

## БІОХІМІЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ПЛАЗМОКЛІТИННОЮ МІЄЛОМОЮ, ПОСТРАЖДАЛИХ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

Т.Ф. ЛЮБАРЕЦЬ<sup>1</sup>, Ж.М. МІНЧЕНКО<sup>2</sup>, О.О. ДМИТРЕНКО<sup>2</sup>, В.О. МОЙСЕЄНКО<sup>3,4</sup>

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини

Національної академії медичних наук України», Київ

<sup>1</sup> - відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології Державної установи

«Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», Київ.

<sup>2</sup> - лабораторія імуногенетики відділу гематології та трансплантології інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», Київ.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup> - кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 2

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Київ.

<sup>4</sup> - кафедра внутрішніх хвороб з курсом ендокринології Приватного вищого навчального закладу «Міжнародна академія екології і медицини», Київ.

### Резюме:

**Мета.** Вивчити особливості біохімічних показників функції нирок в перебігу плазмоклітинної мієломи у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано особливості перебігу захворювання у 64 пацієнтів з плазмоклітинною мієломою (ПКМ), які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології ННЦРМ протягом 2010-2017 рр. Оцінено основні клініко-лабораторні характеристики ПКМ (рівень ЛДГ,  $\beta_2$ -мікроглобуліну, альбуміну, кальцію сироватки крові, сечовини, креатиніну та рівня гемоглобіну) з урахуванням радіаційного анамнезу (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйовані із зон безумовного відселення, жителі контамінованих територій та група порівняння) і стадії ПКМ за класифікацією Durie-Salmon et al. (1975) та ISS (1985).

**Результати.** Встановлено, що у хворих на ПКМ з обтяженим радіаційним анамнезом порівняно з неопроміненими пацієнтами вірогідно зростав рівень  $\beta_2$ -мікро-глобуліну ( $p=0,02$ ) та кальцію ( $p=0,04$ ). Підтверджено, що найбільш інформативними характеристиками пацієнтів з ПКМ є рівень сечовини ( $F = 3,58$ ;  $p = 0,05$ ) та альбуміну сироватки крові ( $F = 4,00$ ;  $p = 0,05$ ). Підтверджено суттєвий взаємозв'язок основних показників функції нирок у обстежених, з розвитком анемії та рівнем кальцію, що залежить від ступеню остеолітичного ураження кісткової тканини.

**Висновки.** Виявлені відмінності щодо біохімічних та клініко-гематологічних показників пацієнтів з ПКМ, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, і осіб без ускладненого радіаційного анамнезу можуть скласти підґрунтя для прогнозування ефективності перебігу захворювання і потребують подальших досліджень в даному напрямку.

### Ключові слова:

плазмоклітинна мієлома, функція нирок, постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

**Вступ.** Плазмоклітинна мієлома (ПКМ) займає одне з основних місць у спектрі хронічних лімфопроліферативних новоутворень, виникнення яких пов'язане з впливом екзогенних і ендогенних чинників.[1]. Серед етіологічних чинників ПКМ певна роль належить іонізуючому випромінюванню (ІВ), що підтверджено численними даними літератури [2-4]. ПКМ має характерні клінічні ознаки: секреція плазматичними клітинами специфічного парапротеїну, що призводить до

розвитку гіпервіскозного синдрому та хронічної ниркової недостатності (ХНН), інфільтрація плазмоцитами кісткової тканини, яка обумовлює деструкцію кісток і гіперкальціємію [5]. На сьогодні для визначення стадії ПКМ використовують системи стадіювання Durie-Salmon 1975 року [6] (табл. 1) та Міжнародну систему стадіювання (ISS) [7, 8] (табл. 2), яка визначає 3 категорії ризику за концентрацією в сироватці  $\beta_2$ -мікроглобуліну та альбуміну.

**Метою** даної роботи було вивчити особливості біохімічних показників функції нирок в перебігу плазмоклітинної мієломи у пацієнтів, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС.

