

34. Van Cott E.M., Laposata M. Laboratory evaluation of hypercoagulable states. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12: 1141–1166.

35. Wutbrich R.P. Factor V Leiden mutation: potential thrombogenic role in renal vein, dialysis graft and transplant vascular thrombosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 10

Прогностическое значение содержания креатинина в периферической крови у больных множественной миеломой

С.А. Белков, Е.В. Костенко, Г.И. Сидорович, О.Л. Винокурова
Кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии ГИУВ МО РФ,
Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, г. Москва

Prognostic importance of level of blood serum creatinine in patients with multiple myeloma

S.A. Belkov, E.V. Kostenko, G.I. Sidorovich, O.L. Vinokurova

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, множественная миелома, креатинин.

Цель. Определить прогностическое значение уровня содержания креатинина в крови у больных множественной миеломой, осложненной хронической почечной недостаточностью.

Материалы и методы. Обследовано 174 больных множественной миеломой. У 132 (76%) оказались доступными сведения о концентрации креатинина в сыворотке крови на момент диагностики ММ. В группе А уровень сывороточного креатинина <177 мкмоль/л, во II группе (В) – >177 мкмоль/л. Все больные получали стандартную химиотерапию и терапию осложнений по показаниям.

Результаты. Общая выживаемость больных группы А составила 50,3 месяца, больных группы В – 5,0 месяца. В группе В отмечается большая доля лиц с миеломой Бенс-Джонса, количеством гемоглобина ≤100 г/л, концентрацией альбумина в сыворотке <30 г/л и содержанием кальция в сыворотке ≥2,6 мкмоль/л.

Заключение. Результаты исследования позволяют отнести к наиболее значимым факторам, отражающим функцию почек и влияющим на выживаемость больных множественной миеломой, уровень креатинина в крови >177 мкмоль/л.

The aim of the work was to assess prognostic importance of blood serum creatinine in patients with multiple myeloma.

In 132 multiple myeloma patients the level of blood serum creatinine was measured. In group A (creatinine level <177 mkmol/l) the average survival was 50,3 months. In group B (creatinine level >177 mkmol/l) the average survival was 5,0 months. In group B there were more patients with low Hb level, high level of calcium and low level of blood serum albumin.

The results show that the level of blood serum creatinine in one of the most significant factor that determines the survival rate of the patients with multiple myeloma.

Нарушение функции почек – опасное осложнение множественной миеломы (ММ). По данным DeFronzo с соавт., оно обнаруживается у половины всех больных к моменту постановки диагноза и стоит на втором месте после инфекций среди причин смерти этих больных [1, 2, 5].

Поражение почек играет важную роль в патогенезе ММ и у части больных определяет неблаго-

приятный прогноз. У 25% пациентов почечная недостаточность встречается в дебюте заболевания [3, 4, 6, 7].

Показатель уровня креатинина включен во многие классификационные системы ММ и, в частности, в стадирующую систему В.Г.М. Дюрие и С.Е. Салмона, наиболее часто используемую в повседневной работе современными гематологами [8].

Адрес для переписки: 107392, г. Москва, ул. Мал. Черкизовская, д. 7. Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко МО РФ, кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии ГИУВ МО РФ

Телефон: 360-41-67 (р). Белков Сергей Александрович

Материалы и методы

Обследованы 174 больных множественной миеломой. У 132 (76%) из них оказались доступными сведения о концентрации креатинина в сыворотке крови на момент диагностики множественной миеломы. Все больные получали стандартную химиотерапию и терапию осложнений по показаниям. Расчет выживаемости больных анализируемой когорты проводился по методу Каплан–Мейера. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакета программ «STATISTICA Ver. 5.5» (StatSoft, Inc.).

Результаты и их обсуждение

Разброс значений уровня креатинина в крови у обследованных пациентов оказался довольно широким – от 52 до 1467 мкмоль/л (в среднем – 115,0 мкмоль/л). Эмпирическая плотность распределения больных по уровню креатинина представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, распределение имело сильную асимметрию (плотность распределения быстро убывает на положительной полуоси). Представленное распределение не может быть удовлетворительно аппроксимировано нормальным распределением, что подтверждается критерием Колмогорова–Смирнова ($p < 0,01$).

Большинство больных имело уровень креатинина в сыворотке крови менее 200,0 мкмоль/л.

Система стадирования множественной миеломы по V.G.M. Durie и S.E. Salmon предполагает разделение больных по уровню креатинина на 2 подгруппы: А – с креатинином < 2 мг/дл (177 мкмоль/л) и В – с креатинином ≥ 2 мг/дл [8]. Из анализируемой когорты больных в подгруппу А вошли 97 человек (73 мужчины и 24 женщины), в подгруппу В – 35 человек (26 мужчин и 9 женщин). Кривые выживаемости больных обеих подгрупп представлены на рис. 2.

В подгруппе А медиана выживаемости больных оказалась равной 50,3 месяца (95%, доверительный интервал 36,4–65,6). В подгруппе В медиана выживаемости больных оказалась равной 5 месяцам (95%, доверительный интервал 0–12,4). Различия выживаемости между обеими подгруппами оказались в высокой степени достоверными ($p = 0,00002$).

Таким образом, наши результаты согласуются с существующими представлениями о связи нарушения функции почек с неблагоприятным прогнозом при ММ.

Нами проанализирована связь выраженности почечной недостаточности с полом, возрастом и некоторыми лабораторными критериями у обследованных пациентов (табл. 1).

Среди больных с миеломой Бенс-Джонса выраженные нарушения функции почек (подгруппа В) встречались статистически достоверно чаще (у 13 из 21 пациент) по сравнению с ММ изотипа IgG+IgA (у 18 из 96), $p = 0,00011$.

Аналогичная закономерность прослеживалась и по такому критерию, как уровень гемоглобина. Так, в подгруппе В у больных с высоким содержанием креатинина чаще отмечался и низкий уровень гемоглобина – у 22 пациентов из 34 (в подгруппе А – у 28 из 96, $p = 0,00025$).

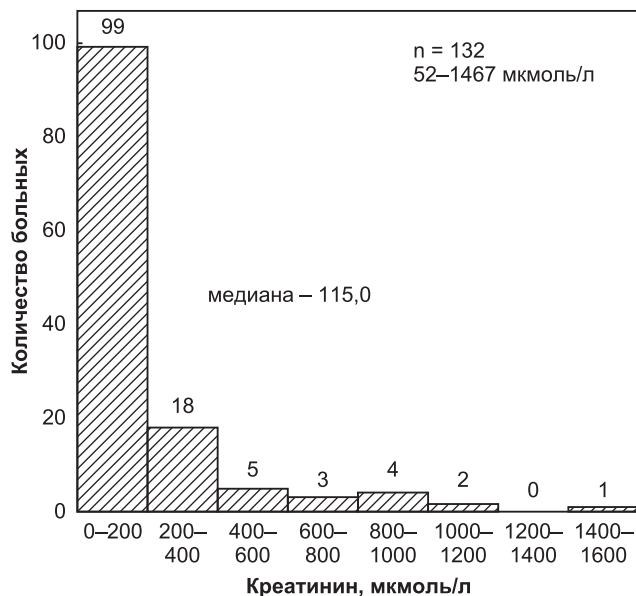


Рис. 1. Эмпирическая плотность распределения больных множественной миеломой по уровню сывороточного креатинина

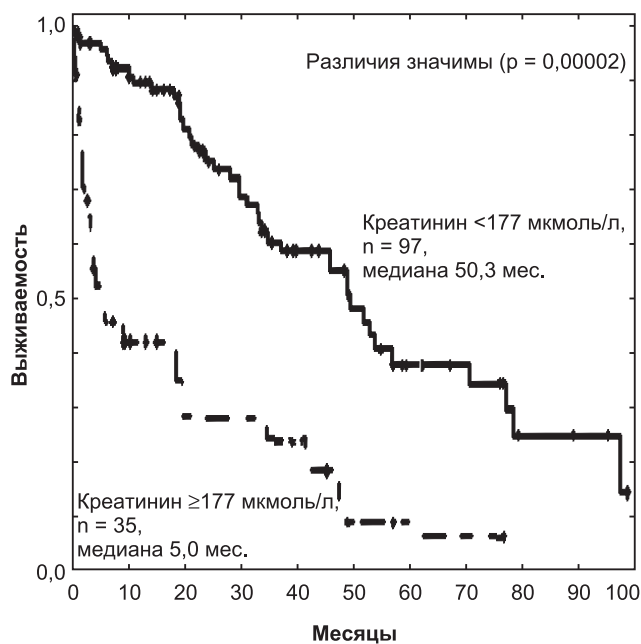


Рис. 2. Общая выживаемость больных множественной миеломой в зависимости от уровня сывороточного креатинина

Статистически значимые различия между пациентами в подгруппах с нормальной (А) и нарушенной (В) функцией почек имели место и по содержанию альбумина и кальция в периферической крови. Так, почечная дисфункция определялась у 8 из 18 больных с содержанием альбумина в крови < 30 г/л по сравнению с 10 из 53 пациентов с нормальным уровнем альбумина ($p = 0,03$). Повышение уровня креатинина в плазме наблюдалось у 9 из 16 больных с гиперкальциемией, тогда как при нормальной концентрации кальция встречалось лишь у 14 из 55 пациентов ($p = 0,02$).

Из 38 больных по данным аутопсии у 31 (82%) находили те или иные изменения в ткани почек (гиа-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

	Подгруппа А	Подгруппа В	p
Пол			
Мужчины	73 (75%)	26 (74%)	0,91
Женщины	24 (25%)	9 (26%)	
Возраст			
<60 лет	32 (33%)	11 (31%)	0,87
≥60 лет	65 (67%)	24 (69%)	
Изотип миеломного иммуноглобулина			
IgG+IgA	78 (90%)	18 (58%)	0,00011
Бенс-Джонса	9 (10%)	13 (42%)	
Гемоглобин			
≤100 г/л	28 (29%)	22 (65%)	0,00025
>100 г/л	68 (71%)	12 (35%)	
Тромбоциты			
<100 × 10 ⁹ /л	4 (5%)	4 (14%)	0,2
≥100 × 10 ⁹ /л	80 (95%)	24 (86%)	0,11
Лейкоциты			
<4 × 10 ⁹ /л	12 (13%)	1 (3%)	0,2
≥4 × 10 ⁹ /л	80 (87%)	32 (97%)	0,09
Плазмоциты в костном мозге			
<40%	58 (63%)	16 (47%)	0,11
≥40%	34 (37%)	18 (53%)	
Альбумин			
<30 г/л	10 (19%)	8 (44%)	0,05
≥30 г/л	43 (81%)	10 (56%)	
Кальций			
<2,6 ммоль/л	41 (85%)	14 (61%)	0,02
≥2,6 ммоль/л	7 (15%)	9 (39%)	

линовые цилиндры, атрофию канальцев, интерстициальный фиброз, нефрокальциноз или их сочетание).

Характер морфологических изменений в почечной паренхиме у больных множественной миеломой представлен в табл. 2.

Амилоидоз почек выявлен у 3 (8%) умерших. Уровень креатинина только у одного из трех пациентов на момент диагностики ММ превышал 177 мкмоль/л. Выживаемость в этой группе больных составила от 7,5 до 29,5 месяца.

Сочетание атрофии канальцев, интерстициального фиброза и нефрокальциноза отмечалось у 20 (53%) умерших. Уровень креатинина свыше 177 мкмоль/л отмечался у 13 больных. Медиана выживаемости в этой группе больных составила 8,5 месяца.

Обсуждение и выводы

Результаты нашего исследования позволяют отнести к наиболее значимым факторам, отражающим состояние функции почек и влияющим на выживаемость больных ММ, уровень креатинина в крови >177 мкмоль/л. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов о прямой связи нарушения функции почек с неблагоприятным

Таблица 2

Характер морфологических изменений в почечной паренхиме у больных множественной миеломой по материалам аутопсии

Морфологические изменения				
Амилоидоз	Интерстициальный фиброз	Атрофия канальцев	Нефрокальциноз	Сочетанные изменения
3 (8%)	4 (10%)	5 (13%)	4 (10%)	20 (53%)

прогнозом при ММ.

У больных ММ с высоким содержанием креатинина в периферической крови чаще определялся белок Бенс-Джонса, отмечался более низкий уровень гемоглобина и содержание альбумина в сыворотке крови, чаще выявлялось высокое содержание кальция.

Исходя из полученных данных, к факторам, определяющим неблагоприятный прогноз у больных ММ, следует отнести и снижение уровня гемоглобина периферической крови. Наличие выраженной анемии у пациентов с миеломой может быть объяснено как значительной опухоловой массой с вытеснением эритроидного ростка из костного мозга, так и снижением эритропоэтической функции пораженных почек. Высокий уровень протеинурии также чаще встречается у пациентов с меньшей продолжительностью жизни. Выраженная протеинурия у части обследованных больных ММ, вероятно, может развиваться на фоне формирования у них амилоидоза почек с развитием нефротического синдрома. Это подтверждается результатами морфологических исследований: амилоидоз почек был выявлен только у больных, входивших в подгруппу В.

Гистологические изменения почечной ткани у умерших больных с ММ чаще (более чем в половине случаев) носили полиморфный характер и характеризовались сочетанием атрофии канальцев, интерстициального фиброза и нефрокальциноза.

Литература

1. Гордеев АВ, Сура ВВ, Крючков МИ. Поражение почек при множественной миеломе. Вопросы терапии. Клиническая медицина. 1997; 8: 60–62.
2. Гордовская НБ. Поражение почек при множественной миеломе. Клиническая медицина. 1995; 3: 71–77.
3. Камаева ОИ. Миеломная болезнь и почки. Тер. архив 1997; 6: 73–75.
4. Камаева ОИ, Сура ВВ, Крючков МИ. Поражения почек при множественной миеломе. Вопросы терапии. Клиническая медицина 1997; 8: 60–62.
5. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implication. Arch Intern Med 1990; 150; 8: 1693–1695.
6. Choukroun G, Varet B, Grunfeld J.-P. Multiple myeloma. Part I: renal involvement. Clin Issues Nephrol 1995; 70: 11–17.
7. Cuzick J, Galton DAG, Peto R. Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. Br J Cancer 1980; 42; 6: 831–840.
8. Durie BGM, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer 1975; 36; 3: 842–856.