

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РЕДКИХ ФОРМ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ВЛИЯНИЕ ИХ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Баратова Д.А.¹, Баратова М.А.², Джапаркулова А.Д.³, Нурлыханов Е.Б.⁴

¹НМУ "Евразийский центр онкогематологии, иммунологии и терапии", Санкт-Петербург, Россия, (195197, Санкт-Петербург, проспект Полюстровский, д. 59 литер Щ), e-mail: baratova@list.ru

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

³ГУ «Национальный Госпиталь при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики», Бишкек, Кыргызская Республика (720040, Бишкек, улица Тоголок Молдо, 1), e-mail: dzhaparkulova@list.ru

⁴ГУ «Областная клиническая больница», Шымкент, Казахстан (160011, Шымкент, улица Майлы-Кожя, д. 4), e-mail: tavshan7@mail.ru

В статье представлены результаты исследований редких форм иммуноглобулинов, частота их встречаемости и наиболее распространенные редкие формы иммунохимического варианта Ig A–миеломы, биклональной Ig E, Ig A -миеломы, Ig D-миеломы у больных множественной миеломой жителей Киргизии, которые оказывают существенное влияние на выживаемость больных. Данные исследования проводятся впервые в сравнительном анализе по частоте встречаемости иммунохимического варианта среди киргизской популяции и русскоязычного населения Киргизии. По результатам нашего исследования, посвященного оценке влияния класса иммуноглобулинов на исход заболевания множественной миеломы, выживаемость больных с Ig A-миеломой, Ig D-миеломой и Ig E, IgA-биклональной миеломой гораздо ниже по сравнению с больными страдающими Ig G –миеломой. У больных MM киргизской национальности регистрируются формы иммунохимического варианта IgA-миеломы в 65 % случаях, Ig D-миелома 1,5 % случаев и биклональная IgE, IgA-миелома в 0,5 % случаях, а также при первичной обращаемости выявляется хроническая почечная недостаточность и IgG-миелома регистрируется в 33 % случаев. По результатам анализов клинико-лабораторных показателей и хронической почечной недостаточности при IgA, Ig D, биклональной IgA, Ig E-миеломе по сравнению с IgG-миеломой течение заболевания более злокачественное. При этом необходимо своевременный подбор и выбор программы химиотерапии.

Ключевые слова: множественная миелома, выживаемость, иммуноглобулины, почечная недостаточность.

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF A RARE FORM OF IMMUNOCHEMICAL OPTIONS IMMUNOGLOBULIN IN PATIENTS WITH MULTIPLE MUELOMA AND THEIR INFLUENCE ON SURVIVAL

Baratova D.A.¹, Baratova M.A.², Dzhaparkulova A. D.³, Nurlyhanov E.B.⁴

¹Eurasian Center oncohematology, immunology and therapy, Saint Petersburg, Russia (195197, St. Petersburg, prospect Polyustrovsky, 59, liter U), e-mail: baratova@list.ru

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

³National Hospital under the Ministry of Health of the Kirghiz Republic, Bishkek, Kirghiz Republic (720040, Bishkek, street Togolok Moldo, 1), e-mail: dzhaparkulova@list.ru

⁴Regional Clinical Hospital, Shymkent, Kazakhstan, (160011, Shymkent, street Maily -Kojo, 4), e-mail: tavshan7@mail.ru

The article presents the results of studies of rare forms of immunoglobulins, their frequency of occurrence of the most common and rare forms of immunochemical variant Ig A- myeloma, Ig E, IgA-myeloma, Ig D-myeloma patients with multiple myeloma residents of Kirghizia, which have a significant impact on patient survival. These studies are being conducted for the first time in the comparative analysis in the frequency of immunochemical version of kirghiz population and the Russian-speaking population of Kirghizia. According to the results of our study on assessing the impact of immunoglobulin class on outcome of multiple myeloma, the survival rate of patients with Ig A- myeloma, Ig D-myeloma and myeloma IgE, IgA is much lower compared with patients suffering from Ig G-myeloma. MM patients kirghiz nationality recorded in the form of immunochemical embodiment 65 % Ig A–myeloma cases, Ig D-myeloma in 1,5 % cases, IgE myeloma 0,5 % cases, and when detected early uptake of

primary chronic kidney disease and myeloma Ig G-recorded in 33 % cases. Based on test results of clinical and laboratory parameters and chronic renal failure in IgA , Ig D, Ig E-myeloma compared with IgG-myeloma for more malignant disease. This requires a timely selection of therapy and chemotherapy program selection.

