

ЗАВИСИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ III СТАДИИ ОТ ВОЗРАСТА

Кизименко Сергей Викторович

аспирант, ФГБОУ ВО Луганский государственный педагогический университет, РФ, г. Луганск

Колесников Дмитрий Александрович

врач-ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, РФ, г. Санкт-Петербург

DEPENDENCE OF SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD IN STAGE III MULTIPLE MYELOMA ON AGE

Sergey Kizimenko

Postgraduate student, FSBEI HE «Luhansk State Pedagogical University, Russia, Lugansk

Dmitry Kolesnikov

Resident physician, FSBI «V. M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

Аннотация. На сегодня актуальным вопросом онкогематологии является изучение лабораторно-диагностических маркеров множественной миеломы, в том числе биохимических показателей крови, с учетом возрастных особенностей метаболизма при текущем заболевании. В статье рассматривается влияние возраста больных множественной миеломой III стадии на динамику биохимических показателей крови.

Abstract. To date, topical issues of oncohematology are the study of laboratory diagnostic markers of multiple myeloma, including biochemical parameters of blood, taking into account age-related features of metabolism in the current disease. The article examines the influence of the age of patients with stage III multiple myeloma on the dynamics of blood biochemical parameters.

Ключевые слова: множественная миелома; биохимические показатели крови; зависимость от возраста, лабораторная диагностика.

Keywords: multiple myeloma; blood biochemical parameters; age dependence, laboratory diagnostics.

Введение. Множественная миелома (ММ) – неопластическое заболевание плазматических клеток, характеризующееся клональной пролиферацией злокачественных плазматических клеток в микроокружении костного мозга, моноклональным белком в крови или моче, и

связанной с этим дисфункцией органов. На его долю приходится примерно 1-1,8% неопластических заболеваний и 13% гематологических онкопатологий. Средний возраст при постановке диагноза составляет примерно 70 лет; 37% пациентов моложе 65 лет, 26% – в возрасте от 65 до 74 лет, 37% – в возрасте 75 лет и старше [2; 21].

Несмотря на успехи в понимании патогенеза ММ и оптимизации стратегий лечения ММ за последнее десятилетие, в клинической практике все еще существует проблема поздней диагностики заболевания [9].

В 66% случаев диагноз ставится при ММ III стадии, что сопряжено с тяжелым общим состоянием и худшим прогнозом. Несвоевременно поставленный диагноз обусловлен значительной изменчивостью клинических и лабораторных признаков, необходимостью использования подтверждающих лабораторных анализов [6].

Биохимический анализ крови, представляющий важное звено в лабораторной диагностике ММ, включает определение следующих показателей: сывороточный β 2-микроглобулин, лактатдегидрогеназа, мочевиная кислота, мочевиная, креатинин, общий белок, альбумин, М-протеин, билирубин, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза, калий, кальций [2; 3; 4; 16].

Одним из главных диагностических маркеров ММ является синдром белковой патологии, который характеризуется:

1. гиперпротеинемией (содержание в крови общего белка возрастает до 90-100 г/л и выше);
2. гипоальбуминемией (содержание в крови альбумина составляет <35 г/л);
3. наличием М-компонента (М-протеина) на электрофореграмме белков сыворотки крови в виде четкой интенсивной гомогенной полосы, располагающейся в области γ -, β -, α_2 -глобулиновой фракции [5].

Гиперкальциемия является одним из наиболее распространенных метаболических нарушений, встречающихся при ММ. При этом уровень кальция в сыворотке крови достигает значений выше 2,75 ммоль/л.

У пациентов с миеломой основной причиной гиперкальциемии является повышенная остеокластическая резорбция кости, вызванная сильнодействующими цитокинами, секретируемыми клетками миеломы и стромальными клетками.

Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей и нарушению выведения его избытка почками, что приводит к повышению уровня кальция в сыворотке крови [1; 8; 20; 22].

Повышение уровня сывороточного креатинина (более 173 мкмоль/л) часто сопровождает течение терминальной стадии ММ и является индикатором почечной недостаточности.

