Писаревская О.Н., Рукавицын О.А.

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Pisarevskaya O., Rukavitsin O.

Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Некоторые аспекты патогенеза анемии у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами

Some Aspects of the Pathogenesis of Anemia in Patients with Paraproteinemic Hemoblastosis

Резюме

Течение лимфопролиферативных заболеваний, при которых пролиферация злокачественного клона сопровождается секрецией парапротеинов, часто осложняется анемией.

Цель. Определить взаимосвязь между моноклональной секрецией парапротеина, уровнем гемоглобина и степенью анемии у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 98 пациентов, у которых диагностировались парапротеинемические гемобластоzy, осложнившиеся анемией. Из 98 пациентов множественная миелома (ММ) диагностировалась у 86 (87,8%), солитарная плазмочцита (СП) у 1 (1%), плазмоклеточный лейкоз (ПЛ) у 1 (1%), моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS) у 2 (2%), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) у 8 (8,2%). В исследовании анализировали общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи. По уровню гемоглобина пациенты были разделены на 4 группы: в первую группу включены пациенты с гемоглобином выше 120 г/л, вторую группу составили пациенты с легкой степенью анемии, с уровнем гемоглобина от 119 до 100 г/л, в третью включены пациенты с анемией средней тяжести, гемоглобин 99–80 г/л, четвертую группу составили пациенты с тяжелой степенью анемии, гемоглобином ниже 79 г/л. В сыворотке крови во всех четырех группах определялись парапротеины: G_k , G_{λ} , A_k , A_{λ} , M_k , M_{λ} , D_{λ} , белок BJ_k и BJ_{λ} , также определялась экскреция белка BJ_k и BJ_{λ} в моче.

Результаты. Абсолютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеина в крови – G_k и G_{λ} , наличием белка BJ в сыворотке крови и в моче. При этом значительно реже определялась секреция в крови других типов парапротеинов – A_k , A_{λ} , M_k , M_{λ} , D_{λ} . Чаше диагностировалась анемия 1-й степени, в группе с уровнем гемоглобина 119–100 г/л большее число пациентов 35 (35,7%). Статистически значимой взаимосвязи между типом парапротеина, количественным значением, определяемым в крови и моче, и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии не получено ни в одной из групп. Прослеживается некоторая взаимосвязь между экскрецией BJ_k с мочой и уровнем гемоглобина ($\chi^2=10,94$, $p=0,01$ ($<0,05$)). Вероятнее всего, это связано с большим числом лиц с почечной недостаточностью среди пациентов с экскрецией BJ_k с мочой. Поражение почек диагностировано у 14 (54%) пациентов из 26 с экскрецией BJ_k с мочой. Определена статистически значимая взаимосвязь между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии, а также уровнем β_2 -микроглобулина и степенью анемии.

Выводы. Результаты исследования показывают, что по мере прогрессирования заболевания, увеличения опухолевой массы у пациентов с ЛПЗ с секрецией парапротеинов отмечается тенденция к более тяжелой степени анемии. Ведущей причиной анемии у этих пациентов является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками и их негативное влияние на эритропоэз. В исследовании не выявлено взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального белка, а также его фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии при парапротеинемических гемобластозах.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, парапротеины, анемия.

Abstract

The course of lymphoproliferative diseases, in which the proliferation of a malignant clone is accompanied by the secretion of paraproteins, is often complicated by anemia.

Purpose. To determine the relationship between monoclonal paraprotein secretion, hemoglobin level, and the degree of anemia in patients with paraproteinemic hemoblastosis.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of 98 patients with paraproteinemic hemoblastosis complicated by anemia was conducted. Among 98 patients, multiple myeloma (MM) was diagnosed in 86 (87.8%) ones, solitary plasmacytoma (SP) – in 1 (1%), plasma cell leukemia (PL) – in 1 (1%), monoclonal gammopathy of unclear significance (MGUS) – in 2 (2%), Waldenström's macroglobulinemia (MV) – in 8 (8.2%). In the study, there were analyzed the complete blood count, biochemical blood test, and immunochemical study of serum and urine proteins. According to the hemoglobin level, the patients were divided into 4 groups: the first group included patients with hemoglobin level above 120 g/l; the second group consisted of patients with mild anemia, with hemoglobin level from 119 to 100 g/l; the third group included patients with moderate anemia, hemoglobin level – 99–80 g/l; the fourth group consisted of patients with severe anemia, hemoglobin level – below 79 g/l. In the blood serum of all four groups, the following paraproteins were determined: G κ , G λ , A κ , A λ , M κ , M λ , D λ , protein B κ and B λ ; the excretion of protein B κ and B λ in urine was also determined.

Results. The majority was the patients with the presence of paraprotein in the blood – G κ and G λ , the presence of the B κ protein in the blood serum and urine. At the same time, the secretion of other types of paraproteins – A κ , A λ , M κ , M λ , D λ in the blood was determined much less frequently. More often, the grade 1 anemia was diagnosed in the group with the hemoglobin level of 119–100 g/l, a greater number of patients were 35 (35.7%). (не понятно, к чему эта часть) A statistically significant relationship between the type of paraprotein, the quantitative value determined in blood and urine, the level of hemoglobin, and the severity of anemia was not obtained in any of the groups. There is some relationship between the urinary B κ excretion and hemoglobin level ($\chi^2=10.94$, $p=0.01$ (<0.05)). This is most likely due to the large number of patients with renal failure among patients with urinary B κ excretion. Kidney damage was diagnosed in 14 (54%) patients of 26 patients with urinary B κ excretion. In this case, the development of anemia and its severity is influenced by renal failure, leading to the decrease of the synthesis of erythropoietin. A statistically significant relationship was determined between the number of tumor cells in the bone marrow and the degree of anemia, as well as the level of β_2 -microglobulin and the degree of anemia.

