

УДК 616-006.448

## ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ МАРКЕРЫ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Баратова М.А.<sup>2</sup>, Баратова Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НМУ "Евразийский центр онкогематологии, иммунологии и терапии" Санкт-Петербург, Россия. (195197, Санкт-Петербург, проспект Полустровский, д. 59 литер Ш), e-mail: baratova@list.ru

<sup>2</sup>АО «Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи» Астана, Казахстан. (010000, Астана, ул. Керей-Жанибек хандар д.3), e-mail: maksat-brt@list.ru

В статье представлены результаты исследований, позволяющие на раннем этапе заболевания множественной миеломы (ММ) выявить значимые диагностические признаки: (анемия), патологическое содержание плазматических клеток (от 14 %) в костномозговом пунктате, высокие концентрации креатинина, кальция, моноклонального парапротеина (от 20 % и выше) в сыворотке крови. Указанные признаки являются лабораторно-диагностическими маркерами при ММ у больных киргизской национальности и факторами высокого риска прогрессирования заболевания. Данные исследования проводятся впервые среди больных ММ жителей Киргизии. По результатам нашего исследования у больных ММ киргизской национальности в 58–62 % случаях выявляется IgA-миелома с хронической почечной недостаточностью. Такой вариант IgA-миеломы с легкими к-цепями имеет высокий риск прогрессирования. Больным, страдающим множественной миеломой, иммунохимическим вариантом IgA или Ig A-миеломой необходим своевременный подбор высокодозных программ химиотерапии и проведения ауто-трансплантации костного мозга или неродственной трансплантации костного мозга с целью максимальной эффективности лечения.

Ключевые слова: множественная миелома, анемия, парапротеин, плазматические клетки, больные киргизской национальности.

## PROGNOSTICS IMPORTANT MARKERS AT PATIENTS MULTIPLE MYELOMA

Baratova M.A.<sup>2</sup>, Baratova D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> NMU "Eurasian Center oncohematology, immunology and therapy", Saint Petersburg, Russia (195197, St. Petersburg, prospect Polyustrovsky59, literU), e-mail: baratova@list.ru

<sup>2</sup> AO "Republican Scientific Center of Emergency Medical Assistance" Astana, Kazakhstan. (010000, Astana, street-Kerey-Janibek handar, 3), e-mail: maksat-brt@list.ru

The article presents the results of research, allowing the disease at an early stage multiple myeloma (MM) to identify significant diagnostic features: (anemia), pathological content of plasma cells (14 %) in the bone marrow punctate, high concentrations of creatinine, calcium, monoclonal paraprotein (from 20 % and higher) in serum. These signs are laboratory-diagnostic markers in multiple myeloma patients kirghiz ethnic and high risk factors for disease progression. These studies are being conducted for the first time among patients with MM residents of Kirghizia. According to the results of our study in MM patients in kirghiz ethnic 58–62 % of the cases detected IgA myeloma with chronic renal failure.k-type has a high risk of progression. IgA-variant myeloma light chains of immunoglobulins are often. Patients suffering from multiple myeloma immunochemical one IgA myeloma or Ig A selection of high-needs timely programs of chemotherapy and autologous bone marrow transplantation or unrelated bone marrow transplantation with a view to maximize the effectiveness of treatment.

Keywords: multiple myeloma, anemia, monoclonal paraproteini, patients kirghiz nations.

### Введение

В настоящее время множественная миелома является серьезной проблемой в здравоохранении, как за рубежом, так и в нашей стране. Уровень заболеваемости этой патологией на отдельных территориях составляет около 10 %. Однако это не истинные

показатели, поскольку заболевание распознается на поздних сроках, так как отсутствуют критерии изменений в системе крови, которые являются маркерами злокачественного заболевания особенно на ранних этапах развития.

Авторами [6;8] показано, что наиболее достоверным показателем пролиферативной активности клеток является индекс метки плазматических клеток (ИМПК), который оценивается по количеству клеток в S-фазе клеточного цикла, после короткой инкубации *in vitro* с такими предшественниками, как 3Н-тимидин или 5-ромдиоксиуридин, а также числом Ki-67 положительных клеток, что индекс метки является наиболее ценным независимым прогностическим признаком при ММ.