Почечная недостаточность встречается у 11-40% пациентов с впервые выявленным заболеванием и лидирует среди причин смерти больных ММ.

Исследование А. Hussain и соавт., 2019 показало, что развитие почечной недостаточности связано с гиперкальциемией (33%), гиперурикемией (50%) и тяжелой гиперпротеинемией (16%) [15; 17; 21].

Повышение значений сывороточной АЛТ, АСТ и билирубина вне референсного интервала является главным маркером печеночной патологии, в том числе печеночной недостаточности, которая может возникнуть на поздней стадии ММ.

При симптоматической ММ поражения печени выявляются крайне редко и в большинстве случаев являются вторичными по отношению к отложению амилоида, в отличие от инфильтрации плазматическими клетками [18].

Кроме первичного амилоидоза, характерным проявлением печеночной недостаточности при

миеломе является холестатическая желтуха. В работе F. V. Thomas и соавт., 1973 у 14% из 64 пациентов с ММ III стадии отмечалась желтуха, вызванная холестаазом [12; 24].

Материалы и методы. Исследование являлось поперечным, включающим в общую выборку 60 пациентов с III стадией множественной миеломы (B. Durie, S. Salmon, 1975), находящихся на стационарном лечении в отделении гематологии ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР в период с 2016 по 2023 г. Все диагнозы устанавливались врачами-онкогематологами с применением стандартных методов исследования. Число мужчин в исследовании составило 30 человек, число женщин также составило 30. Средний возраст $64,3 \pm 5,7$ лет. Все участники исследования были разделены на три исследуемые группы в зависимости от возраста (по классификации Всемирной организации здравоохранения, 2012): 1-я группа – средний возраст (45–59 лет, $n=20$), 2-я группа – пожилой возраст (60–74, $n=20$), 3-я группа – старческий возраст (75–89 лет, $n=20$). Работа проведена в соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2013), все пациенты дали добровольное информированное согласие перед началом исследования. Работа не ущемляла интересы и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования.

Забор крови осуществлялся средним медицинским персоналом отделения гематологии ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР в стерильные герметичные пробирки с разделительным гелем, предназначенные для биохимических исследований. Все биохимические исследования были выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240 Pro. Уровень сывороточного креатинина определялся ферментативным методом с саркозиноксидазой (Creatinine Kit, Sarcosine Oxidase Method), общего билирубина – DSA методом (реакцией с диазотированной сульфаминовой кислотой) (Bilirubin Total Kit, DSA Method), АЛТ – IFCC методом (УФ-кинетическим методом без пиридоксальфосфата) (Alanine Aminotransferase Kit, IFCC Method), АСТ – IFCC методом (Aspartate Aminotransferase Kit, IFCC Method), общего кальция – методом арсеназоIII (Calcium Kit, Arsenazo III Method), общего белка – биуретовым методом (Total Protein Kit, Biuret Method).

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica V. 12.5. Описание полученного материала осуществлялось с указанием медианы (Me) и перцентилей. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Основные сравнения проведены с использованием критерия Краскела-Уоллиса, апостериорный анализ осуществлялся с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони (при уровне значимости $p=0,05$). В тексте поправленные на множественность сравнений p -значения обозначены « p^* ».

Результаты и обсуждения. При сравнении групп по биохимическим показателям сыворотки крови не удалось выявить значимой разницы по уровню креатинина ($H=0,095$, $p=0,954$, $p^*=2,862$), общего билирубина ($H=3,405$, $p=0,182$, $p^*=0,546$), АЛТ ($H=0,433$, $p=0,805$, $p^*=2,415$) и АСТ ($H=0,427$, $p=0,808$, $p^*=2,424$). По данным показателям не было выявлено статистически значимой разницы даже без учета поправки на множественность тестов. В свою очередь, была установлена достоверно значимая разница по уровню общего белка даже с учетом поправки на множественность сравнений ($H=8,906$, $p=0,012$, $p^*=0,036$). Уровень общего кальция также достоверно статистически отличался при сравнении групп, однако с поправкой на множественность тестов эта разница нивелировалась ($H=7,373$, $p=0,025$, $p^*=0,075$). Апостериорный анализ позволил выявить достоверные различия по показателю уровня общего белка между пациентами 1-й и 3-й группы ($p=0,005$, $p^*=0,015$).

Возможно, выявленные отличия показателей общего белка у пациентов с III стадией заболевания связаны с возрастными нарушениями регуляции белкового обмена на фоне активного роста опухолевых клеток миеломы. Так в исследовании H. Ludwig и соавт., 2008 отмечалось, что у пациентов с III стадией ММ старше 50 лет чаще наблюдались патологические значения фракций общего белка (сывороточный альбумин, $\beta 2$ -микроглобулин, С-реактивный белок), чем у лиц, моложе указанного возраста – 41% против 33%, 59% против 45% и 29% против 24%, соответственно [19].

В таблице 1 отображены значения медиан и перцентилей биохимических показателей крови

Биохимические показатели исследуемых групп

Биохимические показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	(n=20)	(n=20)	(n=20)
Креатинин, мкмоль/л	127 (102; 191)	140 (105; 202)	129 (102; 191)
Общий билирубин, мкмоль/л	13,0 (9,0; 16,0)	14,8 (11,1; 21,6)	15,8 (11,1; 21,6)
АЛТ, Е/л	23 (15; 29)	24 (15; 39)	24 (15; 29)
АСТ, Е/л	27 (17; 34)	27 (18; 37)	25 (17; 34)
Общий кальций, ммоль/л	2,73 (2,36; 2,91)	2,79 (2,51; 2,94)	3,2 (2,91; 3,48)
Общий белок, г/л	85 (73; 96)	85 (78; 110)	113 (102; 124)

Во всех возрастных группах величина медиан и 25%-го перцентиля креатинина находились ниже значений, представленных в работе N. Mohammed и соавт., 2019, что связано с большей встречаемостью показателей, входящих в референсный интервал анализа или приближенных к его верхней границе (женщины – до 80, мужчины – до 115 мкмоль/л). Медиана и 75%-й перцентиль общего кальция и общего белка 3-й группы показал большие значения, чем в исследовании 2019 г. Такой результат обусловлен более частой наблюдаемостью показателей, превышающих верхние точки их референсных интервалов (2,75 ммоль/л и 85 г/л, соответственно) [11].

Данные различия могут объясняться особенностями протекания заболевания у разных этнических групп, которые могут отражаться на уровне биохимических показателей крови.

Медиана и перцентили значений общего билирубина, АЛТ и АСТ имели незначительные межгрупповые отличия.

В таблице 2 приведено количество пациентов с повышенным значением биохимических показателей крови среди всех исследуемых групп. Число пациентов с повышенным значением креатинина оценивалось по показателю >177 мкмоль/л.

Таблица 2.

Количество пациентов с повышенными значениями биохимических показателей

Биохимические показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	(n=20)	(n=20)	(n=20)
Креатинин	6 (30%)	7 (35%)	7 (35%)
Общий билирубин	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
АЛТ	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
АСТ	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Общий кальций	7 (35%)	8 (40%)	9 (45%)
Общий белок	9 (45%)	9 (45%)	12 (60%)

Результаты количественной оценки пациентов с гиперкреатининемией (>177 мкмоль/л), гиперкальциемией и гиперпротеинемией имели незначительные расхождения с таковыми в работах A. Hussain и соавт, 2019, N. R. Dash и соавт., 2015, R. A. Kyle и соавт, 2003 и др. [10; 13; 14; 17; 23].

Число пациентов с гипербилирубинемией согласовывалось с данными исследований T. Alyousef и соавт., 2010, в которых уровень общего билирубина у всех пациентов находился в

пределах референсных значений [7].

Показатели межгрупповой динамики печеночных трансаминаз также сопоставлялись с результатами работ S. Cull и соавт., 2017, D. Christopher и соавт., 2013. Данные исследования представлены разбором редких клинических случаев, что подтверждает спорадический характер гипертрансаминаземии у пациентов с III стадией ММ [12; 18].

Выводы

1. Показатели общего белка в сыворотке крови 1-й возрастной группы пациентов (45–59 лет) с III стадией ММ имеют статистически достоверные различия от таковых в 3-й группе (75–89 лет), что, вероятно, связано с физиологическими особенностями метаболизма обследуемых и патологической активностью опухолевых клеток миеломы.

2. Среди всех возрастных групп пациентов с III стадией ММ отмечалась высокая распространенность показателей сывороточного креатинина, входящих в референсный интервал анализа или приближенных к его верхней границе.

Также в 3-й группе (75–89 лет) наблюдалась более частая встречаемость показателей общего кальция и общего белка, превышающих верхние точки их референсных значений.

3. Количество пациентов с повышенными значениями биохимических показателей крови всех возрастных групп пациентов с III стадией ММ сопоставлялось с данными научных исследований, проведенных ранее.

Список литературы:

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (Лекция) // Вестник гематологии. 2014. № 3. С. 6–39.
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (Часть 1) // Вестник гематологии. 2022. № 2. С. 4–26.
3. Лучинин А.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы прогноза множественной миеломы: специальность 14.01.21 «Гематология и переливание крови»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Киров. 2018. 102 с.
4. Марченко Я.М. Множественная миелома // Вестник молодого ученого. 2016. № 3. С. 25–30.
5. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения: моногр. / В.В. Войцеховский [и др.]. Благовещенск: ГБОУ ВПО Амурская ГМА Минздравсоцразвития России. 2012. 140 с.
6. Рехтина И.Г. Множественная миелома: диагностика, принципы терапии // Врач. 2010. № 4. С. 13–16.
7. A Phenomenon of Normal Total Bilirubin with Increased Direct Bilirubin Noted In Patients with Plasma Cell Dyscrasias / T. Alyousef [et al.] // Blood. 2010. № 21. P. 4986–4986.
8. Aldave A.P.N., Jaiswal S. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2014. Vol. 8. P. 353.
9. Analysis of the Metabolic Characteristics of Serum Samples in Patients With Multiple Myeloma / H. Du [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2018. Vol. 9.
10. Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study / J. Cheng [et al.] // Nutrition & Metabolism. 2021. № 1. P. 19–30.

11. Biochemical Characterization of Multiple Myeloma Patients across ISS Stages - A Data Base Workup from a Tertiary Care Hospital in India / N. Mohammed [et al.] // Asian Pacific Journal of Cancer Care. 2019. № 3. P. 77-82.
12. Christopher D., Silodia A. Liver Failure: A Rare Presentation of Multiple Myeloma // The American Journal of Gastroenterology. 2013. Vol. 108. P. 109.
13. Dash N.R., Mohanty B. Biochemical profile and electrophoretic pattern in multiple myeloma patients // Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare. 2015. № 39. P. 6166-6170.
14. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies / F. Zagouri [et al.] // European Journal of Haematology. 2017. № 5. P. 409-414.
15. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar [et al.] // The Lancet Oncology. 2014. № 12. P. 538-548.
16. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma // Leukemia. 2009. № 1. P. 3-9.
17. Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients / A. Hussain [et al.] // Cureus. 2019. № 5. P. 471-476.
18. Multiple Myeloma Presenting as Acute Liver Failure / S. Cull [et al.] // ACG Case Reports Journal. 2017. № 1. P. 85-88.
19. Myeloma in patients younger than age 50 years presents with more favorable features and shows better survival: an analysis of 10 549 patients from the International Myeloma Working Group / H. Ludwig [et al.] // Blood. 2008. № 8. P. 4039-4047.
20. Oyajobi B.O. Multiple myeloma/hypercalcemia // Arthritis Research & Therapy. 2007. Vol. 9.
21. Palumbo A., Anderson K. Multiple myeloma // The New England Journal of Medicine. 2011. № 11. P. 1046-1060.
22. Rajkumar S.V. Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances // American Journal of Hematology. 2016. № 1. P. 90-100.
23. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma / R.A. Kyle [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. 2003. № 1. P. 21-33.
24. Thomas F.B., Clausen K.P., Greenberger N.J. Liver Disease in Multiple Myeloma // The Archives of Internal Medicine. 1973. № 2. P. 195-202.