Conclusion. The results of the study show that with progression of the disease, increase of tumor mass in LPD patients with secretion of paraproteins, there is the tendency towards a more severe degree of anemia. The leading cause of anemia in these patients is the infiltration of the bone marrow by tumor cells. The study did not reveal the relationship between the quantitative level of secretion of pathological monoclonal protein, as well as its phenotype, phenotypic characteristics of pathological paraprotein and hemoglobin level, the severity of anemia in paraproteinemic hemoblastosis.

Keywords: lymphoproliferative diseases, paraproteins, anemia.

■ ВВЕДЕНИЕ

Анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объема крови [1, 2]. Согласно критериям ВОЗ, анемией является снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин. Анемия часто сопровождает течение онкогематологических заболеваний, в том числе лимфопролиферативных, играет ведущую роль в их клинике. Распространенность анемии у пациентов с гемобластозами варьирует от 22% до 90% [3]. Известно, что при постановке диагноза анемия выявляется у 22–56% пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), а на фоне применения противоопухолевой терапии частота ее возрастает до 70% [4]. Так, при лимфоме Ходжкина анемия наблюдается у 22% пациентов, а на фоне химиотерапии (ХТ) – у 54,5%, при различных вариантах индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) – у 34,9 и 73,7%, при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) – у 30,1 и 72,9%, при множественной миеломе (ММ) – у 56 и 77,4% соответственно [3, 5, 6]. Исследования показали, что у 73% пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой гемоглобин ниже 120 г/л (Kyle, 1975), у 32% пациентов с впервые диагностированной неходжкинской лимфомой уровень гемоглобина ниже 110 г/л (Moulet and coll., 1998). В более поздних исследованиях 2004 и 2006 гг. Европейской группы по изучению анемии при злокачественных новообразованиях (European Cancer Anaemia Survey (ECAS)) было зарегистрировано 2360 пациентов с лимфомой и миеломой. Анемия выявлена у 52,5%. У 73% пациентов с анемией уровень гемоглобина определялся ниже 120 г/л [7, 8]. Анемия является прогностически неблагоприятным фактором основного заболевания, например, при НХЛ анемия выступает в качестве предиктора неудовлетворительного прогноза, указывающего на необходимость начала ХТ или смены линии противоопухолевого лечения. При лимфоме Ходжкина анемия также является одним из факторов неблагоприятного прогноза [9, 10].

К развитию анемии при ЛПЗ могут приводить ряд факторов: инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, которая приводит к вытеснению нормальных ростков кроветворения, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, аутоиммунные процессы (АИГА), кровопотеря, развитие функционального дефицита железа, фолатов, витамина B_{12} , подавление эритроидного ростка провоспалительными цитокинами, противоопухолевое лечение (лучевая терапия, химиотерапия), РТПХ после трансплантации стволовых клеток, приводящая к костно-мозговой недостаточности, почечная недостаточность, сопутствующие инфекции [2, 11–14]. Известно, что у пациентов с ХЛЛ уже при первичной диагностике, а при других вариантах лимфом на поздних стадиях заболевания может наблюдаться тотальная опухолевая инфильтрация КМ. При морфологическом исследовании КМ отмечается резкое уменьшение содержания клеток всех трех ростков гемопоэза, что проявляется гранулоцитопенией, тромбоцитопенией и тяжелой анемией.

Патогенетические черты анемии хронических заболеваний выявляются и при анемии у пациентов с ЛПЗ, в том числе болезни Ходжкина, неходжкинской лимфоме, множественной миеломе. Патогенез ее мультифакторный: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов,

неадекватная уровню гемоглобина продукция эритропоэтина, угнетение эритроидных клеток-предшественниц, активация, как следствие иммунного ответа на злокачественную опухоль, макрофагов, моноцитов, Т-лимфоцитов и продукция про- и противовоспалительных цитокинов. В большей степени цитокины изменяют метаболизм железа. В ряде ранее проведенных исследований доказана роль цитокинов (ФНО, ИФН-гамма, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) в генезе анемии при хронических заболеваниях и злокачественных опухолях [15]. Каскад цитокиновых реакций приводит к повышению ферритина в сыворотке крови, угнетению синтеза эритропоэтина, повышению захвата железа макрофагами, повышению экспрессии железорегуляторного гормона гепсидина [15], который блокирует ферропортин, снижает всасывание железа из двенадцатиперстной кишки в плазму и тормозит реутилизацию железа из макрофагов в плазму. Таким образом, изменение метаболизма железа и развитие функционального дефицита железа является основным фактором в развитии анемии при злокачественных новообразованиях [16, 17]. Многие исследования демонстрируют взаимосвязь между ИЛ-6, гепсидином, эритропоэтином при развитии анемии у пациентов с ЛПЗ. В исследовании 2016 г. у 70% пациентов с множественной миеломой, осложненной нормохромной, нормоцитарной анемией, определялся повышенный уровень гепсидина [18]. В 2014 г. был открыт гликопротеин эритроферрон, было показано, что он является стрессовым регулятором эритропоэза, концентрация его увеличивается через 4 часа после кровопотери или инъекции эритропоэтина. Также показано, что повышение эритроферрона приводит к снижению уровня гепсидина. Предполагается, что высокий уровень эритропоэтина снижает продукцию гепсидина через увеличение секреции таких эритроидных регуляторов, как эритроферрон [19, 20].

