

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Валентина Николаевна Блиндарь¹, Галина Николаевна Зубрихина²,
Ирина Ивановна Матвеева³, Елена Ангреевна Демина⁴

ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОЗДНИХ СТАДИЙ ДО ЛЕЧЕНИЯ

¹ Д. б. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Д. м. н., заведующая, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, клиничко-диагностическая лаборатория централизованного клиничко-лабораторного отдела, Блиндарь Валентина Николаевна; e-mail: bld51@list.ru

Исследование клинического анализа крови и оценка анемиического синдрома проведены у 16 пациентов с лимфомой Ходжкина по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100-1. Определяли содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и эритропоэтина с помощью иммуноферментного анализа, свободный гемоглобин — гемиглобинцианидным методом. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса, подсчитывали лейкоцитарную формулу и изучали морфологию эритроцитов. Анемия диагностирована у 12 больных, у 10 из них анемиический синдром характеризовался как анемия хронического заболевания, у 2 выявлена железодефицитная анемия, у 4 пациентов анемии не было. Анемия хронического заболевания характеризовалась микроцитарными гипохромными эритроцитами и ретикулоцитами при неадекватной степени анемии продукции эритропоэтина и при функциональном дефиците железа у большинства больных. Исследование показало, что, как и железодефицитная анемия, анемия у больных с лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями заболевания может быть микроцитарной гипохромной. Для своевременного определения типа анемии у больных с лимфомой Ходжкина и для адекватной коррекции анемии до начала лечения и в процессе его проведения в алгоритм обследования больных необходимо включать методы лабораторной диагностики, объективно отражающие метаболизм железа (оценка уровня ферритина, растворимых рецепторов трансферрина) и адекватность гормонального ответа на степень анемии (выработка эритропоэтина).

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

Анемиический синдром (АС) выявляется у онкогематологических больных еще до начала лечения, его частота достигает 40—70% при распространенных стадиях заболевания [1]. Чаще всего АС носит характер анемии хронического заболевания (АХЗ); он не только снижает качество жизни, но и является самостоятельным неблагоприятным

прогностическим признаком, влияющим как на безрецидивную выживаемость, так и на продолжительность жизни больных [2—4]. По этой причине анемия входит в такие прогностические системы для злокачественных лимфом, как IPI (International Prognostic Index — международный прогностический индекс)

и FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index — международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы).

Одним из частых осложнений современных интенсифицированных программ лечения больных со злокачественными лимфомами является развитие АС, который препятствует планомерному проведению лечения и обуславливает необходимость применения массивной заместительной и симптоматической терапии [5]. Предшествующая анемия, обусловленная характером течения опухолевого процесса, усугубляет эту проблему. Своевременное определение типа анемии и адекватная коррекция АС до начала лечения и в процессе его проведения помогают решить многие проблемы современной терапии злокачественных лимфом.

АХЗ является частью так называемого гематологического стресс-синдрома при злокачественных новообразованиях. Системное воздействие злокачественной опухоли на организм может проявляться реактивным лейкоцитозом, тромбоцитозом, метаболическими и иммунными нарушениями. Все характерные патофизиологические черты АХЗ: уменьшение периода жизни эритроцитов, нарушение реутилизации железа костным мозгом (КМ), неадекватная продукция эритропоэтина (ЭПО) — это результат активации иммунной системы, вызванной цитокинами, которые продуцируются злокачественными клетками [6; 7]. Активация ряда факторов воспаления (α -фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -6 и -10 и γ -интерферон) может потенциально способствовать развитию АХЗ. Патогенез АХЗ чрезвычайно сложен и представлен большим разнообразием факторов, лежащих в основе развития АС; он недостаточно изучен, а необходимость выбора вариантов АС делает актуальными такие проблемы, как дифференциальная диагностика анемии и ее раннее выявление.

Целью нашего исследования явились изучение и анализ использования ряда количественных и качественных показателей периферической крови для дифференциальной диагностики АС у больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) до лечения. Основной задачей была оценка показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет помочь ранней дифференциальной диагностике и адекватной коррекции АС у больных с распространенными стадиями ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью и задачей исследования для предварительного анализа выбрана небольшая группа больных ($n = 16$) с распространенными стадиями ЛХ до лечения. Больные, поступившие на лечение в гематологическое отделение РОНЦ, имели дополнительные неблагоприятные прогностические факторы, такие как большая масса опухоли и агрессивное течение заболевания. Всего было 10 женщин в возрасте от 17 лет до 41 года ($31,4 \pm 3,4$ года) и 6 мужчин в возрасте от 27 до 63 лет ($38,0 \pm 6,8$ года). В качестве контрольной группы выбраны 49 здоровых лиц (сотрудники, доноры), у кото-

рых проведено исследование аналогичных показателей крови.