Общеизвестно, что для определения выживаемости в прогнозе заболевания большое значение имеет исследование концентрации  $\beta$ 2-микроглобулина. Уровень этого показателя зависит от массы опухолевых миеломных клеток и от функции почек, который имеет важное значение в прогнозе заболевания ММ.

Некоторые исследователи доказали, что прогностическое влияние определяется в значительной степени близкой взаимосвязью с t(4; 14) и t(14;16), фактически 90 % случаев миеломы с t(4;14) или t(14;16) сопровождаются также делецией 13-ой хромосомы. Роль цитогенетических аномалий как факторов неблагоприятного прогноза ММ наиболее ярко проявлялась до эры новейших терапевтических препаратов. Данные о влиянии определенных генетических aberrаций могут быть противоречивы и зависят от режимов лечения [9].

Одним из проявлений биологической активности опухолевых плазматических клеток (ПК) является продукция моноклональных иммуноглобулинов. При ММ, как правило, обнаруживают типичный М-градиент и /или протеин Бенс-Джонса.

Следует отметить, что у больных ММ иммуноглобулином Ig A и Ig G моноклональные легкие цепи обнаруживаются в моче у 50–60 %, а у больных с иммуноглобулином Ig D-миеломой практически у всех. Крайне редко хроническая почечная недостаточность возникает у больных с отсутствием легких цепей в моче [2].

Очень важным в прогнозе заболевания является также определение уровня сывороточного иммуноглобулина Ig.

Цель работы: изучить особенности течения Ig A-миеломы и выявить значимые клинико-лабораторные показатели, влияющие на прогноз заболевания у больных ММ киргизской национальности.

### **Материалы и методы исследования**

Общая группа больных 108 человек (из них 36 первичных больных с ММ, 34 – больные русскоязычного населения Киргизии и 2-ое – больные киргизской национальности), обследованные в Санкт-Петербургском НИИЭМ имени Л. Пастера, Санкт-Петербургской клинической больнице Российской академии наук и Евразийском центре онкогематологии, иммунологии и терапии с 2004 по 2012 г. Больные разной стадией течения и возраста от 33 до 90 лет. Среди них женщин – 41, мужчин – 67, русскоязычного населения жителей Киргизии – 86, лиц киргизской национальности – 22 больных.

В качестве контрольной группы служили – 52 больных ММ жителей Киргизии [4].

Диагноз ММ устанавливали на основании стандартных критериев, включающих классическую триаду: плазмцитоз костного мозга не менее 10 %, костные повреждения различной степени – от остеопороза до остеолитизиса, моноклональный белок в крови и/или моче.

У каждого пациента учитывались клинические и лабораторные показатели, стадия заболевания, возраст, пол, Определялись общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, общий белок и его фракции определялись по общепринятому рефрактометрическому методу, выявление М-градиента осуществлялось на электроферограммах, концентрация креатинина по методу Яффе с использованием пикриновой кислоты и NaOH, уровень кальция определялся мурексидным методом с использованием реагента арсенажо-3, для исследования костного мозга стерильная пункция. Определены иммунологические варианты [1;3] продукции иммуноглобулинов типов тяжелых и легких цепей, типирование иммуноглобулинов выполнено методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа.

Типированы в лаборатории иммунологии КНИИК на иммуноглобулины Ig A, Ig M, Ig G, IgD, Ig E – всего 108 больных и легкие (k, λ) цепи определены в лаборатории гибридных технологий ЦНИИРРИ. Из них 22 больные киргизской национальности, при исследовании были выявлены редко встречающиеся формы иммуноглобулина типа Ig A k-цепи в I -ой стадии у 1-больного, во II -ой стадии у 6-х больных и в III –ей стадии у 3-х больных. Дополнительно 4 больных исследовали на иммуноглобулин Ig D и Ig E. При этом выявлено в I-ой стадии у 1-больного Ig D, во II стадии у 2-х больных Ig D и в III-ей стадии – у 1-го больного Ig E.

Из 86 больных ММ русскоязычного населения Киргизии выявлены иммуноглобулин Ig A k-цепями – в I-ой стадии у 1-ой больной, во II стадии – у 1-ой больной и в III стадии – у 3-х больных, Ig E – в I-ой стадии у 1-ой больной и Ig M – у 3-х больных в III стадии, несекретирующая миелома у 1-ой больной в I-ой стадии и у 1-ой больной в III-ей стадии.

