

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.442-06:616.155.194]-07

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А., Леонтьева А.А.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ ЕАСОРР-14

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», 115478, Москва

Исследования клинического анализа крови и оценка анемического синдрома проведены у 61 больного с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (ЛХ) на различных этапах химиотерапии. Анемия I–IV степени диагностирована у всех больных ЛХ. Среди них преобладали больные с анемией хронического заболевания. Отмечены единичные случаи железодефицитной и аутоиммунной гемолитической анемии. У 24 (39,3%) больных ЛХ выявили дефицит эндогенного эритропоэтина (ЭПО), который отмечался не только у пациентов с АХЗ, но и у больных с ЖДА. Более низкий уровень ЭПО констатирован у пациентов с лейкопенией и очень низкой эритропоэтической активностью костного мозга. У 8 (13,1%) пациентов выявили функциональный дефицит железа на фоне АХЗ. Таким образом, анемический синдром у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина как в активной фазе заболевания, так и во время проведения химиотерапии представляет собой сложный симптомокомплекс. Он требует тщательного лабораторного анализа и индивидуального подхода в лечении, что в свою очередь, будет способствовать оптимальной эффективности терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; химиотерапия; анемия хронического заболевания; гипохромия эритроцитов; функциональный дефицит железа; растворимые рецепторы трансферрина; ферритин; эритропоэтин.

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А., Леонтьева А.А. Анемический синдром у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина при проведении интенсивной химиотерапии по схеме ЕАСОРР-14. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (12): 813-818. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-813-818>

Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I., Demina E.A., Leontieva A.A.

THE ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PREVALENT STAGES OF HODGKIN'S LYMPHOMA UNDER APPLICATION OF INTENSIVE CHEMOTHERAPY ACCORDING THE SCHEME EACOPP-14

The N.N. Blokhin Russian oncologic research center, 115478 Moscow, Russia

The sampling of 61 patients with prevalent stages of Hodgkin's lymphoma at various stages of chemotherapy became subject of clinical blood analysis and evaluation of anemic syndrome. The anemia of I-IV degrees was diagnosed in all patients with Hodgkin's lymphoma. Among them patients with anemia of chronic disease prevailed. The single cases of iron-deficient and auto-immune hemolytic anemia were marked. In 24 patients with Hodgkin's lymphoma (39.3%) the deficiency of endogenous erythropoietin which was marked in both patients with anemia of chronic disease and patients with iron-deficient anemia. The lower level of endogenous erythropoietin was fixed in patients with leukopenia and very low erythropoietic activity of marrow. In 8 patients (13.1%) functional deficiency of iron against the background of anemia of chronic disease was established. Therefore, anemic syndrome in patients with prevalent stages of Hodgkin's lymphoma both inactive phase of disease and during application of chemotherapy represents complicated complex of symptoms. It requires accurate laboratory analysis and individual approach in treatment that in turn will favor optimal efficiency of therapy.

Key words: Hodgkin's lymphoma; chemotherapy; anemia of chronic disease; hypochromia of erythrocytes; functional deficiency of iron; soluble receptors of transferrin; ferritin; erythropoietin

For citation: Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I., Demina E.A., Leontieva A.A. The anemic syndrome in patients with prevalent stages of Hodgkin's lymphoma under application of intensive chemotherapy according the scheme EACOPP-14. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (12): 813-818. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-12-813-818>

For correspondence: Blindar V.N., doctor of biologic sciences, leading researcher. e-mail: bld51@list.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 17.05.2016
Accepted 01.06.2016

Для корреспонденции: Блиндарь Валентина Николаевна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», e-mail: bld51@list.ru

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – одно из немногих онкологических заболеваний, признанное потенциально излечимым у большинства больных.

Известно, что у 30–70% онкогематологических больных еще до начала лечения выявляют анемический синдром (АС), а на фоне химиотерапии (ХТ) АС становится более выраженным и развивается у большинства пациентов [1]. Снижение качества жизни во время лечения и в первое время после его окончания, а также поздние осложнения противоопухолевой терапии ЛХ представляют собой важную медицинскую проблему, поскольку они касаются, как правило, молодых людей с большой продолжительностью предстоящей жизни [2]. Патогенез АС больных ЛХ чрезвычайно сложен. Он представлен большим разнообразием факторов, лежащих в основе его развития, и недостаточно изучен. Необходимость выбора вариантов лечения АС делает актуальной проблему дифференциальной диагностики анемии и раннего ее выявления.

Целью исследования является изучение количественных и качественных показателей периферической крови при ЛХ на фоне ХТ – это необходимо для дифференциальной диагностики АС и его коррекции в процессе цитостатической терапии.