Клинический анализ крови (гемограмму) исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100-1 (Япония). Из показателей красной крови помимо числа эритроцитов и содержания в них гемоглобина оценивали расчетные показатели — среднее содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита и содержание фрагментов эритроцитов. Анализировали также абсолютное и относительное число ретикулоцитов и ретикулоцитарные индексы, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов, — число мелких (зрелых), средних, крупных (молодых) ретикулоцитов и отдельно число незрелых форм (как сумму крупных (молодых) и средних ретикулоцитов). Исследовали концентрацию гемоглобина в ретикулоците.

Определяли число тромбоцитов и тромбоцитарные индексы: средний объем тромбоцита, тромбоцит, ширину распределения тромбоцитов по объему, отражающую количественно гетерогенность этих клеток по размеру — степень анизоцитоза тромбоцитов, и фракцию незрелых тромбоцитов.

В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) с помощью наборов фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), растворимый рецептор трансферрина (pPTФ) — с помощью наборов фирмы «BioVendor» (Чехия) и уровень эндогенного ЭПО — с помощью наборов фирмы «Biomerica» (США).

Ставили прямую пробу Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного гемоглобина (СГЕМ) в плазме крови проводили гемиглобинцианидным методом на спектрофотометре (США). Уровни СГЕМ в граммах на 1 л крови высчитывали по калибровочной кривой.

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

Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистической значимости результатов) проводили по Стьюденту с использованием критерия t . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных ЛХ до лечения выявили значительный ($p = 0,001$) лейкоцитоз и тромбоцитоз (табл. 1). Число лейкоцитов было увеличено, в основном за счет гиперпродукции сегментоядерных нейтрофилов. Напротив, число лимфоцитов оказалось снижено в относительных значениях (в процентах) и сохранено в абсолютных значениях (в миллиардах клеток (10^9) в 1 л крови). Содержание лейкоцитов и тромбоцитов и абсолютное число нейтрофилов у пациентов с АС и АХЗ оказались значительно выше, чем у больных без АС ($p = 0,01$). Качественные характеристики тромбоцитов (тромбоцитарные индексы) существенно не отличались от нормальных во всех группах больных.

Таблица 1

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

Группа	Показатель							
	WBC, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы, % ($\times 10^9/\text{л}$)	Лимфоциты, % ($\times 10^9/\text{л}$)	PLT, $\times 10^9/\text{л}$	PCT, %	PDW, %	MPV, фл	IPF, ед.
Контроль (n = 49)	6,2 \pm 0,2	57,8 \pm 0,8 (3,58 \pm 0,5)	29,7 \pm 0,5 (1,84 \pm 0,4)	226 \pm 22,6	0,3 \pm 0,04	14,3 \pm 0,3	10,9 \pm 0,5	2,4 \pm 0,1
Больные (n = 16)	13,8 \pm 1,4 ^a	79,4 \pm 1,9 ^a (10,9 \pm 2,2)	13,2 \pm 1,8 (1,8 \pm 0,4)	411,8 \pm 29,6 ^a	0,4 \pm 0,03	10,9 \pm 0,3	9,8 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3
Больные с АС (n = 12)	14,9 \pm 1,8 ^a	80,1 \pm 4,0 ^a (11,9 \pm 2,3)	13,4 \pm 2,2 (2,0 \pm 0,7)	456,9 \pm 28,5 ^a	0,4 \pm 0,03	10,5 \pm 0,2	9,6 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3
Больные с АХЗ (n = 10)	16,4 \pm 1,8 ^a	81,3 \pm 2,1 ^a (13,3 \pm 2,7)	11 \pm 2,1 (1,8 \pm 0,7)	468,5 \pm 33,1 ^a	0,4 \pm 0,03	10,5 \pm 0,2	9,6 \pm 0,2	2,0 \pm 0,3
Больные без АС (n = 4)	10,5 \pm 0,9 ^a	80,1 \pm 2,3 ^a (8,4 \pm 2,7)	9,6 \pm 1,7 (1,0 \pm 0,5)	276,5 \pm 25,6	0,3 \pm 0,01	11,9 \pm 0,8	10,3 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5

IPF — фракция незрелых тромбоцитов; MPV — средний объем тромбоцита; n — число больных; PCT — тромбокрит; PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему; PLT — тромбоциты; WBC — лейкоциты.