Система стадирования ММ, предложенная [B.G.M.Durie. S.E.Salmon.,1975], по настоящее время является общепринятой [7], и дополненная система стадирования Durie-Salmon [5].

Таблица 1

Распределение больных множественной миеломой жителей Киргизии по стадиям течения и по полу [B.G.M. Durie.S.E.Salmon.,1975;2002].

общая группа больных n=108	множественная миелома у больных киргизской национальности			множественная миелома у больных русскоязычного населения Киргизии		
	женщин	по полу n=22	мужчин	женщин	по полу n=86	мужчин
I стадия	2	(4)	2	7	(21)	14
II стадия	3	(8)	5	12	(18)	6
III стадия	4	(10)	6	13	(47)	34

Результаты анализа частоты встречаемости больных ММ киргизской национальности показали, что в I-ой стадии и женщины и мужчины болеют с одинаковой частотой, а у больных русскоязычного населения Киргизии чаще выявляется ММ среди мужчин по сравнению с женщинами.

Во II-ой и в III-ей стадии множественная миелома чаще регистрируется у мужчин киргизской национальности по сравнению с женщинами.

Во II стадии у больных множественной миеломой русскоязычного населения чаще регистрируется у женщин, и в III стадии чаще выявляются среди мужчин по сравнению с женщинами (табл.1).

Больные ММ получали общепринятые программы химиотерапии. Лечебный плазмаферез проводили больным с хронической почечной недостаточностью.

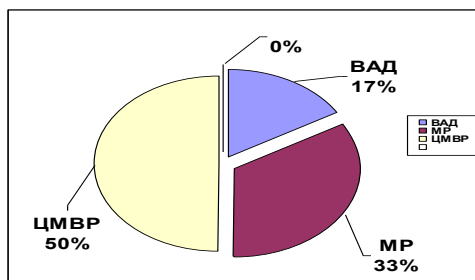


Рис.1А. Схемы химиотерапии больных ММ II стадии IgA киргизской национальности

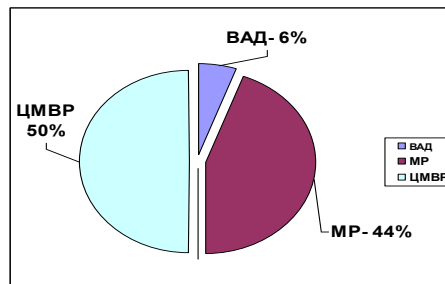


Рис.1Б. Схемы химиотерапии больных ММ II стадии р\я населения Киргизии

Как видно из рисунка 1А, больные ММ II стадии иммунохимическим вариантом Ig A

киргизской национальности получали программы химиотерапии в 50 % случаях ЦВМР-терапию, в 33 % МР и в 17 % случаях ВАД-терапию.

Больные ММ II стадии русскоязычного населения Киргизии, как видно из рисунка 1Б, получали программы химиотерапии: в 50 % случаях терапию-ЦВМР, в 44 % – МР и 6 % случаях ВАД-терапию.

При оценке результатов терапии больных ММ ориентировались на основные критерии эффективности лечения больных множественной миеломой, разработанные Национальным раковым институтом США, использование программы МОССА, предложенной Finnish Leukemia Group 1989 г.

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя анализ стандартных критериев.  $\chi^2$ -квадрат использовался для оценки достоверности различий по встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группой пациентов ММ. Определение величины "p", соответствующей найденному значению  $\chi^2$ -квадрат, производилось с учетом одной степени свободы. Все математические расчеты и общий статистический анализ полученных исследований проводили с помощью персонального компьютера с использованием пакета прикладных программ для Электронных Таблиц – "Microsoft - Excel<sup>М</sup> Версия 7,0 для Windows 95, для Windows-2010, Statistica-5.

### Результаты и обсуждения

При первичной обращаемости больных на момент постановки диагноза проведенные нами исследования показали, что наиболее чаще встречается Ig A-миелома (рис. 2), среди больных ММ киргизской национальности по сравнению с больными ММ русскоязычного населения Киргизии. Для поздней обращаемости характерна выраженная анемия (Hb от 89;85г/л и ниже) и с поражением преимущественно почечной системы (рис. 3).

