Наибольшая $S_{\text{МФ-1}}$ отмечена при выраженной анемии ($27,6 \pm 12,8$ %) по сравнению с $S_{\text{МФ-1}}$ у больных с легкой анемией ($9,4 \pm 17,5$ %, $p=0,029$) и у больных без анемии ($5,9 \pm 8,0$ %, $p=0,017$). При выраженной анемии обнаружено, что $S_{\text{МФ-1}}$ ($27,6 \pm 12,8$ %) достоверно больше $S_{\text{МФ-2-3}}$ ($3,4 \pm 15,3$ %, $p=0,044$).

У анемичных больных в активной фазе ММ выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и $S_{\text{МФ-1}}$ ($r=-0,512$, $p=0,033$). Обнаружена обратная корреляционная связь между $S_{\text{МФ-1}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,568$, $p=0,006$), между $S_{\text{МФ-2-3}}$ и уровнем гемоглобина ($r=-0,672$, $p=0,014$).

У всех больных ХЛЛ (52 человека) так же, как и у больных ХМЛ, встречалась только анемия легкой степени тяжести. Относительная площадь очагов МФ-1 ($12,4 \pm 13,1$ %) оказалась достоверно больше $S_{\text{МФ-2-3}}$ ($5,5 \pm 7,2$ %, $p=0,004$).

В данном исследовании мы показали, что распространенность МФ и параметры эритроидного ростка на фоне успешного лечения при ММ, ХМЛ и ХЛЛ изменяются по-разному. У пациентов с ХЛЛ закономерно на фоне успешной химиотерапии происходит сокращение распространенности начального и выраженного МФ, что вполне объясняется редукцией опухолевого клона и изменениями в клеточных популяциях костномозгового микроокружения: уменьшением числа ретикулярных клеток и фибробластов, исчезновением эндотелиоцитов [2, 3].

У больных ХМЛ, достигших оптимального или субоптимального ответа, наблюдается уменьшение распространенности начального МФ и увеличение распространенности

выраженного МФ. Рост относительной площади очагов выраженного МФ, видимо, связан с воздействием химиопрепаратов. Так, интерферон, использующийся в лечении ХМЛ, обладает фиброгенным эффектом [12]. При ММ распространенность начального и выраженного МФ на фоне лечения, несмотря на редукцию опухолевого клона, достоверно не меняется. Это явление можно объяснить уменьшением количества макрофагов костного мозга в результате химиотерапии [5]. Обратимость фиброза находится в прямой взаимосвязи с состоянием этих клеток, способных лизировать коллаген [8].

Достоверных различий между показателями эритрона у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ в дебюте и у пациентов, ответивших на химиотерапию, нами не выявлено. Цитостатики, используемые в схемах лечения, вызывают не только гибель злокачественных клеток, но и угнетают нормальные кроветворные ростки, в том числе эритрон [1]. Рост среднего уровня гемоглобина при ММ, вероятно, связан с гибелью опухолевых плазматических клеток, продуцирующих ИЛ-6, один из основных факторов, угнетающих эритропоэз [13].

Показано, что в фазе ответа на химиотерапию так же, как и в дебюте ХМЛ, ММ и ХЛЛ, имеют место обратные взаимосвязи между распространенностью фиброзной ткани и показателями эритроидного ростка. Это говорит о сохранении тесных паренхиматозно-стромальных взаимоотношений в костном мозге на фоне лечения [14].

Таким образом, сравнительный анализ особенностей количественных взаимосвязей эритрона и МФ при ХМЛ, ММ и ХЛЛ на фоне лечения расширяет представления о механизмах опухолевой прогрессии/регрессии и развития анемии.

Список литературы

1. Давыдовский А.Г. Проблема «молекулярного износа и старения» эритрона при противоопухолевой химиотерапии (механизмы, гипотеза «эффекта эритроцитарного свидетеля», опыт математического моделирования, перспективы) /А.Г. Давыдовский [и др.] // Онкологический журнал. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 101-125.
2. Долгих Т.Ю., Домникова Н.П., Торнуев Ю.В., Виноградова Е.В., Криницына Ю.М. Частота миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе в различные фазы заболеваний /Т.Ю. Долгих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 10. – С. 481–485.
3. Домникова Н.П., Долгих Т.Ю. Распространенность миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе в различные фазы заболеваний /Н.П. Домникова, Т.Ю. Долгих // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – № 5. – С. 53–57.

4. Домникова Н.П., Непомнящих Г.И., Долгих Т.Ю., Петрусенко Е.Е., Качесов И.В. Морфологическое исследование трепанобиоптатов при неходжкинских лимфомах /Н.П. Домникова [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №. 3 – С. 47–50.
5. Жигулева Л.Ю., Абдулкадыров К.М. Анализ показателей выживаемости больных гемобластозами в Санкт-Петербурге на популяционном уровне /Л.Ю. Жигулева, К.М. Абдулкадыров // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2016. – Серия 11. – Вып. 3. – С. 111–121.
6. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С., Рехтина И.Г., Дарская Е.И., Гальцева И.В., Капланов К.Д., Моторин Д.В., Самойлова О.С., Семочкин С.В., Скворцова Н.В., Соловьев М.В., Урнова Е.С., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы /Л.П. Менделеева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 1 (Приложение 3). – 43 с.
7. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.
8. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами /Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // Гены и клетки. – 2016. – Т XI, № 1. – С. 9–17.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
10. Becker A., Stadler P., Lavey R.S., Hansgen G., Kuhnt T., Lautenschlager C., Feldmann H.J., Molls M., Dunst J. Severe anemia is associated with poor tumor oxygenation in head and neck squamous cell carcinomas // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – Vol. 46. – P. 459-446.
11. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kippset T.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines// Blood. – 2008. – Vol. 111, issue 12. – P. 5446-5456.
12. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., Alimena G., Steegmann J.L., Ansari H. A new prognostics core for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa: Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group // J. Natl. CancerInst. – 1998. – Vol. 90. – P.850-858.
13. Maes K., Nemeth E., Roodman G.D., Huston A., Esteve F., Freytes C., Callander N., Katodritou E., Tussing-Humphreys L., Rivera S., Vanderkerken K., Lichtenstein A., Ganz T. In

anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2 // Blood. – 2010. – Vol. 116, № 18. – P. 3635-3644.

14. Park M., Park C.J., Cho Y.W., Jang S., Lee J.H., Lee J.H., Lee K.H., Lee Y.H. Alterations in the bone marrow microenvironment may elicit defective hematopoiesis: a comparison of a plastic anemia, chronic myeloid leukemia, and normal bone marrow // Exp, Hematol. – 2017.– Vol.45. – P. 56-63.

15. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // Haematologica. – 2005. – Vol. 90. – P. 1128-1132.