^a Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

Известно, что показатели красной крови имеют свои особенности в зависимости от пола, поэтому все пациенты, как и здоровые добровольцы контрольной группы, были разделены на подгруппы по половому принципу (мужчины, женщины), в которых прослеживалась общая закономерность изменений показателей крови (табл. 2). У больных ЛХ при сохраненном числе эритроцитов отмечались низкая концентрация гемоглобина и снижение качественных характеристик эритроцитов (среднего объема и среднего содержания гемоглобина). В результате получено статистически значимое ($p = 0,001$) увеличение числа эритроцитов с уменьшенным объемом (микроцитов) и гипохромией (гипохромных эритроцитов). При этом констатировано значительное увеличение содержания фрагментоцитов эритроцитов ($p = 0,001$). Следует отметить, что число микроцитарных, гиперхромных и в меньшей степени гипохромных форм эритроцитов, превышающее норму, констатировано также у пациентов без АС (см. табл. 2). Однако небольшое число больных в этой группе не позволяет сделать вывод о значении этого наблюдения.

Анализируя количественные и качественные характеристики ретикулоцитов, мы отметили, что у пациентов с АС и АХЗ значительно снижены концентрация гемоглобина в ретикулоците и число мелких форм — показатель зрелости ретикулоцитов. Напротив, количество более молодых, незрелых форм (средних и крупных ретикулоцитов) оказалось значительно выше нормы ($p < 0,05$). При этом общее число ретикулоцитов как в абсолютных, так и в относительных величинах не превышало верхней границы нормы во всех группах больных (табл. 3).

Отмечено высокое или нормальное содержание ФР (233,8 \pm 96,5 нг/мл) с колебаниями от 18,2 до 1552 нг/мл. Концентрация ФР у мужчин была выше (424,2 \pm 49,7 нг/мл), чем у женщин (155,9 \pm 67,2 нг/мл).

У пациентов без АС уровень ФР (100 \pm 19,8 нг/мл) оказался ниже, чем у больных с АС и АХЗ (табл. 4).

У больных до лечения средний уровень эндогенного ЭПО составил 137,3 \pm 44,0 МЕ/мл с колебаниями от 10,3 до 494,1 МЕ/мл, при этом результаты как у мужчин, так и у женщин были сопоставимы. У пациентов с АС и АХЗ уровень ЭПО был выше, чем у пациентов без АС (см. табл. 4).

Среди уровней рРТФ преобладали низкие и нормальные, у 2 больных отмечена высокая концентрация рРТФ. Колебания этого показателя составили от 0,4 до 4,0 мкг/мл, но в среднем у больных до лечения он достигал 1,6 \pm 0,2 мкг/мл, статистически значимо не различаясь по разным подгруппам больных (см. табл. 4).

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии ставили прямую пробу Кумбса (гелевый тест), которая была отрицательной у всех больных. Исследование СГЕМ, которое проводится для исключения внутрисосудистого гемолиза эритроцитов, не выявило значительно увеличения СГЕМ в плазме крови — показатели были на нижней границе нормы (см. табл. 4).

При подсчете лейкоцитарной формулы обнаружено значительное увеличение числа сегментоядерных форм нейтрофилов без морфологических особенностей. В ходе детального анализа морфологии эритроцитов отмечена популяция клеток со сниженным объемом и гипохромией, при этом не выявили пойкилоцитоза (разных патологических форм эритроцитов); клеток, содержащих ядра (нормобластов); клеток с остатками ядерных субстанций (тельца Жолли, клетки Кебота, базофильная зернистость); не выявили также полихроматофилии эритроцитов.

На основании лабораторных данных АС диагностирован у 12 больных. У 10 из них АС характеризовался как АХЗ, у 2 — выявлена железодефицитная анемия (ЖДА).

Таблица 2

Количественные и качественные характеристики красной крови у больных с ЛХ до лечения ($X \pm m$)

Группа	Показатель								
	RBC, $\times 10^{12}/л$	HGB, г/л	MCV, фл	MCH, пг	MICRO, %	HYPO, %	MACRO, %	HYPER, %	FRC, % ($\times 10^9/л$)
Контроль, мужчины (n = 20)	5,1 ± 0,4	155 ± 2,0	89,1 ± 0,6	30,2 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,04	0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,03 (10,2 ± 1,1)
Контроль, женщины (n = 29)	4,6 ± 0,5	136 ± 2,0	89,2 ± 1,0	29,4 ± 0,4	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,2 ± 0,04 (9,2 ± 0,7)
Больные (n = 16)	4,6 ± 0,2	108 ± 4,0 ^a	77,6 ± 1,6 ^a	24,1 ± 0,7 ^a	10,3 ± 1,9 ^a	2,6 ± 0,7 ^a	0,3 ± 0,2	2,3 ± 1,3	1,2 ± 0,1 ^a (61,9 ± 2,5)
Мужчины (n = 6)	5,2 ± 0,1	119 ± 7,2 ^a	72,6 ± 4,5 ^a	22,9 ± 1,78 ^a	8,2 ± 1,9 ^a	0,9 ± 0,5	0,2 ± 0,03	1,7 ± 0,1	1,4 ± 0,2 ^a (72,8 ± 2,7)
Женщины (n = 10)	4,2 ± 0,2	106 ± 5,0 ^a	79,1 ± 1,6	24,9 ± 0,7	10,8 ± 2,6 ^a	1,0 ± 0,01	0,4 ± 0,1	2,9 ± 0,9	1,6 ± 0,5 ^a (42,3 ± 1,9)
Больные с АС (n = 12)	4,3 ± 0,7	101 ± 3,0 ^a	77,0 ± 2,2	23,9 ± 1,2 ^a	10,7 ± 3,3 ^a	2,8 ± 0,9 ^a	0,02 ± 0,0	2,9 ± 0,4 ^a	1,7 ± 0,5 ^a (73,1 ± 2,9)
Больные с АХЗ (n = 10)	4,3 ± 0,1	101 ± 3,1 ^a	75,5 ± 1,9 ^a	23,4 ± 0,7 ^a	9,4 ± 2,5 ^a	2,8 ± 0,1 ^a	0,02 ± 0,0	0,8 ± 0,2	1,8 ± 0,6 ^a (77,4 ± 2,3)
Больные без АС (n = 4)	4,9 ± 0,9	131 ± 2,0	80,8 ± 0,9	28,0 ± 0,7	9,17 ± 1,9 ^a	1,5 ± 0,1 ^a	0,67 ± 0,02	5,2 ± 0,5 ^a	0,1 ± 0,03 (4,9 ± 0,5)

FRC — фрагментциты эритроцитов; HGB — гемоглобин; HYPER — гиперхромные эритроциты; HYPO — гипохромные эритроциты; MACRO — макроциты; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита; MICRO — микроциты; n — число больных; RBC — эритроциты.
^a Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

АХЗ в основном соответствовала I и II степени с колебаниями уровня гемоглобина от 87 до 115 г/л ($101 \pm 3,1$ г/л), с сохраненным числом эритроцитов ($4,3 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$), со сниженным средним объемом эритроцита ($75,5 \pm 1,9$ фл), сниженным средним содержанием гемоглобина в эритроците ($23,4 \pm 0,7$ пг), сниженным содержанием гемоглобина в ретикулоците ($26,8 \pm 1,1$ пг) и с нормальным числом ретикулоцитов. В этой группе больных отмечено статистически значимое ($p = 0,001$) увеличение популяции микроцитов ($9,4 \pm 2,5\%$) и гипохромных эритроцитов ($2,8 \pm 0,1\%$) по сравнению с таковыми в контроле ($0,5 \pm 0,1\%$). Показатель содержания фрагментцитов эритроцитов и в относительных ($1,86 \pm 0,6\%$), и особенно в абсолютных значениях ($77,4 \pm 2,3 \times 10^9/л$) был значительно ($p = 0,001$) выше нормы.

Уровень ФР (см. табл. 4) оказался выше верхней границы нормы и в среднем составил $318,2 \pm 147,2$ нг/мл со значительным разбросом от 52,3 до 1552 нг/мл. Концентрация ЭПО ($189,2 \pm 63,1$ МЕ/мл) была значительно ($p = 0,02$) выше нормы с колебаниями от 7,4 до 189,1 МЕ/мл. У 6 больных с АХЗ уровень эндогенного ЭПО был неадекватный, а у 4 пациентов продукция ЭПО оказалась адекватной степени АС с разбросом от 149,9 до 494,2 МЕ/мл. Уровень рРТФ в среднем по группе не превышал нормы ($1,2 \pm 0,18$ мкг/мл), однако

отмечались как очень низкие, так и нормальные значения. Функциональный дефицит железа выявлен у 7 из 10 пациентов с АХЗ (см. табл. 1—3). Уровень СГЕМ ($0,09 \pm 0,02$ г/л) был на нижней границе нормы.

У больных до лечения ЖДА соответствовала I степени (гемоглобин 100 и 97,3 г/л) с сохраненным числом эритроцитов ($5,59 \times 10^{12}/л$ и $3,7 \times 10^{12}/л$), с микроцитарными (средний объем эритроцита — 59,7 и 67,2 фл; доля микроцитов — 19 и 17,6%) и гипохромными (среднее содержание гемоглобина в эритроците — 17,9 и 22,8 пг; содержание гемоглобина в ретикулоците — 18,1 и 23,4 пг; доля гипохромных эритроцитов — 13,4 и 12,7%) характеристиками эритроцитов и ретикулоцитов и со сниженным ($18,2$ нг/мл) или нормальным ($67,4$ нг/мл) содержанием ФР.