Основной задачей было выявление тех характеристик показателей крови, исследование которых в дальнейшем сможет способствовать ранней дифференциальной диагностике и адекватной коррекции АС.

Материал и методы. В соответствии с целью и задачей исследования проведено обследование 61 больного с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина в процессе химиотерапии, поступивших на лечение в РОНЦ. Из них – 30 женщин в возрасте 18–47 лет (средний возраст $28,5 \pm 1,2$) и 31 мужчина 16–56 лет (средний возраст $29,8 \pm 2,0$).

Больные получали лечение по программе ЛХ Москва 1–3 для больных с распространенными стадиями ЛХ – 6 циклов полихимиотерапии по интенсифицированной схеме ЕАСОРР-14: эпозид по 100 мг/м кв в 1–3-й дни цикла, адрибластин 50 мг/м кв в 1-й день, циклофосфан 650 мг/м кв в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м кв (но не более 2 мг) в 8-й день, прокарбазин по 100 мг/м кв с 1-го по 7-й дни (или дакарбазин 375 мг/м кв в 1-й день), преднизолон по 40 мг/м кв с 1-го по 7-й дни; колониестимулирующие факторы (G-CSF) вводились в плановом порядке, независимо от количества лейкоцитов, с 9-й по 13-й дни. Цикл повторялся каждый 15-й день. Завершающим этапом была лучевая терапия на остаточную опухоль более 2,5 см. В схеме использовались стандартные дозы химиопрепаратов, но интенсификация достигалась за счет сокращения интервала между циклами до 7 дней при плановом использовании колониестимулирующих факторов. Исследование периферической крови проводилось перед каждым из 6 циклов химиотерапии. В качестве контрольной группы исследование аналогичных показателей крови проведено у 49 здоровых участников (сотрудники, доноры).

Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания в них гемоглобина (HGB), оценивались следующие расчетные показатели красной крови: среднее содержание HGB в эритроците (MCH), средний объем эритроцита (MCV), гематокрит (HCT) и число разрушенных эритроцитов (FRC – fragment red cells). Определялись число ретикулоцитов в процентах (RET%) и в абсолютных величинах (RET абс), а также ретикулоцитарные индексы, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов: LFR – мелкие формы (зрелые РЕТ), MFR – средние, HFR – крупные (молодые РЕТ) и IFR – число незрелых РЕТ как сумма HFR + MFR. Определялся расчетный показатель RPI (reticulocyte production index), отражающий способность костного мозга к регенерации после химиотерапии. Исследовали концен-

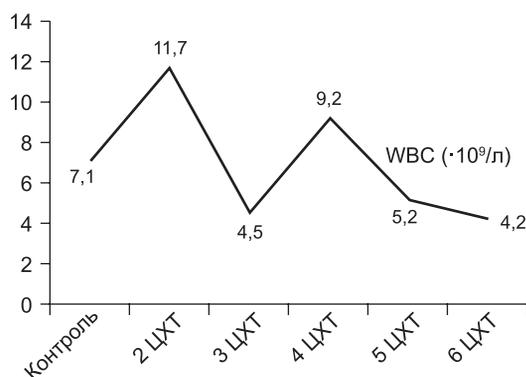


Рис. 1. Динамика показателей лейкоцитов периферической крови пациентов с ЛХ в процессе химиотерапии.

По оси абсцисс – курсы химиотерапии; по оси ординат – число лейкоцитов (WBC, · 10⁹/л).

трацию HGB в ретикулоците (RET-HE) [3]. В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ферритина (ФР) – наборами фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) – наборами фирмы BioVendor (Чехия) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) – наборами фирмы Biomerica (США). Выполнялась прямая проба Кумбса на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного гемоглобина в плазме крови было проведено гемиглобинцианидным методом на спектрофотометре Multiskan Spectrum (ThermoLabsystems). Число микроцитов (Micro), макроцитов (Macro), гипохромных (Hupo) и гиперхромных (Hyper) эритроцитов определялись с помощью анализатора Advia-120 (США). Для всех больных подсчитывали лейкоцитарную формулу и исследовали морфологию эритроцитов. Статистическую обработку данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистически значимой достоверности результатов) проводили по Стьюденту с использованием критерия *t*. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В настоящее время стандартом лечения распространенных стадий ЛХ является полихимиотерапия. Проведение интенсивной полихимиотерапии сопровождается значительным угнетением гемопоэза, в том числе эритроидного роста. Известно, что у больных с гематологическими заболеваниями химиотерапия может усугублять анемию вследствие прямого токсического действия на костный мозг [4, 5].