Группой исследователей была предложена классификация анемий при гемобластозах, согласно которой анемии можно разделить на 3 основные группы с учетом их патогенетических причин:

1. Анемии, связанные с недостаточностью железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (дефицитные).
2. Анемии хронических заболеваний.
3. «Гематологические» анемии (инфильтрация костного мозга, гемолитические) [2].

Развитию анемии при ЛПЗ способствует химио- и лучевая терапия, которая оказывает повреждающее воздействие на костный мозг. Выделены некоторые факторы, предрасполагающие к развитию анемии при ЛПЗ: исходный сниженный уровень гемоглобина, женский пол, рефрактерное течение заболевания, лечение препаратами платины [7, 8].

При лимфопролиферативных заболеваниях, таких как множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, некоторые виды неходжкинских лимфом, опухолевые клетки секретируют парапротеины, и течение этих заболеваний часто осложняется почечной недостаточностью, анемией, остеодеструктивным синдромом. Почечная недостаточность может быть как триггером анемии, так и усугублять ее течение. Анализ данных Национального исследования здоровья и питания (NHANES) в 2007–2010 гг. позволил установить, что распространенность анемии у пациентов с ХБП встречается вдвое чаще (15,4%) по сравнению

с общей популяцией (7,6%) и увеличивается по мере прогрессирования ХБП от 8,4% при ХБП I стадии до 53,4% при ХБП V стадии [21]. В исследовании PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency) установлено, что частота анемии при ХБП в целом составляет 47%: при ХБП I стадии – 26,7%, среди пациентов с ХБП V стадии – 75,5% [22]. Непосредственной причиной анемии при патологии почек считается недостаточная секреция эритропоэтина в ответ на снижение уровня гемоглобина. Кроме того, при ХБП снижается степень абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте и нарушается поступление железа в костный мозг и его высвобождение из макрофагов и эритроцитов. Следует подчеркнуть, что анемия способствует прогрессии ХБП. Продемонстрировано, что каждое снижение гемоглобина на 1 г/дл повышает вероятность терминальной стадии ХБП на 11% [23, 24].

Таким образом, в патогенезе анемии при ЛПЗ принимает участие много факторов. Природа анемии ЛПЗ является сложной, многообразной, что диктует настоятельную необходимость дальнейшей разработки данной проблемы с целью поиска оптимальных методов лечения.

В нашем центре проведено исследование анемического синдрома у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, преимущественно парапротеинемическими гемобластозами. Парапротеин, секретируемый злокачественным клоном, может быть представлен в виде молекул интактного иммуноглобулина, свободных легких цепей (СЛЦ), а также их сочетания. Известно, что плазматические клетки синтезируют пять изотипов тяжелых цепей и два типа легких – κ и λ СЛЦ, при этом клеток, продуцирующих κ -СЛЦ, в 2 раза больше [25].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить взаимосвязь между моноклональной секрецией парапротеина и уровнем гемоглобина у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами. Выяснить, имеет ли влияние уровень секреции, тип парапротеина на тяжесть анемии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 98 пациентов, у которых диагностировались парапротеинемические гемобластоzy. Диагностика заболеваний проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями IMWG [26] и российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [27]. Среди 98 пациентов множественная миелома (ММ) диагностировалась у 86 (87,8%), солитарная плазмоцитома (СП) у 1 (1%), плазмноклеточный лейкоз (ПЛ) у 1 (1%), моноклональная гаммапатия неясного значения (MGUS) у 2 (2%), макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) у 8 (8,2%) (табл. 1).

Возраст пациентов – от 35 до 86 лет, медиана (Ме) 65 лет, среднее значение (М) 63 года. Распределение по полу: женщин 32 (32,7%), мужчин 64 (65,3%) (табл. 2).

У всех 86 пациентов с множественной миеломой определялась стадия по Durie – Salmon (D&S): IA у 3 пациентов (3,5%), IB у 2 (2,3%), IIA у 10 (11,6%), IIIA у 44 (51,2%), IIIB у 27 (31,4%), IIIB стадия не определена ни у одного пациента. Стадия по ISS определена у 85 пациентов с ММ: I – у 20 (23,5%), II – у 22 (25,9%), III – у 43 (50,6%) (табл. 3).

Таблица 1
Распределение пациентов по нозологиям

Table 1
Distribution of patients by nosology

Нозологическая форма	Количество пациентов, абс. (N=98)	В процентах (%)
Множественная миелома	86	87,8
Макроглобулинемия Вальденстрема	8	8,2
Плазмоклеточный лейкоз	1	1
Солитарная плазмоцитома	1	1
Моноклональная гаммапатия	2	2

Таблица 2
Основные демографические характеристики пациентов

Table 2
Main demographic characteristics of patients

Характеристики	Абс. количество (N=98)	В процентах (%)
Пол		
Мужской	64	65,3
Женский	32	32,7
Возраст, лет		
Минимальный	35	
Максимальный	86	
Медиана возраста	65	

По типу секреции парапротеина пациенты с ММ распределялись следующим образом: ММ Gk диагностировалась у 32 (37,2%) пациентов, G λ у 23 (26,7%), A κ у 9 (10,5%), A λ у 5 (5,8%), D λ у 3 (3,5%), B λ у 6 (7%), B λ у 7 (8,1%), несекретирующая ММ у 1 (1,2%) (табл. 4). У двоих пациентов с моноклональной гаммапатией (MGUS) определялась секреция G κ и A λ . У 4 из 8 пациентов с MB определялась секреция M κ , у остальных 4 – M λ .