Напротив, концентрация рРТФ ($4,0$ и $3,3$ мкг/мл) превышала норму почти в 3 раза, что свидетельствовало о значительном дефиците железа. У первого больного с ЖДА концентрация ЭПО ($22,9$ МЕ/мл) была неадекватной, у второго — оказалась достаточной ($150,2$ МЕ/мл), т. е. адекватной степени АС. В первом случае диагностирована регенераторная стадия ЖДА с неадекватной продукцией эндогенного ЭПО, во втором — АС расценен как гипорегенераторная стадия ЖДА с продукцией ЭПО, адекватной степени АС.

Таблица 3

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

Группа	Показатель						
	RET, %	RET, $\times 10^9/\text{л}$	IRF, %	LFR, %	MFR, %	HFR, %	RET-HE, пг
Контроль (n = 49)	1,0 \pm 0,03	42,6 \pm 3,5	8,2 \pm 0,1	91,8 \pm 0,3	7,4 \pm 0,3	0,8 \pm 0,1	34,6 \pm 0,5
Больные (n = 16)	1,1 \pm 0,09	55,2 \pm 4,7	13,6 \pm 1,7 ^a	82,3 \pm 3,5 ^a	11,9 \pm 1,1 ^a	2,6 \pm 0,7 ^a	27,6 \pm 1,0 ^a
Больные с АС (n = 12)	1,1 \pm 0,1	51,2 \pm 1,2	14,3 \pm 2,0 ^a	84,4 \pm 1,7 ^a	12,5 \pm 1,1 ^a	3,0 \pm 0,7 ^a	26,3 \pm 1,0 ^a
Больные с АХЗ (n = 10)	1,2 \pm 0,1	50 \pm 1,1	12,5 \pm 1,4 ^a	86 \pm 1,6 ^a	11,7 \pm 1,2 ^a	2,1 \pm 0,43 ^a	27,1 \pm 0,9 ^a
Больные без АС (n = 4)	1,2 \pm 0,1	61 \pm 2,2	10,5 \pm 2,3	89,4 \pm 2,3	9,3 \pm 2,1	1,2 \pm 0,3	29,2 \pm 1,7

HFR — крупные (молодые) ретикулоциты; IRF — незрелые ретикулоциты; LFR — мелкие (зрелые) формы ретикулоцитов; MFR — средние ретикулоциты; n — число больных; RET — ретикулоциты; RET-HE — концентрация гемоглобина в ретикулоците.

^a Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

В зависимости от числа лейкоцитов до лечения все больные были разделены на 2 группы (табл. 5). Число лейкоцитов в 1-й группе превышало верхнюю границу нормы ($> 10,0 \times 10^9/\text{л}$), во 2-й группе — было менее $10,0 \times 10^9/\text{л}$.

Пациенты 1-й группы характеризовались значительным лейкоцитозом, тромбоцитозом и фрагментоцитозом; содержание лейкоцитов, тромбоцитов и фрагментоцитов эритроцитов было значительно выше как по сравнению с контролем, так и по сравнению с группой больных с меньшим числом лейкоцитов. Уровень ФР был высоким ($296,9 \pm 171,5$ нг/мл) со значительным раз-

бросом от 52,3 до 1552 нг/мл ($p = 0,5$) и более низкой ($p = 0,2$), чем у больных 2-й группы, концентрацией ЭПО ($93,8 \pm 60,2$ МЕ/мл). Концентрация рРТФ у больных 1-й группы была ниже, чем у больных 2-й группы ($p = 0,2$). АС был выявлен у всех больных 1-й группы, у 7 больных он характеризовался как АХЗ с продукцией ЭПО, неадекватной степени АС. Во 2-й группе АС отмечен у 4 из 8 пациентов. АХЗ диагностирована только у 2 больных, у одного продукция ЭПО оказалась неадекватной степени анемии. Функциональный дефицит железа выявлен у 6 из 8 больных 1-й группы и у единичных больных 2-й группы (см. табл. 5).

Таблица 4

Уровни ФР, эндогенного ЭПО, рРТФ и СГЕМ в плазме крови у больных с ЛХ до лечения ($X \pm m$)

Группа	Показатель			
	ФР, нг/мл	ЭПО, МЕ/мл	рРТФ, мкг/мл	СГЕМ, г/л
Контроль, мужчины (n = 20)	78,0 \pm 11,9	26,6 \pm 2,3	1,4 \pm 0,072	0,27 \pm 0,0
Контроль, женщины (n = 29)	57,7 \pm 11,5			
Больные (n = 16)	233,8 \pm 96,5	137,3 \pm 44,0 ^a	1,6 \pm 0,2	0,09 \pm 0,01
Мужчины (n = 6)	424,2 \pm 49,7 ^a	123,9 \pm 48,4 ^a (10—473)	1,9 \pm 0,3 (0,75—4,0)	0,08 \pm 0,01
Женщины (n = 10)	155,9 \pm 67,2	122,4 \pm 54,3 ^a	1,4 \pm 0,3	0,08 \pm 0,007
Больные с АС (n = 12)	278,6 \pm 125,9	170,3 \pm 53,8 ^a	1,6 \pm 0,3	0,09 \pm 0,02
Больные с АХЗ (n = 10)	318,2 \pm 147,2	189 \pm 63,1	1,2 \pm 0,1	0,09 \pm 0,01
Больные без АС (n = 4)	100 \pm 19,8	78,4 \pm 35,3	1,3 \pm 0,27	0,11 \pm 0,002

n — число больных.

^a Различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы.

Таблица 5

Показатели периферической крови у больных с ЛХ в зависимости от числа лейкоцитов ($X \pm m$)

Показатель	Группа	
	WBC > 10,0 × 10 ⁹ /л (1-я группа; n = 8)	WBC < 10,0 × 10 ⁹ /л (2-я группа; n = 8)
WBC, × 10 ⁹ /л	18,6 ± 1,8 ^a	9,0 ± 0,3
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	15,6 ± 1,4 ^a	6,7 ± 0,5
RBC, × 10 ¹² /л	4,2 ± 0,2	4,6 ± 0,2
HGB, г/л	103 ± 4,6	114 ± 5,2
MCV, фл	78,1 ± 2,1	77,7 ± 2,2
MCH, пг	24,6 ± 0,7	24,3 ± 0,9
MCHC, г/л	314 ± 0,3	316 ± 0,4
FRC, %	1,84 ± 0,6	0,6 ± 0,2
FRC, × 10 ⁹ /л	78,1 ± 7,3 ^a	27,6 ± 0,1
PLT, × 10 ⁹ /л	479,1 ± 47,8 ^a	351,5 ± 23,7
ФР, нг/мл	296,9 ± 171,5	170,7 ± 82,8
ЭПО, МЕ/мл	93,8 ± 60,2	138,2 ± 59,7
pPTФ, мкг/мл	1,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3

FRC — фрагментоциты эритроцитов; HGB — гемоглобин; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита; n — число больных; PLT — тромбоциты; RBC — эритроциты; WBC — лейкоциты.

^a Различия показателей по сравнению со 2-й группой статистически значимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 50 лет в лечении ЛХ достигнуты успехи, доказавшие возможность излечения большинства больных. С 70-х годов XX века ЛХ признана потенциально излечимым заболеванием, а за последние 10 лет выживаемость больных увеличилась более чем на 11% [4; 5; 8]. С появлением новых, более эффективных программ лечения число излечившихся больных возрастает. У онкологических больных при диагностике заболевания или в процессе лечения часто выявляется АС, который существенно ухудшает качество жизни и является самостоятельным негативным фактором, снижающим продолжительность жизни. В настоящее время АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость [2; 3].

Любое злокачественное новообразование — это хроническое системное заболевание, при котором наруша-

ется система гомеостаза; в частности, выявляется цитокиновая дисрегуляция, которая способствует развитию гематологического стресс-синдрома, следствием чего является АХЗ. Самые выраженные изменения отмечаются у больных на более поздних стадиях заболевания.

Наше исследование показало, что у отдельных больных с распространенными стадиями отмечают значительный лейкоцитоз с гиперпродукцией сегментоядерных нейтрофилов и тромбоцитоз, а это свидетельствует о реактивном костномозговом кроветворении [9]. Стимуляция кроветворения провоспалительными цитокинами затрагивает и эритропоэз, вызывая ускоренное созревание клеток эритроидного ряда КМ. Это приводит к нарушению их дифференцировки и, как следствие, к появлению в периферической крови функционально неполноценных эритроцитов, что может способствовать развитию АС.

В нашем исследовании в группе с распространенными стадиями ЛХ выявлена значительная популяция микроцитарных гиперхромных и гипохромных эритроцитов как у больных с АС, так и у больных без него. Наряду с этим отмечено увеличение числа фрагментоцитов эритроцитов в периферической крови, что может свидетельствовать о разрушении эритроцитов, и относительно невысокие показатели числа ретикулоцитов, что может быть признаком неэффективного эритропоэза у больных с АС.

На основании лабораторных данных АС диагностирован у 12 из 16 больных с распространенными стадиями ЛХ. АС характеризовался как АХЗ у 10 из 12 больных, а у больных с высоким лейкоцитозом АХЗ выявлена во всех случаях. Продукция ЭПО оказалась неадекватной степени анемии у большинства из них. У 2 больных диагностирована ЖДА. У 4 из 16 больных не оказалось АС, количественные и качественные показатели красной крови были в пределах нормы. Однако появление значительного числа микроцитарных гиперхромных и в меньшей степени гипохромных форм эритроцитов у пациентов без АС может свидетельствовать о латентной стадии ЖДА или АХЗ. В группе больных с АС число лейкоцитов, тромбоцитов и фрагментоцитов эритроцитов было значительно больше, чем в группе контроля и у пациентов без АС.

АХЗ — условное, собирательное понятие. Она развивается как у пациентов с различными хроническими воспалительными процессами, так и у онкологических больных. Общим для АХЗ является угнетение продукции ЭПО и нарушение метаболизма железа. Чаще развивается функциональный дефицит железа. Оно накапливается в макрофагах в виде ФР, перенос его от ФР к трансферину нарушается, что влечет за собой снижение уровня железа в сыворотке крови. При этом концентрация ФР, отражающая запас (или депо) железа в организме, остается в норме или значительно повышается, а уровень pPTФ снижается [10; 11]. Напротив, у пациентов с ЖДА концентрация ФР должна быть низкой, а концентрация pPTФ — высокой, как и показало наше исследование.

АХЗ и ЖДА, являющиеся наиболее распространенными формами анемии, дифференцируются, в первую очередь, в зависимости от содержания железа. Однако стандартные (обычные) показатели содержания железа, такие как содержание ФР и количество железа в сыворотке крови, подвержены влиянию хронических

воспалительных процессов, которые нередко сопровождают опухолевые заболевания, что приводит к получению неоднозначных результатов. В отличие от ФР, концентрация рРТФ повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях. Таким образом, определение концентрации рРТФ в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза при недостатке железа даже у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями [10; 11]. Так, у одного пациента с ЖДА выявлена нормальная концентрация ФР, однако уровень рРТФ оказался высоким, что свидетельствовало о дефиците железа. Концентрация рРТФ информирует о железодефицитном эритропоэзе или о «железном голоде» эритрокарицитов КМ.

ФР и рРТФ служат главными маркерами двух звеньев метаболизма железа. ФР — главный белок депо железа в клетке, а рРТФ ответствен за посредничество поступления в клетку железа, связанного с трансферрином сыворотки. Повышенный синтез этого рецептора эритроидными клетками наблюдается во время уменьшенного снабжения железом КМ, а рРТФ, циркулирующий в крови, может рассматриваться как маркер адекватности снабжения железом КМ [12]. Высокий или нормальный уровень ФР в сочетании с концентрацией рРТФ выше 1,0 мкг/мл и с низкой концентрацией гемоглобина в ретикулоците расценивался нами как функциональный дефицит железа. Как показало наше исследование, функциональный дефицит выявляется у большинства больных с АХЗ и реактивным кроветворением и гораздо реже — у единичных больных с нормальными показателями лейкоцитов и тромбоцитов.

Наибольшее значение для дифференциальной диагностики АХЗ имеет определение ЭПО в сыворотке или плазме крови. Согласно многочисленным данным литературы, недостаток ЭПО вызывает ускоренный апоптоз эритроидных клеток в КМ и может привести к снижению продукции зрелых эритроцитов [6; 7; 11]. Неадекватно низкая продукция ЭПО по отношению к степени АС — характерная особенность АХЗ. Более выраженный дефицит эндогенного ЭПО отмечен у больных с лейкоцитозом, превышающим верхнюю границу нормы. Однако у некоторых больных концентрация ЭПО была высокой, адекватной степени АС.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у большинства больных с ЛХ еще до лечения выявляется АС. Чаще всего он характеризуется как АХЗ с неадекватной степе-

ни анемии продукцией ЭПО и с функциональным дефицитом железа, более выраженным у пациентов с высоким числом лейкоцитов и тромбоцитов. Это свидетельствовало о реактивном костномозговом кроветворении у больных с распространенными стадиями заболевания. АХЗ, как и ЖДА, характеризовалась микроцитарными гипохромными эритроцитами и ретикулоцитами. При АХЗ концентрация ФР, отражающая запас (или депо) железа в организме, была нормальной или значительно повышенной, а уровень рРТФ оказался сниженным или был в пределах верхней границы нормы. Напротив, у пациентов с ЖДА концентрация ФР была низкой, а уровень рРТФ превышал норму почти в 3 раза.