Наше исследование показало, что при проведении интенсивной программы ЕАСОРР-14 число WBC (рис. 1, табл. 1), RBC и соответственно показатели НСТ снижались с каждым последующим циклом химиотерапии (ЦХТ), достигая к 5 и 6-му ЦХТ максимального снижения (рис. 2, табл. 1) с более выраженной степенью достоверности по сравнению с циклами. Такая же особенность прослеживалась и при анализе показателей HGB (рис. 3, табл. 1). Он был низким на всех этапах ХТ, и, как следовало ожидать, более глубокое ($p = 0,01, 0,001$) снижение отмечалось на 5–6-м ЦХТ. Напротив, показатели MCV и MCH были меньше, чем в контрольной группе только перед 2, 3 и 4-м циклом химиотерапии. С каждым последующим ЦХТ объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроците нарастали и к 6-му ЦХТ приближались к верхней границе нормы (см. табл. 1).

Другая закономерность прослеживалась при анализе показателей, отражающая качественные характеристики эритроцитов. Так, на всех ЦХТ выявлялись разные популяции эритроцитов – как со сниженным объемом и средним

Таблица 1

Показатели периферической крови больных с лимфомой Ходжкина на фоне химиотерапии (X±m)

Показатель	Контроль (n = 49)	2 ЦХТ (n = 14)	3 ЦХТ (n = 6)	4 ЦХТ (n = 13)	5 ЦХТ (n = 16)	6 ЦХТ (n = 12)
WBC, · 10 ⁹ /л	7,1±0,17	11,7±1,8*	4,55±1,3	9,2±2,1	5,2±1,6	4,2±1,3**
RBC, · 10 ¹² /л	4,93±0,3	3,8±0,2*	3,7±0,08*	3,5±0,2*	3,1±0,1**	2,5±0,1**
HGB, г/л	149±7,1	94±0,6*	97±3,08*	94±0,3*	84±2,0*	73±0,3**
HCT, %	43,4±0,6	29,4±1,4*	29,8±0,9*	28,7±1,2*	25,4±0,6**	22,4±1,1**
MCV, fl	89,2±0,6	79,8±1,9*	80,7±1,8*	81,7±1,6*	84,1±1,2*	88,9±2,7
MCH, pg	30,4±0,2	25,1±0,9*	26,2±0,9*	26,8±0,6*	27,8±0,6	28,5±0,7
FRC, %	0,2±0,04	1,9±0,02*	1,3±0,05*	1,8±0,7*	1,6±0,3*	1,5±0,3*
Micro, %	0,6±0,01	7,4±1,5*	7,7±2,6*	8,9±1,9*	8,0±2,7*	4,7±0,3*
Hypo, %	0,5±0,08	8,0±1,8*	5,7±2,7*	3,1±0,7*	2,2±0,6*	6,7±1,7*
Macro, %	0,4±0,06	2,0±0,05*	1,2±0,2*	1,3±0,5*	1,7±0,3*	5,1±0,5**
Hyper, %	0,7±0,09	2,1±0,03*	2,6±0,1*	3,4±0,6*	4,8±0,6**	4,7±0,1**
Normoblast	0±0	0,1±0,01*	0,2±0,05*	0,3±0,05*	0,8±0,8**	0,9±0,1**

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: WBC – лейкоциты; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; MCV – объем эритроцитов; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; FRC – фрагменты разрушенных эритроцитов; Micro – эритроциты небольшого объема; Hypo – эритроциты со сниженным содержанием гемоглобина; Macro – эритроциты большого объема; Hyper – эритроциты с высоким содержанием гемоглобина; Normoblast – эритроциты, содержащие ядра; ЦХТ- циклы химиотерапии.

* – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

** – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,01).

содержанием гемоглобина, так и с большим объемом и гиперхромией. Начиная со 2-го ЦХТ и на последующих этапах лечения при морфологическом исследовании в мазках крови встречались нормобласты. Отмечался пойкилоцитоз эритроцитов (каплевидные и мишеневидные формы, стоматоциты и шизоциты) – более выраженный перед 5-м и 6-м ЦХТ, что свидетельствовало о неэффективном эритропоэзе. Значи-

тельное (p = 0,001) повышение показателя FRC – числа разрушенных эритроцитов, также может являться отражением этого процесса.

Ретикулоциты – это молодые эритроциты, они первыми информируют о состоянии эритропоэза в костном мозге. Общее число ретикулоцитов (табл. 2) – как в относительных, так и абсолютных величинах – колебалось на разных циклах ХТ в значительной степени: от крайне низких (0,1–0,3%) до высоких (3,7–5,6%) значений. Анализ показателей ретикулоцитарных индексов – параметров, отражающих степень зрелости ретикулоцитов, – выявил отклонения среди более молодых популяций RET. Эта закономерность прослеживалась на всех циклах ХТ. Так, индексы IRF, MFR, HFR были значительно (p = 0,05) выше, чем в группе контроля. В то же время зрелая популяция (LFR) была статистически значимо ниже. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоцитах (индекс RET-HE) в среднем по всем группам было в пределах нормы, однако отмечался широкий разброс показателей – от очень низких до довольно высоких значений. Индекс продукции ретикулоцитов (RPI), отражающий активность эритропоэза, был значительно снижен на всех этапах обследования, что свидетельствовало о низкой эритропоэтической активности костного мозга на фоне ХТ. Диапазон значений колебался в широких пределах: наряду с низкими показателями RPI (0,1 ед.), у пациентов наблюдалась и высокая активность эритропоэза (2,9 ед.).

Высокоинформативным маркером, характеризующим метаболизм железа в организме, является ферритин (ФР) – интегральный показатель оценки запаса железа в организме. Концентрация ФР (табл. 3) оказалась очень высокой перед всеми ЦХТ, с большой степенью достоверности (p = 0,01) по сравнению с контрольной группой. Наряду с очень высокими показателями уровня ФР (800–2095 нг/мл), выявлены и единичные случаи очень низкой (12–27,6 нг/мл) или не превышающей верхней границы нормы (до 300 нг/мл) его концентрации. Высокий уровень ФР у больных на фоне ХТ можно объяснить поступлением избыточного количества так называемого цитозольного ФР в результате распада клеток опухоли и сокращения плацдарма кроветворения в костном мозге в процессе ХТ.

Однако ФР не всегда можно считать объективным индикатором эффективности метаболизма железа, так как он является белком острой фазы воспаления, и его уровень значительно увеличивается при нарушении функции печени и у онкологических больных, особенно на фоне ХТ. Более информативным тестом является измерение рРТФ. В отличие от ФР, концентрация рРТФ повышается при недостатке железа и существенно не изменяется при хронических болезнях [6, 7].

Таблица 2

Ретикулоцитарные индексы больных с лимфомой Ходжкина на фоне химиотерапии (X±m)

Показатель	Доноры (n = 49)	2 ЦХТ (n = 14)	3 ЦХТ (n = 6)	4 ЦХТ (n = 13)	5 ЦХТ (n = 16)	6 ЦХТ (n = 12)
RET, %	1,0±0,03	1,31±0,4	0,9±0,5	2,0±0,6*	2,1±0,4*	1,7±0,3*
Диапазон	(0,5–1,8)	(0,3–4,2)	(0,1–3,9)	(0,1–5,6)	(0,2–4,2)	(0,1–3,7)
RET, · 10 ⁹ /л	42,6±3,5	54,1±0,2	77,4±2,76	50,9±2,6	57,0±2,0	53,0±1,2
IRF, %	8,2±0,1	31,7,9±6,8*	16,8±4,3*	23,1±5,6*	35,9±4,6*	18,4±5,3*
LFR, %	91,8±0,3	69,7±6,8*	83,1±4,3*	75,7±6,7*	66,1±4,5*	83,5±5,3*
MFR, %	7,4±0,3	16,5±2,7*	12,0±2,4*	15,3±3,6*	19,2±2,3*	10,4±3,0*
HFR, %	0,8±0,1	13,7±3,9*	12,0±2,0*	10,1±3,3*	14,5±2,3*	6,2±2,3*
RET-HE, pg	36,4±0,3	32±1,5	33,4±1,4	35,4±1,2	36,2±1,0	29,9±2,0
Диапазон	(28–35)	(19–36)	(28–39)	(26–38)	(24–41)	(19–38)
RPI, ед.	2–3	0,6±0,2	0,3±0,1*	0,7±0,05*	1,1±0,3*	0,9±0,1*
Диапазон	2–3	(0,1–1,7)	(0,03–1,4)	(0,03–1,7)	(0,2–3,3)	(0,1–2,9)

Примечание. RET – ретикулоциты; IRF – число незрелых ретикулоцитов; RET – как сумма HFR+MFR; LFR – мелкие формы (зрелые RET); MFR – средние; HFR – крупные (молодые RET); RET-HE – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците; RPI – показатель эффективности высвобождения ретикулоцитов из костного мозга.

* – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,05).

** – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы (p < 0,01).

ГЕМАТОЛОГИЯ

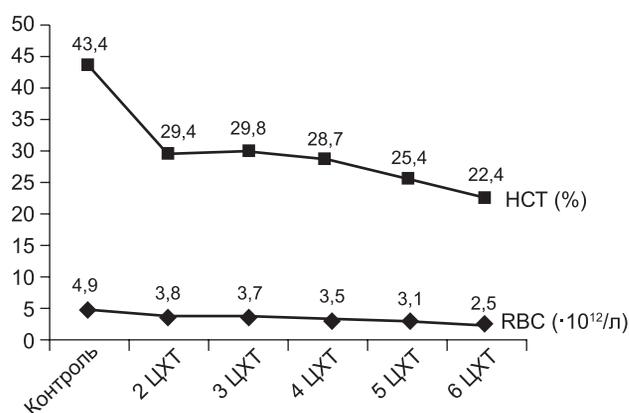


Рис. 2. Динамика показателей эритроцитов и гематокрита периферической крови пациентов ЛХ в процессе химиотерапии.