Таблица 3
Стадия по Durie – Salmon (D&S) и ISS у пациентов с ММ

Table 3
Durie – Salmon (D&S) and ISS stage in patients with MM

Стадия по D&S	Абс. количество (N=96)	В процентах (%)
IA	3	3,5
IB	2	2,3
IIA	10	11,6
IIB	–	–
IIIA	44	51,2
IIIB	27	31,4
Стадия по ISS	Абс. количество (N=95)	В процентах (%)
I	20	23,5
II	23	25,9
III	43	50,6

Таблица 4**Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секреции парапротеина****Table 4**
Variants of multiple myeloma depending on the type of paraprotein secretion

Тип	Абс. количество (N=86)	В процентах (%)
Gk	32	37,2
GA	23	26,7
Ak	9	10,5
AA	5	5,8
DA	3	3,5
BJk	6	7
BJA	7	8,1
Несекретирующая ММ	1	1,2

Пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от уровня гемоглобина: в первую группу включены пациенты с гемоглобином выше 120 г/л, вторую группу составили пациенты с легкой степенью анемии, с уровнем гемоглобина от 119 до 100 г/л, в третью включены пациенты с анемией средней тяжести, гемоглобин 99–80 г/л, четвертую группу составили пациенты с тяжелой степенью анемии, гемоглобином ниже 79 г/л.

В исследовании анализировали общий анализ крови, биохимический анализ крови, иммунохимический анализ крови и мочи, данные миелограммы, лучевых методов исследований.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 for Windows. Анализировались временные параметры всех пациентов, а за точку отсчета принимали установление диагноза и начало терапии в условиях ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО РФ. Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое (M), среднее стандартное отклонение и межквартильный интервал (Q25–Q75). Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Значимость различия между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

Таблица 5**Распределение пациентов по группам в зависимости от степени анемии****Table 5**
Distribution of patients into groups depending on the degree of anemia

НЬ, г/л	Абс. количество (N=98)	В процентах (%)
>120	25	25,5
119–100	35	35,7
99–80	27	27,6
<79	11	11,2

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гемоглобин был определен у 98 пациентов, минимальное значение 63 г/л, максимальное 168 г/л, медиана (Me) 105 г/л, среднее значение (M) 106,4 г/л. Количество эритроцитов у пациентов составляло от $1,9$ до $5,3 \times 10^{12}/л$, медиана (Me) $3,6 \times 10^{12}/л$, среднее значение (M) $3,5 \times 10^{12}/л$. Количество определяемого общего белка в сыворотке крови – от 39 г/л до 160 г/л, Me 80,6 г/л, среднее значение (M) 35,9 г/л. Уровень креатинина в сыворотке крови составлял от 34 мкмоль/л до 932 мкмоль/л, Me 98 мкмоль/л, среднее значение (M) 145,2 мкмоль/л. Уровень кальция в сыворотке крови определен у 92 пациентов, составлял от 1,98 до 6,5 ммоль/л, Me 2,4 ммоль/л, среднее значение 2,5 ммоль/л. Стернальная пункция выполнялась 94 пациентам (87 с MM и 7 с MB), инфильтрация опухолевыми клетками от 0,4% до 88%, Me 18,7%, среднее значение 25,3%. У 7 пациентов с MB определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация костного мозга. У 93 пациентов определялся $\beta 2$ -микроглобулин от 1,99 мг/л до 19,1 мг/л, Me 4,62 мг/л, среднее значение 6,7 мг/л. По данным лучевых методов исследований (рентгенографии костей, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ) выявлялись признаки остеодеструктивного синдрома, от мелких остеодеструкций костей до множественных патологических переломов. У 9 пациентов не выявлено признаков остеодеструктивного синдрома, из них четверо с MB, двое с MGUS, трое с MM.

В сыворотке крови у 97 пациентов определялись парапротеины: Gk у 34 (35%) пациентов, от следового количества до 80,9 г/л, Me – 30,85 г/л, среднее значение (M) 34,2 г/л; G λ у 23 (23,5%) пациентов, от следового количества до 78 г/л, Me – 22 г/л, среднее значение (M) 26,8 г/л; Ak у 9 (9,2%), от 9,8 г/л до 61 г/л, Me – 43 г/л, среднее значение (M) 38,6 г/л; A λ у 7 (7,1%), от следового количества до 49,2 г/л, Me – 22,8 г/л, среднее значение (M) 21,5 г/л; D λ у 3 (3%), от следового количества до 11,9 г/л, Me – 6,6 г/л, среднее значение (M) 6,2 г/л; Mk у 4 (4,1%), от 10 до 62,2 г/л, Me – 17,35 г/л, среднее значение (M) 26,9 г/л; M λ у 4 (4,1%), от 15,5 до 50,1 г/л, Me – 27,95 г/л, среднее значение (M) 30,4 г/л; B λ у 15 (15,3%), от следового количества до 1,5 г/л, Me – 134 мг/л, среднее значение (M) 348,8 мг/л; B λ у 17 (17,3%) пациентов, от следового количества до 28,86 г/л, Me – 1,2 г/л, среднее значение (M) 3,7 г/л (табл. 6). Определялась экскреция белка Бенс-Джонса (BJ) с мочой: B λ у 26 (26,5%), от следового количества до 9,7 г/сут, Me – 0,23 г/сут, среднее значение (M) 0,8 г/сут; B λ у 15 (15,3%), от следового количества до 13,78 г/сут, Me – 2,8 г/сут, среднее значение (M) 4,1 г/сут (табл. 6).

Следует отметить, что статистически значимой взаимосвязи между парапротеинами Gk, G λ , Ak, A λ , D λ , Mk, M λ , B λ и B λ в крови, B λ в моче и уровнем гемоглобина не получено ни в одной из групп. Прослеживается некоторая взаимосвязь между экскрецией B λ с мочой и уровнем гемоглобина ($\chi^2=10,94$, $p=0,01$ ($<0,05$)), что статистически значимо (табл. 7).

Помимо определения типов и уровня секреции парапротеинов проведен корреляционный анализ между уровнем гемоглобина, степенью анемии и количеством опухолевых клеток в костном мозге, уровнем $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови и степенью анемии. Также определялась взаимосвязь с возрастом пациентов в группах с разными степенями тяжести анемии.

Таблица 6
Частота встречаемости разных типов парапротеинов в сыворотке крови и моче у пациентов с анемией разной степени тяжести

Table 6
Frequency of occurrence of different types of paraproteins in blood serum and urine in patients with anemia of various severity

Нб, г/л	Gk есть	Gk нет	Всего, абс.	GL есть	GL нет	Всего, абс.	Ak есть	Ak нет	Всего, абс.	AL есть	AL нет	Всего, абс.
>120	9 36%	16 64%	25	9 36%	16 64%	25	1 4%	24 96%	25	1 4%	24 96%	25
119–100	13 36%	23 64%	36	4 11,1%	32 88,9%	36	3 8,3%	33 91,7%	36	4 11%	32 89%	36
99–80	9 33%	18 64%	27	8 29,6%	19 70,4%	27	4 15%	23 85%	27	1 3,7%	26 96,3%	27
<79	3 30%	7 70%	10	2 20%	8 80%	10	1 10%	9 90%	10	1 10%	9 90%	10
Всего	34 35%	64 65%	98	23 23,5%	75 76,5%	98	9 9,2%	89 90,8%	98	7 7,1%	91 92,9%	98

Нб, г/л	DL есть	DL нет	Всего, абс.	Mk есть	Mk нет	Всего, абс.	ML есть	ML нет	Всего, абс.	BJk, кровь есть	BJk, кровь нет	Всего, абс.
>120	1 4%	24 96%	25	2 8%	23 92%	25	0 0%	25 100%	25	4 16%	21 84%	25
119–100	2 5,6%	34 94,4%	36	1 2,8%	35 97,2%	36	2 5,6%	34 94,4%	36	5 13,9%	31 86,1%	36
99–80	0 0%	27 100%	27	1 4%	26 96%	27	1 3,7%	26 96,3%	27	5 19%	22 81%	27
<79	0 0%	10 100%	10	0 0%	10 100%	10	1 10%	9 90%	10	1 10%	9 90%	10
Всего	3 3%	95 97%	98	4 4,1%	94 95,9%	98	4 4,1%	94 95,9%	98	15 15,3%	83 84,7%	98

Нб г/л	BJL, кровь есть	BJL, кровь нет	Всего, абс.	Нв г/л	BJk, моча есть	BJk, моча нет	Всего, абс.	BJL, моча есть	BJL, моча нет	Всего, абс.
>120	4 16%	21 84%	25	>120	2 8%	23 92%	25	3 12%	22 88%	25
119–100	6 16,7%	30 83,3%	36	119–100	9 25%	27 75%	36	7 19,4%	29 80,6%	36
99–80	5 18,5%	22 81,5%	27	99–80	13 48%	14 52%	27	2 7,4%	25 92,6%	27
<79	2 20%	8 80%	10	<79	2 20%	8 80%	10	3 30%	7 70%	10
Всего	17 17,3%	81 82,7%	98	Всего	26 26,5%	72 73,5%	98	15 15,3%	83 84,7%	98

Таблица 7
Корреляционный анализ между гемоглобином и типом секреции парапротеина (критерий χ^2)

Table 7
Correlation analysis between hemoglobin and the type of paraprotein secretion (criterion χ^2)

	Gk	GL	Ak	AL	DL	Mk	ML	BJk, кровь	BJL, кровь	BJk, моча	BJL, моча
χ^2	0,17	5,9	1,87	1,8	0,64	1,6	2,17	0,5	0,12	11,1	3,7
P	0,98	0,12	0,6	0,61	0,89	0,67	0,54	0,92	0,99	0,01	0,3

У 94 пациентов проводилось исследование костного мозга с подсчетом количества опухолевых клеток (плазмочиты, лимфоциты). В I группе с гемоглобином выше 120 г/л у 24 (25,5%) пациентов, М $14,2 \pm \sigma 17,4$, Ме 9%, межквартильный размах 1,6–17,6, во II группе (Hb 119–100) у 34 (36,2%), М $21 \pm \sigma 18,9$, Ме 16%, межквартильный размах 5,2–30, в III группе (Hb 99–80) у 26 (27,7%) пациентов, М $36,6 \pm \sigma 25$, Ме 31%, межквартильный размах 20–58, в IV группе (Hb <79) у 10 (10,6%) пациентов, М $44,3 \pm \sigma 32$, Ме 53,6%, межквартильный размах 8,8–65. Для всех групп М $26 \pm \sigma 24,1$, Ме 19, межквартильный размах 5,2–40,2 (табл. 8). Определена статистически значимая взаимосвязь между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии. В группе пациентов с гемоглобином >120 г/л процент инфильтрации костного мозга самый низкий, в группе с анемией III степени (Hb <79 г/л) определялся самый высокий процент опухолевых клеток в костном мозге (табл. 8). Получены статистически значимые различия между группой пациентов с уровнем Hb >120 г/л и группой пациентов со II степенью анемии (Hb 99–80 г/л), $p=0,003$, между группой пациентов с Hb >120 г/л и группой с III степенью анемии (Hb <79 г/л), $p=0,024$.

У 93 пациентов определялся $\beta 2$ -микроглобулин, в I группе с гемоглобином выше 120 г/л у 24 (25,8%) пациентов, М $4 \pm \sigma 2,24$, Ме 3,07 г/л, межквартильный размах 2,5–3,8, во II группе (Hb 119–100) у 35 (37,6%), М $5,77 \pm \sigma 4,74$, Ме 3,88%, межквартильный размах 3,3–6,37, в III группе (Hb 99–80) у 27 (29%) пациентов, М $8,55 \pm \sigma 4,46$, Ме 7,33%, межквартильный размах 5,47–11,1, в IV группе (Hb <79) у 7 (8%) пациентов, М $13,1 \pm \sigma 6,27$, Ме 16,5%, межквартильный размах 6–18,3. Для всех групп М $6,68 \pm \sigma 4,9$, Ме 4,62, межквартильный размах 3,27–9,88 (табл. 9).

Отмечена взаимосвязь между уровнем $\beta 2$ -микроглобулина и степенью тяжести анемии. В группе пациентов с уровнем гемоглобина >120 г/л определялся самый низкий уровень $\beta 2$ -микроглобулина, в группе пациентов с гемоглобином <79 г/л определялся самый высокий уровень $\beta 2$ -микроглобулина. Статистически значимые различия между

Таблица 8
Инфильтрация опухолевыми клетками в группах с различными степенями анемии

Table 8
Infiltration with tumor cells in the groups with different degrees of anemia

Hb	Опухолевые клетки (плазмочиты, лимфоциты)					
	Пациенты N (%)	Процент в костном мозге, среднее значение М	Минимальное количество, %	Максимальное количество, %	Процент в костном мозге. Медиана Ме	$Q_{25}-Q_{75}$
>120	24 (25,5%)	$14,2 \pm \sigma 17,4$	0	62,4	9	1,6–17,6
119–100	34 (36,2%)	$21 \pm \sigma 18,9$	0	65,8	16	5,2–30
99–80	26 (27,7%)	$36,6 \pm \sigma 25$	0,8	88	31	20–58
<79	10 (10,6%)	$44,3 \pm \sigma 32$	0,8	88	53,6	8,8–65
Все группы	94 (100%)	$26 \pm \sigma 24,1$	0	88	19	5,2–40,2

Примечания: Hb – гемоглобин, г/л, N – количество пациентов, Ме – медиана, $Q_{25}-Q_{75}$ – межквартильный размах.

Notes: Hb – hemoglobin, g/l, N – number of patients, Me – median, $Q_{25}-Q_{75}$ – interquartile range.

Таблица 9
Уровень $\beta 2$ -микроглобулина у пациентов с анемией различной степени тяжести

Table 9
The level of $\beta 2$ -microglobulin in patients with anemia of various severity

Hb	$\beta 2$ -микроглобулин					
	Пациенты N (%)	Количество в сыворотке крови, среднее значение, М	Минимальное количество, мг/л	Максимальное количество, мг/л	Количество в сыворотке крови, меди- ана Ме	$Q_{25}-Q_{75}$
>120	24 (25,8%)	$4 \pm 2,24$	1,99	9,88	3,07	2,5–3,8
119–100	35 (37,6%)	$5,77 \pm 4,74$	2,37	19	3,88	3,3–6,37
99–80	27 (29%)	$8,55 \pm 4,46$	2	19,1	7,33	5,47–11,1
<79	7 (7,5%)	$13,1 \pm 6,27$	4	19	16,5	6–18,3
Все группы	93 (100%)	$6,68 \pm 4,9$	1,99	19.1	4,62	3,27–9,88

Примечания: Hb – гемоглобин, г/л, N – количество пациентов, Ме – медиана, $Q_{25}-Q_{75}$ – межквартильный размах.

Notes: Hb – hemoglobin, g/l, N – number of patients, Me – median, $Q_{25}-Q_{75}$ – interquartile range.

группой пациентов с гемоглобином >120 г/л и группой пациентов со II степенью анемии (Hb 99–80 г/л) $p=0,004$, между группой пациентов с гемоглобином >120 г/л и пациентами с III степенью анемии (Hb <79 г/л) $p=0,001$, между группой пациентов с I степенью анемии (Hb 119–110 г/л) и III степенью анемии (Hb <79 г/л) $p=0,002$.

Среднее значение возраста во всех четырех группах пациентов составило 63 г. $\pm 11,5$, минимальное значение 35 лет, максимальное 86 лет, медиана (Ме) 65 лет, межквартильный размах 55–70 лет. В исследовании не выявлено взаимосвязи между степенью тяжести анемии и возрастом.

Ниже приведены результаты корреляционного анализа по Спирмену (r) между типом парапротеинов, уровнем их секреции, количеством опухолевых клеток в костном мозге, количеством $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке крови с уровнем гемоглобина и степенью тяжести анемии (табл. 10).

Для выделенных показателей (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, количество $\beta 2$ -микроглобулина в сыворотке, экскреция B κ с мочой) определены статически значимые взаимосвязи ($p<0,05000$).

Лимфопрлиферативные заболевания, сопровождающиеся секрецией парапротеинов, осложняются анемией. В исследовании определялось влияние типа и уровня секреции парапротеина на степень тяжести анемии у пациентов с ЛПЗ. В группе пациентов с парапротеинемическими гемобластозами, осложнившимися анемией, абсолютное большинство составляли пациенты с наличием парапротеина в крови – Ig G κ и Ig G λ , наличием белка B κ в сыворотке крови и в моче. При этом значительно реже определялась секреция в крови других типов парапротеинов – IgA κ , IgA λ , IgM κ , IgM λ , IgDL. Чаше диагностировалась анемия 1-й степени, в группе с уровнем гемоглобина 119–100 г/л большее число пациентов 35 (35,7%). Статистически значимой взаимосвязи между

Таблица 10

Статистически значимые корреляционные связи (r) между типами парапротеинов, инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, β 2-микроглобулином и уровнем гемоглобина, степенью анемии

Table 10

Statistically significant correlations (r) between the types of paraproteins, bone marrow infiltration, β 2-microglobulin and hemoglobin level, the degree of anemia

	Gk	GL	Ak	AL	Mk	ML	DL	BJk Кровь	BJL Кровь	BJk Моча	BJL Моча	Опухо- левые клетки в кост- ном мозге (%)	β 2- микро- глобу- лин
Hb	-0,01	-0,02	-0,11	-0,01	0,07	-0,01	-0,02	0,05	-0,09	-0,21	-0,08	-0,42	-0,58
Сте- пень тяже- сти ане- мии (0–3)	-0,02	-0,01	0,13	0,03	-0,1	0,11	-0,04	-0,004	0,04	0,22	0,04	0,42	0,54

типом парапротеина, количественным значением, определяемым в крови и моче, и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии не получено ни в одной из групп. Прослеживается некоторая взаимосвязь между экскрецией BJk с мочой и уровнем гемоглобина ($\chi^2=10,94$, $p=0,01$ ($<0,05$)). Вероятнее всего, это связано с большим числом пациентов с почечной недостаточностью среди пациентов с экскрецией BJk с мочой. Поражение почек диагностировано у 14 (54%) пациентов из 26 с экскрецией BJk с мочой. Почти все пациенты с поражением почек и почечной недостаточностью и 25% пациентов с нормальным уровнем креатинина имеют аномально низкий уровень сывороточного эритропоэтина или недостаточное его увеличение к уровню гемоглобина, что является одной из причин анемии у пациентов с ЛПЗ [28, 29].

В исследовании определена статистически значимая взаимосвязь между количеством опухолевых клеток в костном мозге и степенью анемии. В группе пациентов с гемоглобином >120 г/л процент инфильтрации костного мозга самый низкий, в группе с анемией III степени (Hb <79 г/л) определялся самый высокий процент опухолевых клеток в костном мозге. Получены статистически значимые различия между группой пациентов с уровнем Hb >120 г/л и группой пациентов со II степенью анемии (Hb 99–80 г/л), $p=0,003$, между группой пациентов с Hb >120 г/л и группой с III степенью анемии (Hb <79 г/л), $p=0,024$. Полученные данные подтверждают, что ведущей причиной анемии у пациентов с ЛПЗ с секрецией парапротеинов является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, которая приводит к подавлению эритроидного роста кроветворения, апоптозу эритробластов [30, 31].

В исследовании также отмечена взаимосвязь между уровнем β 2-микроглобулина и степенью тяжести анемии. В группе пациентов с уровнем гемоглобина >120 г/л определялся самый низкий уровень

β 2-микроглобулина, в группе пациентов с III степенью анемии, гемоглобином <79 г/л определялся самый высокий уровень β 2-микроглобулина. Определены статистически значимые различия между группой пациентов с гемоглобином >120 г/л и группой пациентов со II степенью анемии (Hb 99–80 г/л), $p=0,004$, между группой пациентов с гемоглобином >120 г/л и пациентами с III степенью анемии (Hb <79 г/л), $p=0,001$, между группой пациентов с I степенью анемии (Hb 119–110 г/л) и III степенью анемии (Hb <79 г/л), $p=0,002$. Более высокий уровень β 2-микроглобулина свидетельствует о большой опухолевой массе, более агрессивном течении заболевания, что приводит к более тяжелой степени анемии.

Таким образом, патогенез анемии у пациентов с ЛПЗ с секрецией парапротеинов сложный, в нем принимает участие несколько факторов. Это инфильтрация костного мозга миеломными клетками, приводящая к уменьшению числа эритроидных клеток-предшественников, дефицит эритропоэтина у пациентов с почечной недостаточностью, пониженный ответ проэритробластов на эритропоэтин, нарушение обмена железа, характерное для анемии хронических заболеваний. Ведущим фактором является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, большая опухолевая масса, более агрессивное течение заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что по мере прогрессирования заболевания, увеличения опухолевой массы у пациентов с ЛПЗ с секрецией парапротеинов отмечается тенденция к более тяжелой степени анемии. Ведущей причиной анемии у этих пациентов является инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками и их негативное влияние на эритропоэз, а также нарушение синтеза эритропоэтина у пациентов с почечной недостаточностью. В исследовании не выявлено взаимосвязи между количественным уровнем секреции патологического моноклонального белка, а также его фенотипом, фенотипическими характеристиками патологического парапротеина и уровнем гемоглобина, степенью тяжести анемии при парапротеинемических гемобластозах.