Таким образом, для своевременного определения типа анемии у больных с ЛХ и в целях адекватной коррекции АС до начала лечения и в процессе его проведения необходимо наряду с изучением количественных и качественных характеристик эритроцитов и ретикулоцитов включать в алгоритм обследования онкологических больных при АС методы лабораторной диагностики, объективно отражающие метаболизм железа (рРТФ, ФР) и адекватность гормонального ответа на степень анемии (выработка ЭПО). Это, в свою очередь, может способствовать решению проблем современной терапии злокачественных лимфом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сараева Н. О. Механизмы развития анемии при гемобластозах // Гематол. и трансфузиол. — 2007. — Т. 52, № 1. — С. 31—37.
2. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review / Caro J. J., Salas V., Ward A., Goss G. // Cancer. — 2001. — Vol. 91. — P. 2214—2221.
3. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Projecton Advanced Hodgkin's Disease // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, N 21. — P. 1506—1514.
4. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study / Engert A., Diehl V., Franklin J., Lohri A., Dörken B., Ludwig W. D., Koch P., Hänel M., Pfreundschuh M., Wilhelm M., Trümper L., Aulitzky W. E., Bentz M., Rummel M., Sezer O., Müller-Hermelink H. K., Hasenclever D., Löffler M. // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27, N 27. — P. 4548—4554.
5. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey / Barrett-Lee P. J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P., Kosmidis P. A., Krzakowski M., Nortier J. W., Kongable G., Schneider M., Schrijvers D., Van Belle S. J. // Oncology. — 2006. — Vol. 70, N 1. — P. 34—48.
6. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцев А. Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 299 с.
7. Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis // Lab. Hemat. — 2005. — Vol. 11, N 1. — P. 14—23.
8. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3. — С. 45—77.
9. Analysis of bone marrow reactive changes and PET/CT diffuse bone marrow uptake in staging of Hodgkin Lymphoma / Colpo A., De March E., Lessi F., Gregorian M., Germani M., Zambello R., Alessandrini L., Iaria L., Marino F., Binotto G., Semenzato G., Trentin L. // Haematologica. — 2012. — Vol. 97, N 1. — P. 653.
10. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома онкологических больных // Клин. лаб. диагн. — 2012. — № 7. — С. 19—24.

11. Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Анемический синдром у онкологических больных // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2009. — Т. 20, № 4. — С. 57–62.
12. Рукавицин О. А. Актуальные вопросы диагностики и лече-

ния анемии при хронических заболеваниях // Онкогематология. — 2012. — Т. 5, № 4. — С. 296–304.

Поступила 22.12.2013

*Valentina Nikolayevna Blindar¹, Galina Nikolayevna Zubrikhina²,
Irina Ivanovna Matveyeva³, Elena Andreyevna Demina⁴*

LABORATORY CHARACTERIZATION OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH LATE STAGE HODGKIN'S LYMPHOMA BEFORE TREATMENT

¹ PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Head, Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Hematology Malignancy Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC (24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Blindar Valentina Nikolayevna, Clinical Diagnosis Laboratory, Central Clinical Laboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: bld51@list.ru

Complete blood count and evaluation of anemic syndrome by 47 parameters were made in 16 patients with Hodgkin's lymphoma using a *Sysmex XE-2100-1* analyzer. The tests included measurement of ferritin, transferrin soluble receptors and erythropoietin by enzyme immunoassay, and free hemoglobin by hemiglobincyanide assay. All patients underwent direct Coombs test, leukocyte count with differential and erythrocyte morphology study. Anemia was diagnosed in 12 patients including 10 patients with anemic syndrome as anemia of chronic disease, 2 with iron-deficient anemia and 4 were anemia-free. Anemia of chronic disease was characterized by microcytic hypochromal erythrocytes and reticulocytes with erythropoietin production not corresponding to anemia degree and with functional iron deficiency in most cases. The study demonstrated that anemia in patients with advanced Hodgkin's lymphoma may be microcytic and hypochromal similarly to iron-deficient anemia. Laboratory diagnosis techniques that objectively reflect iron metabolism (measurement of transferrin soluble receptors, ferritin) and adequacy of hormonal response to anemia (erythropoietin production) should be incorporated into patient assessment algorithm to timely identify degree of anemia in Hodgkin's lymphoma patients and to adequately correct anemia before and during treatment.

Key words: Hodgkin's lymphoma, anemia of chronic disease, transferrin soluble receptors, ferritin, erythropoietin.