По оси абсцисс – курсы химиотерапии; по оси ординат – гематокрит (HCT, %) и число эритроцитов (RBC, $\cdot 10^{12}/л$).

Таким образом, определение концентрации рРТФ, наряду с ФР, в значительной степени повышает точность лабораторного диагноза железодефицитного состояния у больных со злокачественными и сопутствующими хроническими заболеваниями.

Концентрация рРТФ в обследуемых группах, в отличие

от ФР, была в пределах нормы, однако со значительными колебаниями показателей – от очень низких (0,07 мкг/мл) до умеренных, приближающихся к верхней границе нормы (2,7 мкг/мл) и единичных высоких показателей (3,7 мкг/мл).

Основными патогенетическими факторами, вызывающими снижение уровня гемоглобина при химиотерапии, являются миелосупрессия и снижение выработки эритропоэтина [7]. Большое значение для дифференциальной диагностики АС имеет определение содержания в плазме крови ЭПО. Данный гормон является ключевым регулятором эритропоэза, он стимулирует пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляет их апоптоз [8].

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, то есть направленной на приспособление организма к изменениям оксигенации тканей и на приведение числа эритроцитов в соответствие с потребностями организма в кислороде.

Анализ полученного материала показал, что средний уровень ЭПО перед всеми ЦХТ у пациентов с ЛХ был высоким. Однако этот показатель широко варьировал: наряду с цифрами, превышающими верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, были отмечены и низкие уровни ЭПО. Низкая продукция ЭПО (2,6–59,1 мЕ/мл) выявлена у 24 человек (39,3%). Однако более чем у половины пациентов (37 человек – 60,6%) был

Таблица 3

Показатели ферритина, растворимых рецепторов трансферрина, эндогенного эритропоэтина в плазме крови у больных лимфомой с Ходжкина на фоне химиотерапии ($X \pm m$)

Пациенты	Значения	Ферритин, нг/мл	Растворимые рецепторы трансферрина, мкг/мл	Эндогенный эритропоэтин, мЕ/мл	Свободный гемоглобин, г/л
Доноры:					
Мужчины ($n = 19$)	$X \pm m$	108,0 \pm 11,9	0,9 \pm 0,08	15,4 \pm 3,7	0,25 \pm 0,1
	разброс	(36,6–235,0)	(0,3–1,1)	(3,7–35,3)	(0,06–0,39)
	медиана	79,3	0,7	20,1	0,18
Женщины ($n = 30$)	$X \pm m$	67,7 \pm 10,5	0,9 \pm 0,08	15,4 \pm 3,7	0,27 \pm 0,009
	разброс	(25–132)	(0,3–1,1)	(3,7–35,3)	0,07–0,39
	медиана	49,7	0,7	20,1	0,19
перед 2-м ЦХТ ($n = 14$)	$X \pm m$	724,1 \pm 190,5*	1,7 \pm 0,35*	179 \pm 88,1*	\pm 0,02*
	разброс	(47,2–1642)	(0,41–3,7)	(24,9–114,5)	(0,04–0,0)
	медиана	4,09,3	1,5	43,7	0,12
перед 3-м ЦХТ ($n = 6$)	$X \pm m$	508,4 \pm 200,9*	0,81 \pm 0,1	292,9 \pm 42,1*	0,34 \pm 0,1
	разброс	(52–1543)	(0,3–1,4)	(99,2–1263)	(0,06–0,45)
	медиана	356,6	0,8	49	0,08
перед 4-м ЦХТ ($n = 13$)	$X \pm m$	269,1 \pm 38,5	0,9 \pm 0,2	171,9 \pm 55,7*	0,02 \pm 0,05*
	разброс	(12–490)	(0,07–1,8)	(9,7–1114)	(0,03–0,4)
	медиана	242,5	1,1	43,7	0,12
перед 5-м ЦХТ ($n = 16$)	$X \pm m$	659,6 \pm 135,1*	0,93 \pm 0,1	204,5 \pm 61,3*	0,1 \pm 0,02*
	разброс	(12–2095)	(0,5–1,8)	(2,6–890)	(0,03–0,12)
	медиана	492	1,0	137	0,08
перед 6-м ЦХТ ($n = 12$)	$X \pm m$	608,35 \pm 153,4	0,8 \pm 0,1	342,9 \pm 65,3*	0,09 \pm 0,011*
	разброс	(120–1678)	(0,3–1,4)	(23,7–702)	(0,1–0,9)
	медиана	448,3	0,655	338,9	0,09

