

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Н.О. Сараева, Л.А. Горохова, О.В. Хороших, Я.А. Мусинцева, А.Н. Загородняя

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г. М. Орлова,

ГУЗ «Иркутская государственная областная клиническая больница», гл. врач — к.м.н. П.Е.Дудин)

Резюме. Целью работы явилось комплексное изучение механизмов развития анемии у больных множественной миеломой на основе исследования эритропоэза, функционального состояния печени и щитовидной железы. В процессе исследования установлено, что факторами, ассоциированными с развитием анемии у больных ММ являются: неэффективный эритропоэз; синдром гепатодепрессии; гипотония щитовидной железы.

Ключевые слова: множественная миелома, анемия, эритропоэз, печень, щитовидная железа.

Множественная миелома (ММ) — это самая частая опухоль из группы секретирующих гемобластозов, она составляет 10-15% гематологических опухолей человека. Заболеваемость ММ неуклонно увеличивается во всем мире [1]. Развитие анемии у больных ММ наблюдается в 20-80% [13]. Для адекватной коррекции анемического синдрома требуется комплексное изучение механизмов его развития. Основными звеньями патогенеза анемии при ММ являются: уменьшение периода жизни эритроцитов; нарушение утилизации железа; неадекватная продукция эритропоэтина (ЭПО) и супрессия эритроидных предшественников [2, 7]. Большое значение в развитии и поддержании анемии имеет нарушение функционального состояния внутренних органов у больных гемобластомами. Так, нарушение функционального состояния печени приводит к эндогенной интоксикации, последняя сопровождается активацией перекисного окисления липидов и повреждением клеточных мембран [9]. Значение функционального состояния печени в развитии анемии у больных гемобластомами в литературе не освещено. Значительная роль в регуляции эритропоэза отводится эндокринной системе, в частности щитовидной железе. Тиреоидные гормоны оказывают свое влияние на эритропоэз не только путём повышения почечной продукции ЭПО, но и путём прямого действия на эритропоэтинчувствительные клетки [8]. Работ по изучению роли функционального состояния щитовидной железы в развитии анемии при лейкозах в доступной литературе мы не обнаружили. В связи с этим целью работы явилось изучение механизмов развития анемии у больных ММ на основе исследования эритропоэза, функционального состояния печени и щитовидной железы.

Материалы и методы

Обследован 91 больной ММ (49 женщин и 42 мужчины). Медиана по возрасту составила 61 год (24-78 лет). Деление больных на группы осуществлялось по принципу: больные, имеющие нарушения в уровне исследуемых показателей, и больные с показателями в пределах контрольных значений. В контрольную группу вошли 67 здоровых лиц сопоставимых по возрасту и полу. Всем больным производилась стерильная пункция с подсчетом клеток красного ряда. С целью выявления неэффективного эритропоэза подсчитывали количество PAS-положительных клеток эритроидного ряда в миелограмме. Определяли

уровень гемоглобина, билирубина, трансферрина (ТФ), холестерина (ХС), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови, протромбиновый индекс (ПТИ), исследовали содержание тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4). Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ (ППП) «Statistica 6.0». Использовали непараметрические методы с расчетом медианы, верхнего и нижнего квартилей. При сравнении групп использовали метод Краскела-Уоллиса, а также тест Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p , корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для выявления причинно-следственных отношений при анализе полученных данных использовали многофакторный регрессионный анализ.

Результаты и обсуждение

В зависимости от количества клеток красного ряда в костном мозге все больные были разделены на три группы. Первую группу составили больные с содержанием эритроидных клеток в пределах контрольных значений ($n=29$), вторую — с повышенным ($n=6$) и третью — с пониженным содержанием ($n=56$). Содержание клеток эритроидного ряда в костном мозге у больных в первой группе было 18% (16,4-20%), во второй — 32,3 % (27,4-33,4 %), в третьей — 6,5 % (3,8-10,3 %), в контрольной группе — 20,7 % (19,1-22 %). Уровень гемоглобина в первой группе был 106 г/л (91-128 г/л), во второй — 99 г/л (75-132 г/л), в третьей — 94 г/л (72,5-116 г/л) и статистически не различался между группами. При проведении корреляционного анализа не выявлена корреляционная зависимость между уровнем гемоглобина и содержанием клеток красного ряда в костном мозге. У большинства больных имел место неэффективный эритропоэз — 71 чел. (78%), у которых количество PAS-положительных клеток составило 20% (13-30%). Эффективный эритропоэз отмечен только у 20 больных (22%), у которых содержание PAS-положительных клеток было 7% (6-8%). В группе контроля уровень PAS-положительных клеток составил 7% (5-8 %). Содержание гемоглобина у больных с неэффективным эритропоэзом было 91 г/л (72-109 г/л), у больных с эффективным эритропоэзом — 132 г/л (123-142 г/л), в контрольной

группе — 135 г/л (125-148 г/л). Уровень гемоглобина у больных с неэффективным эритропоэзом был достоверно ниже, чем у больных с эффективным эритропоэзом и контролем ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа обнаружена обратная сильная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и количеством PAS-положительных клеток в костном мозге ($r = -0,86$ $p < 0,001$).

Установлено, что синдром гепатодепрессии наблюдался у 56 чел. (61,5%). Он проявлялся снижением ПТИ у 17 чел. (18,7%), ХС — у 26 чел. (28,5%), ХЭ — у 21 чел. (23,1%), ТФ — у 46 чел. (50,5%). Синдром цитолиза отмечен у 11 чел. (12,1%). Он проявлялся повышением АлТ у 5 чел. (5,5%), АсТ — у 11 чел. (12,1%). Синдром холестаза наблюдался у 43 чел. (47,3%). Он проявлялся повышением уровня ЩФ у 25 чел. (27,5%), ХС — у 18 чел. (19,8%), ГГТП — у 11 чел. (12,1%), билирубина — у 7 чел. (7,7 %). Один синдром имели 54 чел. (59,3%). В изолированном виде синдром гепатодепрессии обнаружен у 32 чел. (35,2%), синдром холестаза — у 20 чел. (22%), синдром цитолиза — у 2 чел. (2,2%). Два синдрома имели 22 чел. (24,2%). Из них синдром гепатодепрессии и холестаза отмечен у 17 чел. (18,7%), синдром гепатодепрессии и цитолиза — у 5 чел. (5,5%). Три синдрома гепатодепрессии, холестаза и цитолиза имели 4 чел. (4,4%). Гемоглобин у больных с изолированным синдромом гепатодепрессии составил 76,5 г/л (63-102,5 г/л), с синдромом холестаза — 114,5 г/л (91,5-131,5 г/л). Синдром цитолиза в изолированном виде отмечался у 2 больных с гемоглобином 72 г/л и 153 г/л. Без поражения печени было 11 больных. Уровень гемоглобина у больных без поражения печени составил 128 г/л (108-135 г/л). При сравнение групп отмечено, что у лиц с синдромом гепатодепрессии содержание гемоглобина было достоверно ниже, чем у больных без поражения печени ($p < 0,001$). Уровень гемоглобина у больных с синдромом холестаза и без поражения печени статистически не различался. При проведении корреляционного анализа обнаружена

прямая умеренной силы корреляционная связь между уровнем гемоглобина и ТФ ($r = 0,52$ $p < 0,001$), гемоглобина и ХС ($r = 0,42$ $p < 0,001$), гемоглобина и ХЭ ($r = 0,54$ $p < 0,001$) (табл. 1).

Учитывая, что концентрация ТТГ при тяжелых заболеваниях, как правило, отражает истинные физиологические реакции, а не является артефактами, обусловленными методикой определения [10], в своем исследовании функционального состояния щитовидной железы мы ориентировались на уровень именно этого гормона. В зависимости от уровня ТТГ все больные были разделены на группы: больные, имеющие уровень ТТГ выше контрольных значений ($n = 23$) и с уровнем ТТГ в пределах контрольных значений ($n = 68$). У всех больных с повышенным уровнем ТТГ отмечено снижение T_3 и у 8 чел. — снижение T_4 . Следовательно, у больных имелись признаки гипотиреоза. Как видно из таблицы 2 уровень гемоглобина у больных с повышенным содержанием ТТГ был достоверно ниже, чем у больных с нормальным уровнем ТТГ и в контрольной группе ($p < 0,001$).

При проведение корреляционного анализа выявлена обратная умеренной силы корреляционная связь между уровнем гемоглобина и ТТГ ($r = -0,66$ $p < 0,001$) и прямая умеренной силы корреляционная связь между содержанием гемоглобина и T_3 ($r = 0,49$ $p < 0,001$).

При многофакторном регрессионном анализе оказалось, что в созданной математической модели факторов, ассоциированных с развитием анемии при ММ с высоким показателем значимости ($R = 0,94$ $p < 0,001$) значимыми предикторами развития анемии являются: повышенное количество PAS-положительных клеток красного ряда в костном мозге ($\beta = -0,23$ $p = 0,04$), снижение уровня ТФ ($\beta = 0,48$ $p = 0,02$), ХС ($\beta = 0,33$ $p = 0,02$), T_3 ($\beta = 0,13$ $p = 0,01$) и повышение содержания ТТГ ($\beta = -0,35$ $p = 0,04$).

Традиционно считается, что вытеснение нормальных ростков кроветворения, в том числе

Таблица 1

Изменения биохимических тестов у больных множественной миеломой ($n = 91$)

Показатели	Контроль $n = 67$	Медиана значений в группе больных, имеющих отклонения	Число больных, имеющих отклонения	%	P
↓ТФ (мг/дл)	300,0 (265,0-316,0)	166,0 (124,0-190,0)	46	50,5	$p < 0,001$
↓ ПТИ (%)	91 (88-95)	75 (71-78)	17	18,7	$p < 0,001$
↑ билирубин (мкмоль/л)	10,3 (8,9-12,8)	22,4 (20,9-37,7)	7	7,7	$p < 0,001$
↓ ХС (ммоль/л)	4,9 (4,4-5,1)	2,9 (2,1-3,1)	26	28,5	$p < 0,001$
↑ ХС (ммоль/л)		6,7 (6,3-7,2)	18	19,8	$p < 0,001$
↑ АлТ (МЕ/л)	15,0 (12,0-18,0)	84,0 (80,0-89,0)	5	5,5	$p < 0,001$
↑ АсТ (МЕ/л)	15,0 (12,0-17,0)	49,0 (46,0-61,0)	11	12,1	$p < 0,001$
↑ ЩФ (Ед/л)	159,0 (139,0-177,0)	314,0 (284,0-384,0)	25	27,5	$p < 0,001$
↑ ГГТП (Ед/л)	14,0 (11,0-20,0)	76,0 (69,0-120,0)	11	12,1	$p < 0,001$
↓ ХЭ (Ед/л)	8965,0 (6987,0-10970,0)	4047,0 (3014,0-4686,0)	21	23,1	$p < 0,001$

Примечание: В таблице приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили ↑ — повышенный уровень; ↓ — пониженный уровень

Уровень гемоглобина у больных множественной миеломой
в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

Показатели	Больные с повышенным уровнем ТТГ 1	Больные с нормальным уровнем ТТГ 2	Контрольная группа 3	Р
	n=23	n=68	n=67	
Тиреотропный гормон (мкМЕ/мл)	6,05 (4,71-6,23)	2,07 (1,75-2,59)	2,11 (0,99-3,08)	$p_{1,2; 1,3} < 0,001$
Трийодтиронин (нмоль/л)	1,13 (0,97-1,34)	2,31 (1,53-2,67)	2,11 (1,88-2,58)	
Тироксин (нмоль/л)	76,6 (59,9-88,9)	125,3 (98,9-150,6)	112,0 (96,0-154,0)	
Гемоглобин (г/л)	65 (60-73)	109,5 (92,0-128,5)	130 (122-138)	

Примечание: В таблице приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили

красного ростка, приводит к развитию анемии при лейкозах [4, 11]. Однако в процессе проведенного исследования зависимости между уровнем гемоглобина и процентным содержанием клеток красного ряда у больных ММ не обнаружено. Эти результаты согласуются с данными других исследований и могут быть объяснены очаговым поражением костного мозга [7, 15]. Статистически значимое снижение гемоглобина у больных с неэффективным эритропоэзом может быть объяснено тем, что при неэффективном эритропоэзе происходит нарушение деления и созревания клеток эритроидного ряда, что и приводит к развитию анемии [6]. Достоверное снижение уровня гемоглобина у больных с синдромом гепатодепрессии (снижением ТФ, ХС и ПТИ), по сравнению с

больными без поражения печени может быть связано с тем, что низкий уровень ТФ приводит к нарушению транспорта железа в костный мозг и снижению синтеза гемоглобина [5]. Снижение синтеза ХС в печени приводит к повреждению мембран эритроцитов и развитию анемии [3]. Более выраженная анемия при повышении ТТГ обусловлена тем, что повышение уровня ТТГ сопровождается снижением T_3 и /или T_4 [12], что влечет за собой уменьшение продукции ЭПО почками и снижение эритроидного ростка [14].

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что факторами, способствующими развитию анемии при ММ, являются: неэффективный эритропоэз; синдром гепатодепрессии; наличие гипофункции щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Парпротеинемические гемобласты: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. — Тверь: Трида, 2003. — 88 с.
2. Буганов А.А. Биологическое значение трансферина // Гематол. и трансфузиол. — 1987. — № 11. — С. 43-46.
3. Генкин А.А. Опухолевые заболевания системы крови: возраст, уровень холестерина и количество эритроцитов // Тер. архив. — 1998. — № 3. — С. 60-66.
4. Демидова А.В. Сублейкемический миелоз: Руководство по гематологии в 2 т. / под ред. А.И. Воробьева. — М.: Медицина, 1985. — Т. 1. — С. 244-252.
5. Карамян Н.А., Казанец Е.Г., Айвазова Д.Х. и др. Растворимые рецепторы трансферрина: значение в диагностике анемий // Клин. лабор. диагностика. — 2003. — № 4. — С. 40-42.
6. Кишева Л.П. Дизэритропоэз при лейкозах: автореф. Дис... канд. Мед. наук. — М., 1982. — 28 с.
7. Людвиг Х., Остеборг А. Анемия и терапия эритропоэтином (ЕРО) при множественной миеломе // Анемия у онкологических больных. — 2002. — Т. 1, вып. 1. — 2002. — С. 3-10.
8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза. — М.: Медицина, 1987. — 271 с.
9. Петухов В.И. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: перспективы применения натуральных антиоксидантов // Тер. архив. — 2000. — № 8. — С. 64-67.
10. Стокинг Ж.Р. Синдром эутиреоидной патологии: современное состояние проблемы // Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. — М.: Медицина, 2000. — С. 55-73.
11. Туркина А.Г. Хронический миелолейкоз: Руководство по гематологии в 3 т. / под ред. акад. А.И. Воробьева. — М., 2002. — Т. 1. — С. 251-256.
12. Шилин Д.Е., Швора Н.М., Пыков М.И. и др. Роль гормонального анализа в нозологической диагностике и в контроле терапии врожденного первичного гипотиреоза // Клин. лабор. диагностика. — 2003. — № 8. — С. 11-16.
13. Egerer G., Harter C., Karthaus M. et al. Use of erythropoietin in patients with multiple myeloma // Oncology. — 2003. — Vol. 26, N 1. — P. 80-84.
14. Fandrey J., Pagel H., Frede S. et al. Thyroid hormones enhance hypoxia-induced erythropoietin production in vitro // Exp. Hematology. — 1994. — Vol. 22, N 3. — P. 272-277.
15. Ludwig H., Fritz E., Kotzmann H. et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 332, N 24. — P. 1693-1699.

THE MECHANISMS OF ANEMIA DEVELOPMENT IN THE PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

N.O. Saraeva, L.A. Gorokhova, O.V. Khoroshikh, Ga.A. Musintseva, A.N. Zagorodnjaya
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Regional Hospital)

The purpose of the work was the complex study of the mechanisms of anemia development in the patients with multiple myeloma on the base of investigation of erythropoiesis, functional state of a liver and adrenal gland. In the process of investigation there was shown that noneffective erythropoiesis, syndrome of hepatodepression, hypofunction of adrenal gland are the factors, associated with anemia development in the patients with MM.