Keywords: multiple myeloma, survival, immunoglobulins, renal failure.

Множественная миелома (ММ) – β -клеточное лимфопролиферативное заболевание системы крови, основным морфологическим субстратом которого являются клональные плазматические клетки, продуцирующие моноклональные иммуноглобулины (IgA, Ig M, Ig G, Ig D, Ig E) и легкие ($k\lambda$) цепи.

Общеизвестно, что множественная миелома возникает в результате злокачественной пролиферации плазматических клеток, для неё характерна экспансия клона злокачественных плазматических клеток в костном мозге, которая приводит к разнообразным клиническим проявлениям, основными жалобами больных в 80 % являются боли в костях.

У 40 % больных ведущим клиническим признаком выступает поражение почек и нарушение функции почек, которое является опасным осложнением при множественной миеломе [3].

Обнаруженные у больных ММ методом FISH модели цитогенетического риска с делециями 13q и гиподиплоидией по данным метафазного анализа или t(4;14), t(14;16), делецией 17p, входят в группу высокого риска с низкой медианой общей выживаемости [8].

Однако влияние генетической структуры опухоли лучше интерпретировать в зависимости от стадии заболевания.

Класс и тип секретируемых миеломными клетками иммуноглобулинов [1] определяет иммунохимический вариант множественной миеломы. Частота различных классов и типов коррелирует с соотношением классов и типов нормальных иммуноглобулинов у здоровых лиц.

Работа [4], посвященная оценке влияния класса иммуноглобулинов на прогноз ММ, позволила установить, что выживаемость больных с Ig A-миеломой гораздо ниже, по сравнению с больными Ig G-миеломой. При Ig G-миеломе продолжительность жизни больных можно прогнозировать, исходя из содержания креатинина и кальция в сыворотке крови, а также процентного содержания плазматических клеток в костномозговом пунктате.

Для диагностики миеломы, определения стадии, варианта болезни и выбора программы лечения необходимо тщательное обследование больного [7].

Вместе тем существуют редкие формы болезни, при которых миеломные клетки не секретируют моноклональный аномальный протеин, и для больных множественной миеломой очень важным является определение уровня сывороточного иммуноглобулина(Ig).

Для установления иммунохимического варианта заболевания производится исследование крови на содержание из наиболее часто встречаемых иммуноглобулинов Ig A, M, G, а при необходимости кровь исследуется на Ig D, Ig E.

Целью нашего исследования является определение частоты выявляемости редких форм иммунохимических вариантов иммуноглобулинов у больных с множественной миеломой киргизской национальности и влияние их на выживаемость.

Материалы и методы

Общую группу больных составили 108 человек, из них 36 первичных больных с множественной миеломой (2-ое больных киргизской национальности и 34 больных русскоязычного населения Киргизии) с 2004 по 2012 г. обследованные в Санкт-Петербургском НИИЭМ имени Л. Пастера, Санкт-Петербургской клинической больнице Российской академии наук, Национальном госпитале при МЗ Киргизской Республики и Евразийском центре онкогематологии, иммунологии и терапии. Больные ММ находились на разных стадиях течения заболевания. Среди них женщин – 41, мужчин – 67, больных киргизской национальности составили – 22, русскоязычных жителей Киргизии – 86, в возрасте от 33 до 90 лет.

В качестве группы контроля служили 52 больных множественной миеломой жителей Киргизии [2].

Диагноз ММ устанавливали на основании стандартных критериев, включающих классическую триаду: плазмцитоз костного мозга не менее 10 %, костные повреждения различной степени – от остеопороза до остеолитического, наличие моноклонального белка в крови и/или моче. У каждого пациента учитывалось клиническое состояние, лабораторные показатели, иммунологические варианты продукции иммуноглобулинов. Концентрацию креатинина определяли по методу Яффе с использованием пикриновой кислоты и NaOH. Уровень кальция определяли мурексидным методом с использованием реагента арсенажо-3. В лаборатории иммунологии КНИИК типированы на иммуноглобулины Ig A, Ig M, Ig G, Ig D, Ig E – 108 больных, из них 22 больные киргизской национальности и 29 больных ММ русскоязычного населения Киргизии типированы в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ (г. Санкт-Петербург). Выявлены повышенные уровни редко встречающихся форм иммунохимического варианта иммуноглобулинов Ig A – у 10 больных, Ig D – у 3х больных, продуцируется одновременно два моноклональных белка IgA, Ig E – у 1 больного и у остальных 8 больных ММ киргизской национальности выявлены высокие титры Ig G.

У больных ММ русскоязычного населения Киргизии выявлены редко встречающиеся формы иммунохимического варианта Ig A – у 5-х больных, высокие титры Ig E – у 1-ой

большой и Ig M – у 3-х больных, несекретирующая миелома у 2-х больных, и у остальных 75 больных выявлены высокие титры Ig G.

Типированные 108 больных ММ на иммуноглобулины результаты данных описаны в лаборатории иммунологии КНИИК, из них у 51 больных результаты описаны в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ ФАЗР.

Типирование иммуноглобулинов

Выполнено методом прямого твердофазного иммуоферментного анализа. Парпротеины были иммобилизованы на твердой фазе из сывороток, разведенных 1:10⁵ и 1:10⁶ на 0,1 м карбонат-бикарбонатном буфере рН-9,5. Изотипы тяжелых цепей и типы легких цепей миеломных иммуноглобулинов определяли при помощи конъюгатов моноклональных антител (МКАТ) с пероксидазой хрена.

По общепризнанной классификации для последующей оценки их прогностической значимости произведена система стадирования больных ММ по [B.G.M.Durie.S.E.Salmon.,1975; 2002] [5;6].

Таблица 1

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

Стадии	множественная миелома у больных киргизской национальности	множественная миелома у больных русскоязычного населения Киргизии
стадия I	4	21
стадия II	8	18
стадия III	10	47

По результатам нашего проведенного исследования, при распределении больных ММ жителей Киргизии по стадиям течения заболевания, как видно из представленной таблицы 1, множественная миелома в I-ой, и во II и III стадии, чаще регистрируется у больных ММ среди русскоязычного населения Киргизии по сравнению с больными киргизской национальности.

В III-ей стадии выявляемость больных с множественной миеломой высокая из-за поздней обращаемости больных по сравнению с I-ой и II-ой стадией течения заболевания.

Больные в зависимости от клинического состояния и сопутствующей патологии получали программы химиотерапии: 1-ая группа получала МР- Мелфалан 9-12 мг/м² в/в(1–4дн.), Преднизолон 1,0 мг/кг внутрь,1–4 дн. (интервал 4 недели).

2-ая группа больных получала терапию ЦВМП -Циклофосфан 5 мг/кг(1–10 дн.), Винкристин 1,5 мг в/в (1 и 8 дн), Мелфалан 0,15 мг/кг(1 и 5 дн.), Преднизолон 0,8мг/кг(1–10 дн.), (4–8 недель).

3-ая группа больных получала ВАД-терапию Винкристин 0,4 мг в/в (1 и 4 дн.), Адриамицин 9 мг/м² в/в (1 и 4 дн.) Дексаметазон 40 мг внутрь 1–4,9–12,17–20 дн. (интервал 3 недели).
Лечебный плазмаферез получали больные с хронической почечной недостаточностью.

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

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя анализ стандартных критериев. χ^2 -квадрат, использовался для оценки достоверности различий по встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группой пациентов ММ. Определение величины "р", соответствующей найденному значению. χ^2 -квадрат, проводили с помощью компьютерной программы 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^М Версия 7,0 для Windows 95, для Windows-2010, Statistica-5.

Результаты и их обсуждение

Анализ проводимых нами исследований среди больных ММ киргизской национальности и больных ММ русскоязычного населения Киргизии показал, что классы иммунохимического варианта Ig A, Ig D, биклональной опухоли IgA, Ig E, чаще встречаются среди больных множественной миеломой киргизской национальности и преимущественно с высоким риском прогрессирования заболевания по сравнению с больными ММ русскоязычного населения Киргизии.

Таблица 2

Частота встречаемости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов у больных множественной миеломой жителей Киргизии

иммунохимические варианты исследуемой группы больных n=108	больные множественной миеломой русскоязычного населения Киргизии n= 86	больные множественной миеломой киргизской национальности n=22
Ig A	25 %	65 % *

Ig M	3 %	0 %
Ig G	69 %	33 %
Ig E	0,5 %	0 %
Ig D	0 %	1,5 % *
несекретирующая миелома	2,5 %	0 %
биклональная опухоль (IgE,Ig A)	0 %	0,5 %

Примечание: * $p < 0,05$.

При сравнительном анализе частоты встречаемости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов среди больных множественной миеломой киргизской национальности и больных множественной миеломой русскоязычного населения Киргизии установлено, что чаще выявляются редкие формы иммунохимического варианта Ig A-миеломы (в 65 % случаев), Ig D-миеломы (в 1,5 % случаев), биклональной опухоли Ig E, Ig A--миеломы (в 0,5 %) и Ig G – миеломы в 33 % случаев и вариант Ig M-миеломы не выявлялся среди больных множественной миеломой киргизской национальности. В отличие у больных ММ русскоязычного населения Киргизии IgA-миелома встречается в 25 % случаев, Ig E-миелома в 0,5 %, IgD-миелома 0 %, несекретирующая миелома в 2,5 %, Ig G-миелома в 69 % случаев и практически Ig M-миелома в 3 % случаев встречается у больных ММ русскоязычного населения (табл. 2).

У больных ММ с высокими титрами иммунохимического варианта Ig A, Ig D, при выявлении одновременно продукции двух моноклонального белка IgA, IgE в динамике наблюдения течение болезни более злокачественное и клинические проявления характеризовались с выраженным анемическим, оссалгическим синдромами, спонтанными переломами плоских костей, присоединением инфекционных осложнений, нарастанием количества плазматических клеток в костном мозге, хронической почечной недостаточности, где больные нуждались о необходимости своевременного подбора и проведения программ химиотерапии.

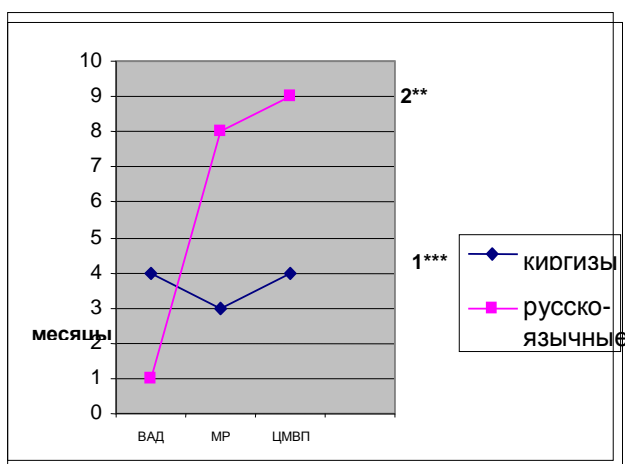


Рис. 1. Схемы полихимиотерапии больных множественной миеломой со II-ой стадией течения с редкими формами иммунохимического варианта Ig жителей Киргизии

Как видно из представленного рисунка 1, больные ММ со II-ой стадией течения заболевания иммунохимическими вариантами Ig A, Ig D, биклональной опухоли Ig E, Ig A киргизской национальности с хронической почечной недостаточностью с II А-Б-III степени, чаще на ВАД и ЦМВП-терапию давали 4-х месячную полную клинко-гематологическую ремиссию, на терапию-МР получали частичный ответ.

В то же время больные ММ со II-ой стадией течения среди русскоязычного населения Киргизии, у которых в анализах нет проявления хронической почечной недостаточности, получали на терапию – МР-полную клинко-гематологическую ремиссию на 8 месяцев, на ЦМВП – терапию ремиссию на 9 месяцев, а на ВАД – терапию с хронической почечной недостаточностью I–II степени давали частичный ответ.