Примечание. * – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

** – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

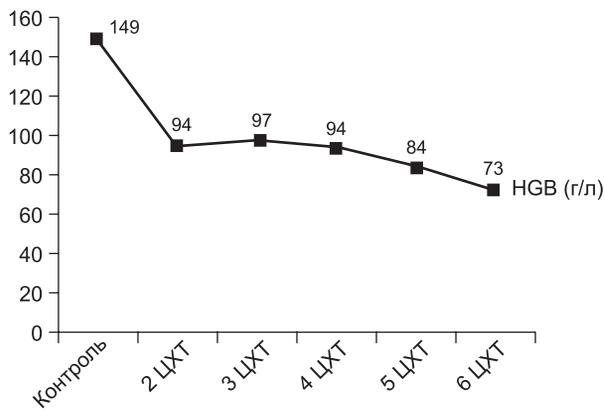


Рис. 3. Динамика показателей гемоглобина периферической крови пациентов ЛХ в процессе химиотерапии.

По оси абсцисс – курсы химиотерапии; по оси ординат – показатели гемоглобина (HGB, г/л).

отмечен высокий уровень ЭПО (147,3–1263 МЕ/мл), адекватный относительной тяжести анемии.

Детальный анализ лабораторных данных больных ЛХ показал, что степень анемии у них была в основном легкой (I) или умеренной (II) (см. табл. 1). АС первой степени выявлен у 19 пациентов, 2-й степени – у 29, 3-й степени – у 7, 4-й степени – у 6 человек. Среди пациентов преобладали больные с анемией хронического заболевания (АХЗ) и относительно

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей крови у пациентов с лимфомой Ходжкина с различными формами анемии

Показатель	ЖДА (n = 3)	ФДЖ (n = 8)	АХЗ с НЭПО (n = 21)	АХЗ с АДЭПО (n = 29)
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,0 \pm 0,6*	3,3 \pm 0,4*	3,1 \pm 0,5*	3,2 \pm 0,1*
HGB, г/л	97 \pm 0,9*	84 \pm 5,0*	84 \pm 3,9*	88 \pm 3,0*
MCV, fl	69,6 \pm 5,0**	77,9 \pm 0,8*	84,5 \pm 1,5	84 \pm 1,3
MCH, pg	24,9 \pm 2,1**	26 \pm 1,3*	27,8 \pm 0,5	28,2 \pm 0,5
Micro, %	29,1 \pm 3,4**	6,4 \pm 1,2*	8,2 \pm 2,0*	4,1 \pm 0,9*
Hypo, %	22,2 \pm 1,7**	11,4 \pm 2,2**	4,1 \pm 0,9*	3,7 \pm 1,2*
Macro, %	2,7 \pm 0,05*	5,6 \pm 1,3*	2,6 \pm 0,03*	2,9 \pm 0,08*
Hyper, %	1,3 \pm 0,04*	1,4 \pm 0,5*	4,4 \pm 0,2*	5,9 \pm 0,2*
RET, %	0,7 \pm 0,03	1,8 \pm 0,2*	1,4 \pm 0,6	2,6 \pm 0,05*
RET-HE, pg	23,3 \pm 2,7*	25,2 \pm 1,1*	34,5 \pm 1,1	34,6 \pm 0,7
RPI, ед.	0,6 \pm 0,05*	1,3 \pm 0,3*	0,3 \pm 0,04*	1,4 \pm 0,1*
ФР, нг/мл	17,5 \pm 4,1	590,6 \pm 197,5	422,4 \pm 73,1	539,9 \pm 109,5
pPTФ, мкг/мл	2,8 \pm 0,5**	1,6 \pm 0,1*	1,1 \pm 0,05	1,1 \pm 0,2
ЭПО, МЕ/мл	22 \pm 8,4**	180,3 \pm 36,6*	34,2 \pm 3,7**	308,1 \pm 52,6**

Примечание. RET-HE – среднее содержание гемоглобина в ретикулоците; RPI – показатель эффективности высвобождения ретикулоцитов из костного мозга; pPTФ – растворимые рецепторы трансферрина; ЭПО – эритропоэтин; АХЗ с НЭПО – анемия хронического заболевания с неадекватной концентрацией эритропоэтина; АХЗ с АДЭПО – анемия хронического заболевания с адекватной концентрацией эритропоэтина.

* – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

** – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

низкой эритропоэтической активностью костного мозга, которая была констатирована во всех группах. Отмечены единичные случаи железодефицитной анемии (ЖДА) и острой аутоиммунной гемолитической анемии. Выраженный макроцитоз и гиперхромия эритроцитов у отдельных пациентов не исключали дефицита витамина В₁₂ или фолиевой кислоты на фоне АХЗ.

ЖДА выявлена только у 3 человек (табл. 4). Средний уровень гемоглобина в этой группе соответствовал первой степени анемии с сохранным числом эритроцитов, сниженным их объемом и средним содержанием гемоглобина в эритроцитах и ретикулоцитах. Содержание ФР у пациентов с ЖДА было статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Напротив, концентрация pPTФ превышала норму почти в 3 раза, что свидетельствовало об абсолютном или истинном дефиците железа. При этом наряду с дефицитом железа отмечался низкий уровень ЭПО. У всех пациентов с ЖДА продукция ЭПО оказалась неадекватной степени анемии.

У одного пациента выявили положительную прямую пробу Кумбса, свидетельствующую о наличии аутоантител на эритроцитах. Значительная концентрация (0,9 г/л при норме до 0,4 г/л) свободного гемоглобина не исключала аутоиммунной гемолитической анемии с внутрисосудистым гемолизом. В периферической крови отмечались выраженный ретикулоцитоз, полихромазия и агглютинация эритроцитов.

В свою очередь у пациентов с АХЗ (n = 58) были выделены три группы. В 1-й группе (n = 8; 13,1%) больных АС характеризовался как АХЗ с функциональным дефицитом железа (ФДЖ) и адекватной продукцией ЭПО. Во 2-й группе (n = 21) – как АХЗ с относительно низкой продукцией ЭПО, не адекватной степени анемии. В 3-й группе (n = 29) – как АХЗ с высоким уровнем ЭПО (см. табл. 4).

ФДЖ имел те же морфологические признаки, что и ЖДА, а именно микроцитоз и гипохромия. В отличие от ЖДА у пациентов с ФДЖ концентрации ФР и ЭПО были высокими. Несмотря на достаточно большие запасы железа, уровень pPTФ указывал на «железный голод» эритрокариоцитов костного мозга – его показатель превышал верхнюю границу нормы. Напротив, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците было сниженным, что свидетельствовало о функциональном дефиците железа.

АХЗ с НЭПО и АХЗ с АДЭПО по своим основным показателям существенно не отличались друг от друга. За исключением ЭПО и индекса RPI, отражающих активность эритропоэза, они были достоверно ниже у пациентов с АХЗНЭ (см. табл. 4). Как в первой, так и во второй группе присутствовали разные популяции эритроцитов. Были выявлены и микроцитарные, и гипохромные эритроциты, равно как значительное число эритроцитов с большим объемом и гиперхромией. Следует отметить, что число эритроцитов с характеристиками Micro и Нуро было значительно ниже, чем у пациентов с ЖДА и ФДЖ. Показатель RET-HE в обеих группах находился в пределах верхней границы нормы.

На следующем этапе был проведен анализ показателей крови пациентов в зависимости от числа лейкоцитов (WBC) или степени восстановления гемопоэза (табл. 5). Оказалось, что самые низкие показатели красной крови, в том числе скорость эритропоэза, – у пациентов 1-й группы с выраженной лейкопенией. Соответственно, самые высокие – у пациентов 3-й группы с WBC более $10 \times 10^9/л$. Концентрация ФР была высокой во всех группах, со значительным разбросом. У большинства (около 90%) пациентов 1-й группы с WBC менее $4 \times 10^9/л$ уровень ЭПО был относительно невысоким, в отличие от 3-й группы, – где ЭПО, наоборот, был неадекватен у единичных больных. Продукция ЭПО была неадекватной и во второй группе, но в меньшей степени – только у 6 человек (26%). ФДЖ встречался в равной степени во всех группах.

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей крови пациентов с лимфомой Ходжкина в зависимости от числа лейкоцитов

Показатель	WBC < 4,0×10 ⁹ /л (n = 18)	WBC от 4,0 до 10·10 ⁹ /л (n = 20)	WBC > 10,0·10 ⁹ /л (n = 23)
RBC, ×10 ¹² /л	2,9±0,1	3,2±0,1	3,8±0,1*
HGB, г/л	81±3,1	86±3,3	99±3,0*
HCT, %	24,2±0,9	27±0,1	30,8±0,8*
RET, %	0,7±0,2	2,3±0,3*	2,7±0,4*
RET-HE, pg	34,6±0,7	29,5±0,3	32,7±1,1
RPI, ед.	0,3±0,07	1,5±0,2*	1,8±0,3*
ФР, нг/мл	539,8±109,8	485±38,2	668,8±194,5
pPTФ, мкг/мл	1,1±0,02	1,2±0,2	0,9±0,1
ЭПО, МЕ/мл	187,7±63,2	168±4,0	353,9±72,4*
НЭПО, %	88,8* (16 человек)	28,5 (6 человек)*	8,6 (2 человека)
ФДЖ, %	16,6 (3 человека)	15 (3 человека)	8,6 (2 человека)
ЖДА, %	0	5 (1 человек)	8,6 (2 человека)

Примечание. pPTФ – растворимые рецепторы трансферрина; ЭПО – эритропоэтин; НЭПО – неадекватный эритропоэтин; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

* – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$).

** – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$).

Выводы

1. Абсолютный дефицит железа (ЖДА), сочетающийся с низким уровнем ЭПО, выявлен у единичных больных ($n = 3$; 4,9%) с распространенными стадиями ЛХ.

2. АХЗ с функциональным дефицитом железа выявлена у 8 человек (13,1%) с распространенными стадиями ЛХ. Исходя из того, что ФР не всегда оказывается объективным при оценке метаболизма железа, для дифференциальной диагностики АХЗ с ФДЖ необходимо опираться на растворимые рецепторы трансферрина и среднее содержание гемоглобина в ретикулоцитах. Первые будут высокими, второе – снижено на фоне значительной концентрации ФР. Вполне вероятно, что несмотря на высокую концентрацию ФР, больные с распространенными стадиями ЛХ и проявлениями АХЗ и ФДЖ необходимо вводить препараты железа – так же, как и пациентам с ЖДА.

3. Ценным предиктором ответа на лечение АС у больных с распространенными стадиями ЛХ является исходный уровень сывороточного ЭПО. Точное измерение уровней ЭПО в крови имеет как диагностическое, так и терапевтическое значение. Наше исследование показало, что у 24 (39,3%) больных – не только с АХЗ, но и с ЖДА – отмечается дефицит эндогенного ЭПО. Низкий уровень ЭПО в большей степени выявлялся у пациентов с лейкопенией и очень низкой эритропоэтической активностью костного мозга.

4. У большинства пациентов с распространенными стадиями ЛХ на фоне проводимой химиотерапии отмечалось активное восстановление гемопоэза и соответственно высокая скорость эритропоэза, которая чаще всего сочеталась с продукцией эритропоэтина, адекватной относительной тяжести анемии.

5. Для исключения АИГА, особенно у пациентов с чис-

лом ретикулоцитов более 5%, необходимо проводить исследование на прямую пробу Кумбса и свободный гемоглобин в плазме крови.

Таким образом, анемический синдром у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина на фоне химиотерапии – это сложный симптомокомплекс. Он требует тщательного лабораторного анализа и индивидуального подхода – которые в свою очередь будут способствовать оптимальному терапевтическому выбору метода коррекции АС. Обследование пациентов с анемическим синдромом должно быть комплексным, включающим, наряду с выявлением количественных и качественных характеристик красной крови, определение растворимых рецепторов трансферрина, ферритина и эндогенного эритропоэтина.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 6, 8 см. REFERENCES)

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8 (4): 463–70.
2. Романенко Н.А. Патогенез и коррекция анемического синдрома у больных лимфопрлиферативными заболеваниями. *Современная онкология*. 2013; 15 (1): 62–9.
3. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Гематологические анализы. Интерпретация анализа крови. Методические рекомендации*. М.; 2008.
5. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. *Онкогематология*. 2014; 7 (2): 184–91.
7. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома онкологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; (7): 19–24.

REFERENCES

1. Demina E.A. Hodgkin' Lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015; 8 (4): 463–70. (in Russian)
2. Romanenko N.A. Pathogenesis and correction of anemic syndrome in patients with lymphoproliferative diseases. *Sovremennaya onkologiya*. 2013; 15 (1): 62–9. (in Russian)
3. Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Hemathologic Analyzers. Interpretation of Blood Analysis. Guidelines [Gematologicheskie analizatory. Interpretatsiya analiza krovi. Metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2008. (in Russian)
4. Barrett-Lee P.J., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascón P., Kosmidis P.A. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncology*. 2006; 70 (1): 34–48.
5. Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Rumyantsev A.G. Quality of life of teenagers and young adults with long remission of Hodgkin's lymphoma. *Onkogematologiya*. 2014; 7 (2): 184–91. (in Russian)
6. Thomas C., Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab. Hemat.* 2005; 11 (1): 14–23.
7. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Matveeva I.I. Algorithm of modern laboratory diagnostic of anemic syndrome in oncologic patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; (7): 19–24. (in Russian)
8. Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood*. 2010; 116 (20): 4045–59.

Поступила 17.05.16

Принята к печати 01.06.16