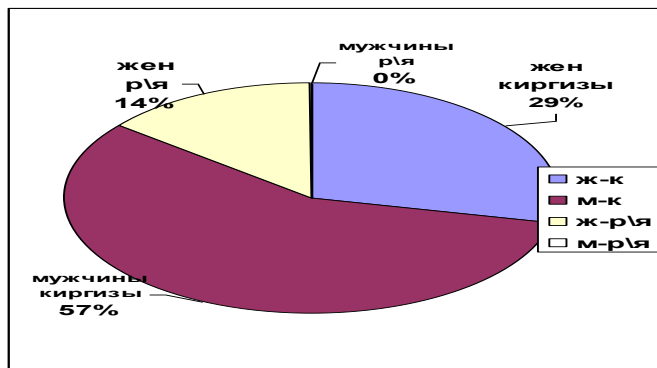


Рис. 2. Жители Киргизии, больные множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A-миеломы

Показано, что чаще встречаются у больных множественной миеломой киргизской национальности вариант миеломы Ig A среди мужчин – в 57 % случаях, женщин – в 29 %, а среди женщин русскоязычного населения Киргизии – в 14 % случаях, и среди мужчин русскоязычного населения при нашем наблюдении не встречались (рис. 2).

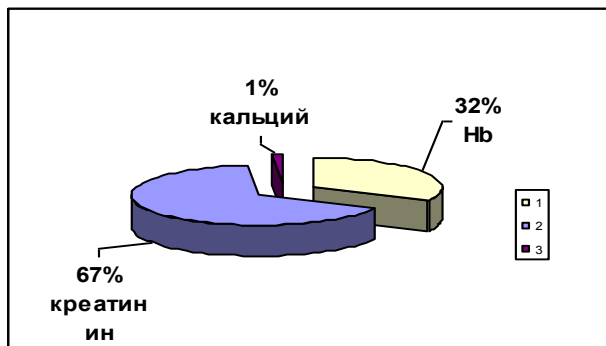
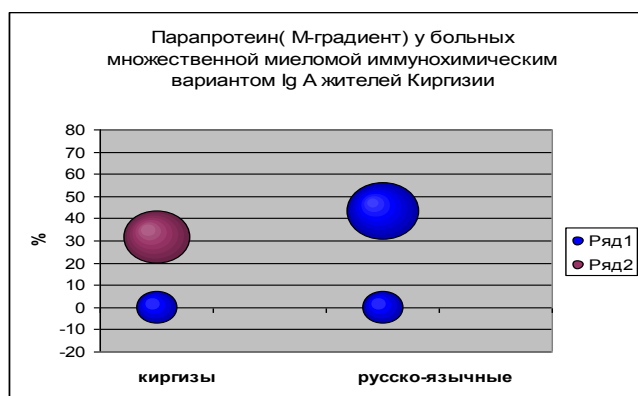


Рис. 3. Показатели гемоглобина, креатинина и кальция в сыворотке крови у больных множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности

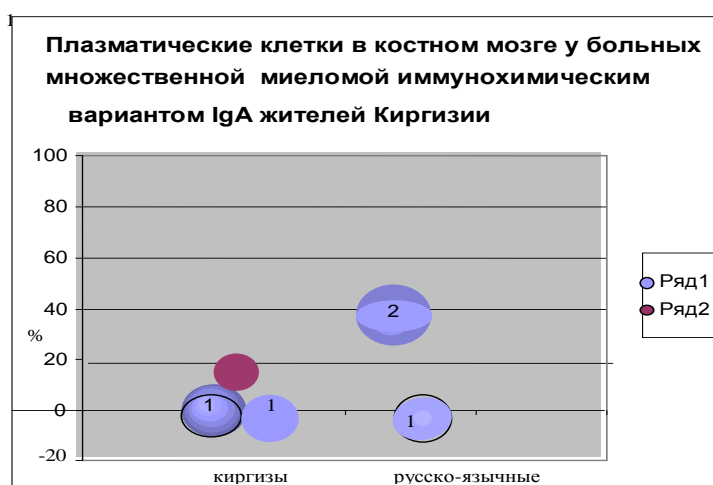
У больных множественной миеломой киргизской национальности II стадии иммунохимическим вариантом Ig A, результаты изображены на рисунке 3, где чаще выявляются в общем анализе крови низкое содержание уровня гемоглобина (анемия в 32 % случаях) (Нб-от 89 г/л), в сыворотке крови отмечаются высокие показатели креатинина ( в 67 % случаях) и кальция (1 %). Клинические проявления характеризовались с выраженным анемическим синдромом, оссалгическим синдромом, почечным синдромом с нарастанием хронической почечной недостаточности.