Вклад авторов: О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын: концепция и дизайн. О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын: сбор и анализ данных. О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын: подготовка рукописи. О.А. Рукавицын: окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions: O. Pisarevskaya, O. Rukavitsin: concept and design. O. Pisarevskaya, O. Rukavitsin: data collection, data analysis. O. Pisarevskaya, O. Rukavitsin: article writing. O. Rukavitsin: final approval of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vorobiev A. (2002) *Guide to Hematology*. M.: Nyudiamed, 280 p.
2. Rukavitsyn O. (2016) *Anemia*. M.: GEOTAR-Media, pp. 141–56.
3. Truong P.T., Parhar T., Hart J. (2010) Population-based analysis of the frequency of anemia and its management before and during chemotherapy in patients with malignant lymphoma. *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 33, pp. 465–468.
4. Bessmeltsev S., Romanenko N., Abdulkadyrov K. (2010) Modern approaches to management of anemic patients with oncohematological disorders. *Sovremennaya onkologiya*, 12 (1), pp. 70–5.
5. Steurer M., Wagner H., Gastel G. (2004) Prevalence and management of anaemia in haematologic cancer patients receiving cyclic nonplatinum chemotherapy: results of a prospective national chart survey. *Wien Klin Wochenschr.*, 116 (11–12), pp. 367–72. doi: 10.1007/bf03040915.
6. Moullet I., Salles G., Ketterer N. (1998) Frequency and significance of anemia in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.*, 9, pp. 1109–15. doi: 10.1023/a:1008498705032.
7. Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. (2006) Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur. J Haematol.*, 77, pp. 378–386.
8. Birgegard G. (2008) Managing anaemia in lymphoma and multiple myeloma. *Ther Clin Risk Manag.*, 4 (2), pp. 527–539.
9. Poddubnaya I., Savchenko V. (eds.) (2018) *Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevanij* [Russian clinical recommendations on diagnostics and treatment of lymphoproliferative diseases]. Moscow.
10. Stanca O., Ciobanu A.M., Lupu A.R., Ghimici, Triantafylidis I., Colita A. (2013) Onset risk factors and treatment response features of refractory Hodgkin lymphoma. *Medica (Buchar)*, 8 (4), pp. 343–6.
11. Eve H.E., Rule S.A. (2010) Autoimmune haemolytic anaemia associated with mantle cell lymphoma. *Int J Hematol.*, 91 (2), pp. 322–5. doi: 10.1007/s12185-009-0489-9.
12. Zent C.S., Ding W., Reinalda M.S. (2009) Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*, 50 (8), pp. 1261–8. doi: 10.1080/10428190903026492.
13. Zupanic-Krmek D., Lang N., Juric D. (2011) Analysis of the influence of various factors on anemia in patients with lymphoid malignancies. *Acta Clin Croat.*, 50 (4), pp. 495–500.
14. Saraeva N.O. (2007) Mechanisms of development of anemia in hemoblastoses. *Gematologiya i transfuziologiya*, 52 (1), pp. 31–7.
15. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med*, 352 (10), pp. 1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
16. Ibricevic-Balic L., Icindic-Nakas E., Hasic S., Kiseljacovic E., Sofic-Hafisovic A., Balic S. (2016) Dilemma: Correlation Between Level of Hepcidin and IL-6 in Anemic Myeloma Patients. *MedArch.*, 70 (6), pp. 429–432. doi: 10.5455/medarch.2016.70.429-432.
17. Rukavitsyn O. (2012) Topical issue of diagnostics and treatment of anemia at chronic diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*, 5 (4), pp. 296–304.
18. Zubrikhina G., Blindar V. (2013) Differential diagnostics of anemic syndrome in oncological patients. *Tekhnologiya zhivikh system*, 10 (3), pp. 64–9.
19. Kautz L., Jung G., Valore E.V. (2014) Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.*, 46 (7), pp. 678–84. doi: 10.1038/ng.2996.
20. Sakhin V., Kremneva N., Gordienko A., Rukavitsyn O. (2017) Erythroferrone: modern concepts of importance in the regulation of iron metabolism. *Clinical hematology oncology*, 10 (1), pp. 25–8.
21. Stauffer M.E., Fan T. (2014) Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States *PLoS One*, 9 (1): e84943.
22. Mc Clellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. (2004) The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20, pp. 1501–1510.
23. Thorp M.L., Johnson E.S. (2009) Effect of anemia on mortality, Cardiovascular Hospitalizations and End Stage Renal Disease among patients with chronic renal disease. *Nephrology*, 14, pp. 240–246.
24. Cody J., Daly C., Campbell M. (2003) Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, issue 3. Update Software, Oxford.
25. Willrich M.A., Katzmam J.A. (2016) Laboratory testing requirements for diagnosis and followUp of multiple myeloma and renal plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med.*, 54 (6), pp. 907–19. doi: 10.1515/cclm-2015-0580.
26. International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders a report of international Myeloma Working Group. *British J Haematol.*, 121 (5), pp. 749–757.
27. Mendeleeva L., Votyakova O., Pokrovskaya O. (2016) National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Russian journal Gematologiya i transfuziologiya*, 61 (1, Suppl. 2), pp. 1–24. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
28. Musto P. (1998) The role of recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 29 (3–4), pp. 283–91. doi: 10.3109/10428199809068565.
29. Mittelman M. (2003) The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin Lymphoma*, suppl 1, pp. 23–9. doi: 10.3816/clm.2003.s.005.
30. Tucci M., Grinello D., Cafforio P., Silvestris F., Dammacco F. (2002) Anemia in multiple myeloma: role of deregulated plasma cell apoptosis. *Leuk Lymphoma*, 43 (8), pp. 1527–33. doi: 10.1080/1042819021000002848.
31. Bouchnita A., Eymard N., Moyo T.K., Koury M.J., Volpert V. (2016) Bone marrow infiltration by multiple myeloma causes anemia by reversible disruption of erythropoiesis. *Am J Hematol.*, 91 (4), pp. 371–8. doi: 10.1002/ajh.24291.

Подана/Submitted: 10.06.2021

Принята/Accepted: 17.06.2021

Контакты/Contacts: ngc@list.ru