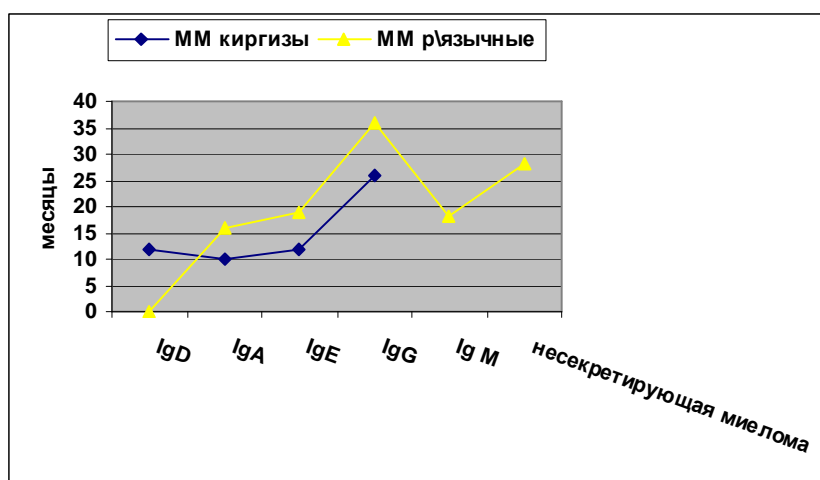


Рис. 2. Медиана общей выживаемости больных ММ жителей Киргизии

При своевременной постановке диагноза и начатого лечения, среди больных ММ киргизской национальности с редкими формами иммунохимического варианта Ig A-миеломы Me выживаемости составила 10 месяцев, Ig D-миеломе Me выживаемости достигала среднем 12–13 месяцев, при биклональной Ig E, Ig A-миеломе до 11–12 месяцев, у больных Ig G-миеломой Me выживаемости достигала 25-27 месяцев. В сравнении у больных ММ русскоязычного населения Киргизии с Ig A-миеломой Me общей выживаемости больных несколько выше составила в среднем до 15-16 месяцев, Ig E-миеломой 18–19 месяцев, Ig M-миеломой 19 месяцев, среди больных с несекретирующей миеломой 28–29 месяцев и Ig G-миеломой Me общей выживаемости достигала 37–38 месяцев.(рис.2).

Установлено, что у больных ММ с редкими формами иммунохимического варианта иммуноглобулинов, сочетающихся с хронической почечной недостаточностью, чаще с низкой выживаемостью по сравнению с часто встречаемой Ig G-миеломой.

Заключение

Приведённые нами наблюдения показали, что эффективность лечения зависит от своевременной диагностики и начатого лечения, которые оказывают существенное влияние на общую выживаемость.

У больных множественной миеломой киргизской национальности при первичной постановке диагноза чаще регистрируются редкие формы иммунохимического варианта иммуноглобулинов с повышенными титрами Ig A, Ig D, биклональной опухоли Ig E, Ig A и ранняя хроническая почечная недостаточность II A и B-III степени.

Показано, что у больных ММ киргизской национальности при первичной обращаемости обнаруживаются в 65 % случаях Ig A-миелома, биклональная IgA, IgE-миелома в 0,5 % и Ig D-миелома в 1,5 % случаев с хронической почечной недостаточностью. При таких вариантах ММ необходим особый подход в лечении.

Своевременный подход в лечении зависит от стандартных диагностических критериев ММ, стадии течения заболевания, формы иммунохимического варианта, осложнений. Больным необходимо раннее использование программ химиотерапии и планирование применения аутотрансплантации стволовых клеток периферической крови.

Список литературы

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы. – М.: 1998. – С. 28–60.

2. 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.— 7 с.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. В 3 т. – 3-е изд., перераб и доп. – М., 2003. – Т.3. – С. 66-120.
4. Сидорович Т.И. Факторы прогноза и дополнения к классификации множественной миеломы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 49 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; 95:1334–1335.
6. 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.
7. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111: 2962–2972.
8. 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 имени Пастера, г. Санкт-Петербург.