Примечание: ряд 1 – исходные; ряд 2 – показатели парапротеина.

Рис. 4. Моноклональный парапротеин у больных множественной миеломой жителей Киргизии

У больных ММ II стадии среди русскоязычного населения Киргизии выявляется чаще моноклональный парапротеин в сыворотке крови (от 32 % и выше), при котором течение болезни менее злокачественное. У больных множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности чаще моноклональный парапротеин выявляется (от 20 % и выше), и в динамике наблюдения, титры продукции секретиции склонны к нарастанию. При этом происходит пролиферация аномальных иммуноглобулинов и нередко избыток других компонентов крови, что ведет к синдрому повышенной вязкости крови, в связи с чем такие титры показателей необходимо считать маркером высокого риска прогрессирования течения заболевания ММ и существенно влияющими на его прогноз (рис. 4).



\*Примечание: ряд 1 – исходные данные, ряд 2 – показатели плазматических клеток в костном мозге.

Рис. 5. Плазматические клетки в костном мозге у больных множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A жителей Киргизии

У первично-диагностированных больных множественной миеломой II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности чаще плазматические клетки выявляются в костномозговом пунктате (от >14 % и выше) (рис. 5). Несмотря на такой показатель, имеется тенденция склонности к быстрому росту плазматических клеток в костном мозге и распространённости опухолевого процесса, приводящие к прогрессированию заболевания. В динамике наблюдения с неблагоприятным прогнозом, больные с низкой выживаемостью чаще погибали от осложнения основного заболевания и присоединения инфекций.

В группе сравнения, по нашим наблюдениям, у больных множественной миеломой II стадии русскоязычного населения Киргизии выявляются плазматические клетки в

костномозговом пунктате (от  $>30\%$  и выше), и клиническое течение протекало менее злокачественно. При своевременном проведении программ химиотерапии часть больных, у которых не было сопутствующей патологии, получали ответ на терапию – полную клинико-гематологическую ремиссию, и соответственно показатели выживаемости были несколько выше.

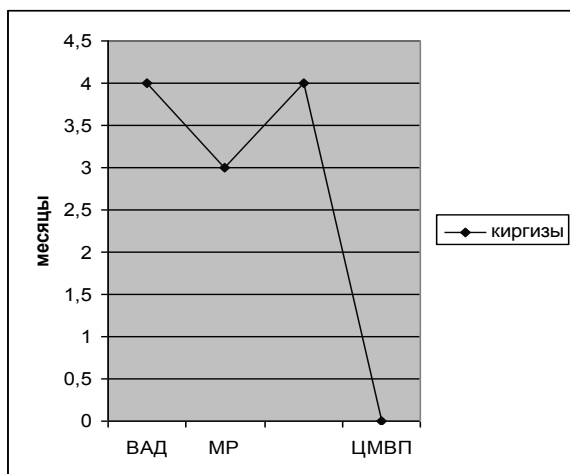


Рисунок 6А. Больные ММ киргизы, ответ на химиотерапию

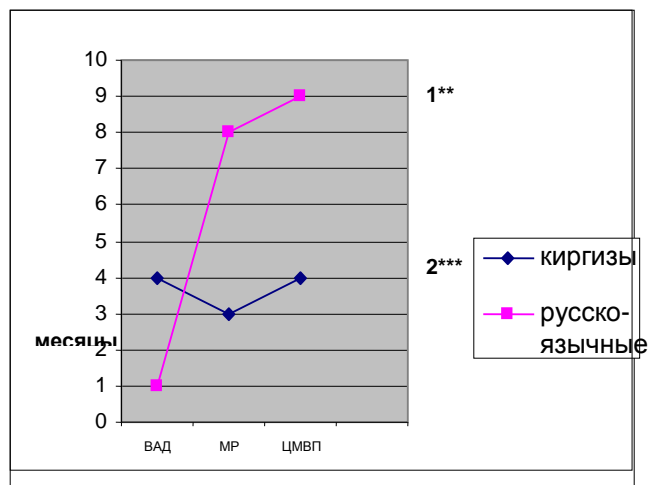


Рисунок 6Б. Больные ММ, ответ на химиотерапию  
Примечание 1\*\* – р/я, 2\*\*\* – киргизы.