Проаналізовано особливості перебігу захворювання у 64 пацієнтів чоловічої статі з ПКМ, які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні радіаційної онкогематології ННЦРМ протягом 2010-2017 рр. Оцінено основні клініко-

лабораторні характеристики ПКМ (рівень ЛДГ,  $\beta$ 2-мікроглобуліну, альбуміну, кальцію сироватки крові, сечовини, креатиніну та рівня гемоглобіну) з урахуванням радіаційного анамнезу (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйовані з зон безумовного відселення, жителі контамінованих територій та група неопромінених пацієнтів) і стадії ПКМ за класифікацією Durie-Salmon et al., 1975 (64 особи) та ISS, 1985 (60 осіб) (табл. 1–2).

Таблиця 1

**Характеристика пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу та стадії захворювання за класифікації Durie-Salmon (I–III ст.)**

Стадія за Durie-Salmon	Категорія обстежених	Чоловіки (n = 64)
I	Без урахування радіаційного анамнезу	1 (1,56 %)
	Постраждалі	–
	Група порівняння	1 (1,56 %)
II	Без урахування радіаційного анамнезу	23 (35,94 %)
	Постраждалі	12 (18,75 %)
	Група порівняння	11 (17,19 %)
III	Без урахування радіаційного анамнезу	40 (62,5 %)
	Постраждалі	20 (31,25 %)
	Група порівняння	20 (31,25 %)
Усього – 64, постраждалих – 32, група порівняння – 32.		

Примітка. Відсоток пацієнтів з урахуванням стадії ПКМ наведено від загальної кількості обстежених відповідно до категорії (без урахування радіаційного анамнезу, опромінені, група порівняння).

Таблиця 2

**Характеристика пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу та стадії захворювання за класифікацією ISS (I–III ст.)**

Стадія за ISS	Категорія обстежених	Чоловіки (n = 60)
I	Без урахування радіаційного анамнезу	45 (75 %)
	Постраждалі	20 (37,5 %)
	Група порівняння	25 (37,5 %)
II	Без урахування радіаційного анамнезу	15 (25 %)
	Постраждалі	11 (18,33 %)
	Група порівняння	4 (6,67 %)
III	Без урахування радіаційного анамнезу	–
	Постраждалі	–
	Група порівняння	–
Усього – 60, постраждалих – 31, група порівняння – 29.		

Примітка. Відсоток пацієнтів з урахуванням стадії ПКМ наведено від загальної кількості обстежених відповідно до категорії (без урахування радіаційного анамнезу, опромінені, група порівняння).

Оскільки рівень  $\beta$ 2-мікроглобуліну було визначено не у всіх хворих і, відповідно, кількість обстежених з визначенням стадії ПКМ за класифікацією ISS було дещо нижчою, аналіз біохімічних показників проведено з урахуванням ста-

дії захворювання за класифікації Durie-Salmon (I–III ст.).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У даному дослідженні проаналізовано результати клініко-лабораторного обстеження

хворих на ПКМ (табл. 3). Вік пацієнта з I ст. ПКМ становив 69 років, середній вік для постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС у порівнянні з неопроміненими хворими з II та III стадіями захворювання в середньому визначався, відповідно, як  $65,46 \pm 6,72$  та  $60,45 \pm 12,25$  роки і  $62,34 \pm 9,81$  та  $56,32 \pm 9,28$  роки.

У опромінених пацієнтів з I-II ст. ПКМ виявлено помірне перевищення рівня ЛДГ порівняно з нормативними значеннями –  $443,92 \pm 185,32$  Од/л, у неопромінених хворих показник був у межах норми  $361,54 \pm 171,73$  Од/л. Вірогідно вищий рівень  $\beta$ 2-мікроглобуліну було визначено для обох категорій осіб, однак його рівень у опромінених був суттєво вищий відносно неопромінених хворих ( $3,49 \pm 0,39$  проти  $2,53 \pm 0,06$  мг/л, відповідно,  $p = 0,02$ ). У пацієнтів з обтяженим радіаційним анамнезом концентрація сечовини відповідала нормативному значенню –  $6,61 \pm 2,53$  ммоль/л і була нижчою порівняно з особами, які не зазнали дії ІВ –  $8,42 \pm 4,09$  ммоль/л. Рівень кальцію в обох групах був у межах норми, однак у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС був вірогідно нижчим у співставленні з опозитною групою хворих на ПКМ ( $2,07 \pm 0,31$  та  $2,28 \pm 0,40$  ммоль/л,  $p = 0,04$ ). Величина гемоглобіну та креатиніну знаходились на однаковому рівні.

Не виявлено суттєвої різниці у категорії постраждалих з III ст. ПКМ, які зазнали дії ІВ, у співставленні з неопроміненими хворими, включаючи значення ЛДГ ( $685,78 \pm 238,03$  та  $656,03 \pm 386,69$  Од/л, відповідно), кальцію ( $2,53 \pm 0,20$  та  $2,33 \pm 0,35$  ммоль/л, відповідно), сечовини ( $11,39 \pm 8,33$  та  $8,31 \pm 5,71$  ммоль/л,

відповідно) та креатиніну ( $158,13 \pm 31,84$  та  $150,04 \pm 68,28$  мкмоль/л, відповідно) (табл. 3). Всі вище зазначені показники в обох групах були вищими за референтні значення. Рівень гемоглобіну, навпаки, у опромінених пацієнтів порівняно з неопроміненими, був нижчим: ( $107,64 \pm 23,45$ ) г/л та ( $118,42 \pm 22,61$ ) г/л, відповідно.

З урахуванням проведеного дисперсійного аналізу, найбільш інформативними клініко-лабораторними показниками щодо обстежених хворих на ПКМ були рівень сечовини ( $F = 3,58$ ;  $p = 0,05$ ) та альбуміну сироватки крові ( $F = 4,00$ ;  $p = 0,05$ ).

Встановлено ряд кореляційних зв'язків між показниками опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС пацієнтів та хворих на ПКМ з групи порівняння. Позитивні кореляційні залежності були виявлені для категорії постраждалих між рівнем ЛДГ та  $\beta$ 2-мікроглобуліну ( $r = 0,99$ ,  $p = 0,05$ ), рівнем сечовини та креатиніну ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,0001$ ). Зворотні залежності визначені для рівня альбуміну та кальцію ( $r = -0,83$ ,  $p = 0,04$ ), рівня гемоглобіну і концентрації сечовини ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ) та креатиніну ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,02$ ).

Для неопромінених хворих на ПКМ позитивна кореляція встановлена щодо віку та рівня сечовини ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,02$ ); альбуміну – з ЛДГ ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,002$ ) та гемоглобіном ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,05$ ); креатиніну – з сечовиною ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,0001$ ) та гемоглобіном ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,004$ ). Негативна кореляція визначена для рівня ЛДГ і гемоглобіну ( $r = -0,41$ ,  $p = 0,01$ ); ступеня анемії – з віком ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,001$ ) та концентрацією сечовини ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,002$ ).

Таблиця 3

### Результати лабораторного обстеження пацієнтів з ПКМ з урахуванням радіаційного анамнезу

Категорія обстежених	Клініко-лабораторні показники (M $\pm$ SD)						
	ЛДГ, Од/л	$\beta$ 2-мікроглобулін, мг/л	Альбумін, г/л	Кальцій, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Нь, г/л
<b>I-II ст. ПКМ за Durie-Salmon</b>							
Постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС	$443,92 \pm 185,32$	$3,49 \pm 0,39^*$	$45,74 \pm 24,11$	$2,07 \pm 0,31^{**}$	$6,61 \pm 2,53$	$101,60 \pm 19,54$	$119,70 \pm 24,69$
Група порівняння	$361,54 \pm 171,73$	$2,53 \pm 0,06$	$39,20 \pm 6,22$	$2,28 \pm 0,40$	$8,42 \pm 4,09$	$101,19 \pm 46,25$	$118,42 \pm 22,61$
<b>III ст. ПКМ за Durie-Salmon</b>							
Постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС	$685,78 \pm 238,03$	–	$36,25 \pm 4,04$	$2,53 \pm 0,20$	$11,39 \pm 8,33$	$158,13 \pm 31,84$	$107,64 \pm 23,45$
Група порівняння	$656,03 \pm 386,69$	$4,02 \pm 2,42$	$37,30 \pm 11,71$	$2,33 \pm 0,35$	$8,31 \pm 5,71$	$150,04 \pm 68,28$	$118,42 \pm 22,61$

\* Достовірні різниця між постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС та пацієнтами групи порівняння ( $p = 0,02$ );

\*\* Достовірні різниця між постраждалими внаслідок аварії на ЧАЕС та пацієнтами групи порівняння ( $p = 0,04$ ).

**Висновки:**

1. Виявлені відмінності щодо біохімічних та клініко-гематологічних показників у пацієнтів з ПКМ, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, і осіб з необтяженим радіаційним анамнезом. У чоловіків, які зазнали впливу комплексу негативних факторів аварії на ЧАЕС порівняно з неопроміненими хворими, визначався підвищений рівень  $\beta 2$ -мікроглобуліну ( $p = 0,02$ ) та кальцію ( $p = 0,04$ ).
2. З урахуванням проведеного дисперсійного аналізу, найбільш інформативними характеристиками для хворих на ПКМ є рівень сечовини ( $F = 3,58$ ;  $p = 0,05$ ) та альбуміну сироватки крові ( $F = 4,00$ ;  $p = 0,05$ ).
3. Для пацієнтів з ПКМ підтверджено суттєвий взаємозв'язок основних показників функції нирок, з наявністю анемії та рівнем кальцію, що залежить від ступеню остеолітичного ураження кісткової тканини.
6. *Durie B. G., Salmon S. E.* A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975. – Vol. 36. – P. 842-854.
7. *Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., Crowley J.J., Barlogie B., Bladé J., Boccardo M., Child J.A.* International staging system for multiple myeloma / P. R. Greipp et al. *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 3412-3420.
8. *Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, Morgan G.* International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009. – Vol. 23, – № 12. – P. 2210-2221.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016. Vol. 27. – P. 2375-2390
2. *Leuraud K., Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., Gillies M., O'Hagan J.A., Hamra G.B., Haylock R., Laurier D., Moissonnier M., Schubauer-Berigan M.K., Thierry-Chef I., Kesminiene A.* Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *The Lancet Haematology*. 2015. Vol. 2, № 7. P. 276-281.
3. *Rudzianskiene M., Inciura A., Juozaityte E., Gerbutavicius R., Simoliuniene R., Rudzianskas V., Kiavialaitis G.E.* The impact of one fraction of 8 Gy radiotherapy in palliative treatment of multiple myeloma patients with painful bone destructions. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015. Vol. 45, № 2. P. 364-371.
4. *Rudzianskiene M., Inciura A., Gerbutavicius R., Rudzianskas V., Macas A., Simoliuniene R., Dambrauskiene R., Kiavialaitis G. E., Juozaityte E.* Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study. *Strahlentherapie Onkologie*. 2017. – Vol. 193, – № 9. – P. 742-749.
5. *Durie B. G.* International Myeloma Working Group 2003 Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 749-757.

**РЕЗЮМЕ**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМИ МИЕЛОМАМИ, ПОСТРАДАВШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС**

*Любарец Т.Ф.<sup>1</sup>, Минченко Ж.М.<sup>2</sup>, Дмитренко А.А.<sup>2</sup>, Моисеенко В.А.<sup>3,4</sup>*

*Киев*

**Цель.** Изучить особенности биохимических показателей функции почек в течении плазмноклеточных миеломы у пациентов, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС.

**Материалы и методы.** Проанализированы особенности течения заболевания у 64 пациентов с плазмноклеточными миеломой (ПКМ), которые находились на обследовании и лечении в отделении радиационной онкогематологии ННЦРМ течение 2010-2017 гг. Оценено основные клинико-лабораторные характеристики ПКМ (уровень ЛДГ,  $\beta 2$ -микроглобулина, альбумина, кальция сыворотки крови, мочевины, креатинина и уровня гемоглобина) с учетом радиационного анамнеза (участники ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, эвакуированных из зон безусловного отселения, жители загрязненных территорий и группа оживления) и стадии ПКМ по классификации Durie-Salmon et al. (1975) и ISS (1985).

**Результаты.** Установлено, что у больных ПКМ с отягощенным радиационным анамнезом по сравнению с необлученными пациентами достоверно возрос уровень  $\beta 2$ -микроглобулина ( $p = 0,02$ ) и кальция ( $p = 0,04$ ). Подтверждено, что наиболее информативными характеристиками пациентов из ПКМ является уровень мочевины ( $F = 3,58$ ;  $p = 0,05$ ) и альбумина сыворотки крови ( $F = 4,00$ ;  $p = 0,05$ ). Подтверждено существенный взаимосвязь основных показателей функции почек у обследованных с развитием анемии и уровнем кальция, зависит от степени остеолитического поражения костной ткани.

**Выводы.** Выявленные различия по биохимических и клинико-гематологических показателей пациентов с ПКМ, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС и лиц без осложненного радиационного анамнеза могут составить основу для прогнозирования эффективности

течения заболевания и требуют дальнейших исследований в данном направлении.

**Ключевые слова:** плазмноклеточная миелома, функция почек, пострадавшие вследствие аварии на Чернобыльской АЭС.

## SUMMARY

### BIOCHEMICAL CRITERIA FOR ASSESSMENT OF KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS WITH PLASMA CELL MYELOMA SUFFERED AFTER THE CHORNOBYL ACCIDENT

*Liubarets T.F., Minchenko Zh.M., Dmytrenko O.O.,  
Moiseyenko V.O.*

*(Kyiv)*

**The aim** of the work was to study the peculiarities of biochemical parameters of renal function in plasma cell myeloma patients suffered after the Chornobyl accident.

**Materials and Methods.** The peculiarities of the disease course in 64 patients with plasma cell myeloma (PCM), who were examined and treated in the Department of Radiation Oncohematology of State institution «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine» during 2010-2017 were analyzed. The main clinical and laboratory characteristics of PCM were evaluated (LDH,  $\beta$ 2-microglobulin, albumin, serum calcium, urea, creatinine and hemoglobin level) in connection with radiation history (participants of the Chornobyl accident clean up activity, evacuees from the zones of resettlement, resi-

dents of contaminated territories and group comparison), the PCM stages according to the classifications of Durie-Salmon et al. (1975) and ISS (1985).

**Results and conclusion.** It was found that in PCM patients with a burdened radiation history, compared to non-irradiated patients, the level of  $\beta$ 2-micro-globulin ( $p = 0.02$ ) and calcium ( $p = 0.04$ ) was significantly increased in. It was confirmed that the most informative characteristics in PCM patients are urea ( $F = 3.58$ ;  $p = 0.05$ ) and serum albumin ( $F = 4.00$ ;  $p = 0.05$ ). Significant correlation of the main parameters characterizing the renal function in PCM patients with the anemia and the level of calcium, which depends on the degree of osteolytic bone damage, was confirmed. Differences in clinical and hematological signs in PCM patients suffered after the Chornobyl accident and non-irradiated persons have been revealed and formed the basis for predicting the effectiveness of treatment that need further research in this area.

**Key words:** Plasma cell myeloma, kidney function, victims of the Chornobyl accident.

**Любарець Тетяна Федорівна**  
**tliubarets@yahoo.com**