Как видно из рисунка 6А, больные ММ II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности на ВАД и ЦМВР-терапию давали 4-х месячную полную клинико-гематологическую ремиссию, на терапию МР давали частичный ответ, что существенно влияет на прогноз заболевания и выживаемость больных.

Больные ММ II стадии русскоязычного населения Киргизии на терапию МР давали полную клинико-гематологическую ремиссию на 8 месяцев, а ЦМВР-терапию – на 9 месяцев, на ВАД-терапию давали частичный ответ (рис. 6Б).

По оценкам результатов терапии у больных ММ II стадии иммунохимическим вариантом Ig A киргизской национальности, чаще ответ на лечение давали на ВАД и ЦМВР - терапию и следует отметить, что эффективность от проведенной терапии зависит от индивидуального подбора терапии

### Заключение

Таким образом, необходимо уделить внимание выявлению критериев, которых можно рассматривать в качестве маркеров высокого риска прогрессирования: содержание достоверных лабораторно-диагностических показателей ММ плазматических клеток в костномозговом пунктате (от  $>14\%$ ) и моноклонального парапротеина в сыворотке крови (от  $20\%$  и выше), которые отмечались в динамике наблюдения у больных множественной миеломой



иммунохимическим вариантом Ig Ак-цепями киргизской национальности с неблагоприятным прогнозом.

Следует отметить, что у больных ММ киргизской национальности обнаруживаются в 58–62 % случаях Ig А-миелома и при первичной обращаемости наблюдается анемия с дисфункцией почек.

У больных киргизской национальности, страдающих ММ чаще при Ig А-миеломе, которые позволяют объективно оценить тяжесть состояния и прогнозировать исход заболевания по содержанию плазматических клеток в костномозговом пунктате (от 14 % и выше), моноклонального парапротеина (от >20 % и выше), концентрации уровня креатинина, кальция в сыворотке крови и уровню гемоглобина (ниже 89 г/л).

С учетом клинико-гематологических характеристик и осложнений необходим своевременный выбор программ терапии.

Современный подход в лечении заболевания ММ состоит в оценке в зависимости от стадии течения, иммунохимического варианта, раннего использования программ химиотерапии и планирования проведения ауто-ТКМ или ТКСК, а при наличии HLA-идентичного донора – аллогенная ТКСК.

### Список литературы

1. Андреева Н.Е., Варламова Е.Ю., Тумаков В.А. и др. Болезнь тяжелых цепей гамма с множественными подкожными опухолями. Описание, наблюдение и обзор литературы // Проблемы гематологии. – 1995. – № 1. – С.15-20.
2. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Болезнь тяжелых цепей // Клиническая онкогематология [под редакцией М.А. Волковой]. – М., 2001. – С. 463-466.
3. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы. – М., 2001. – С.67.
4. Баратова Д.А. Сравнительная характеристика распределения HLA-аллелей I и II классов у больных множественной миеломой и здоровых лиц киргизской национальности и жителей Северо-западного региона Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С.-Петербург, 2000. – 10-11 с.
5. Baur A, Stabler A, Nagel D et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for the clinical staging system of Durie and Salmon? Cancer 2002; 95:1334–1345.
6. Boccadoro M., Gavorotti P., Fossati G. et al. Low plasma cells 3H thimidini incorporation in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), smoldering myeloma and remission

phase myeloma: a reliable indication of patients not requiring therapy // Br. J. Haematol. 1984. Vol.1. № 58. P. 689.

7. Durie B. G. M., 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; 36: 854-842.

8. Greipp P. R., Witzing T. Biology and treatment of myeloma // Curr. Opin. Oncol. 1996. Vol.1. № 8. P.27.

9. Rajkumar S.V. Multiple myeloma. 2011 update of diagnosis, risk-stratification, and management, Am Hematol 2011; 86: 57-65.

**Рецензенты:**

Ценёва Г.Я., д.м.н., профессор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург.

Краева Л.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург.