

## СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТИПОВ ТЯЖЕЛЫХ И СОДЕРЖАНИЕ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ (k, λ) ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И СРЕДИ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Баратова Д.А.<sup>1,2</sup>, Баратова М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НМУ «Евразийский центр онкогематологии, иммунологии и терапии», Санкт-Петербург, e-mail: baratova@list.ru;

<sup>2</sup>МОО «Национальный Регистр гемопоэтических стволовых клеток Киргизии», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup>АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана, e-mail maksat-7brt@list.ru

В статье представлены результаты исследований типов иммуноглобулинов по частоте выявляемости среди больных множественной миеломой киргизской национальности тип IgA в 44% случаев, IgD в 12% случаев, IgE в 4% случаев, биклональная опухоль (IgA, IgE) в 4% случаев, IgM в 0% случаев, несекретирующая миелома в 0% случаев и тип IgG в 36% случаев, а также обнаруживаются типы IgG1λ-цепи в 32% случаев, IgG2k-цепи в 26% случаев, IgG1k-цепи в 38% случаев, IgG2λ-цепи в 29% случаев, IgAk-цепи в 68% случаев, IgAλ-цепи в 0% случаев, IgEk-цепи в 50% случаев, IgM в 0% случаев, IgDλ-цепи в 100% случаев и биклональная опухоль (IgAk, IgEk) в 100% случаев по сравнению с больными множественной миеломой русскоязычного населения жителей Киргизии. Подробно изложены клинико-лабораторные показатели встречаемости среди больных киргизской национальности редких форм иммуноглобулинов типа IgA-миеломы, IgE, IgD и биклональной опухоли (IgA, IgE), где течение заболевания более злокачественное, что диктует необходимость своевременного подхода к выбору терапии. Выявляются повышенные содержания свободных легких (k, λ) цепей иммуноглобулинов типа IgAk-цепи в 5% случаев, IgGk-цепи в 20% случаев, IgGλ-цепи в 15% случаев и IgAλ-цепи практически в 100% случаев среди киргизской популяции у здоровых добровольных доноров костного мозга по сравнению с больными множественной миеломой киргизской национальности. При планировании близкородственной, неродственной трансплантации костного мозга следует учесть и исследовать по показаниям потенциальных доноров костного мозга на содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов с профилактической целью.

Ключевые слова: множественная миелома, иммуноглобулины, доноры.

## COMPARISON OF FREQUENCY OF PREVALENCE OF TYPES OF HEAVY AND CONTAINMENT OF FREE LUNG (k, λ) CHAINS OF IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AND AMONG THE DONORS OF HEMOPOETIC STEM CELLS

Baratova D.A.<sup>1,2</sup>, Baratova M.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>NMU "Eurasian Center oncohematology, immunology and therapy", Saint Petersburg, e-mail: baratova@list.ru;

<sup>2</sup>"National Register of hematopoietic stem cells Kirghizia" Saint Petersburg;

<sup>3</sup>AO "National scientific center oncology and transplantology" Astana, e-mail: maksat-7brt@list.ru

The article presents the results of studies elicitation of the immunoglobulins among patients with multiple myeloma of kirghiz nationality type of IgA in 44% of cases, IgD in 12% of cases, IgE in 4% of cases, biclonal tumor (IgA, IgE) in 4% of cases, IgM in 0% of cases, non-secretory myeloma in 0% of cases and the frequently occurring form types of IgG in 36% of cases and also detection in the form of the type IgG1λ-chain in 32% of cases, IgG2k-chain in 26% of cases, IgG1k-chain in 38% of cases, IgG2λ-chain in 29% of cases, IgAk-chain in 68% of cases, IgAλ-chain in 0% of cases, IgEk-chains in 50% of cases, IgM in 0% of cases, IgDλ-chains in 100% of cases and biclonal tumor (IgAk, IgEk) in 100% of cases compared with patients with multiple myeloma of the Russian-speaking population inhabitants of Kirghizia. In detail described clinical and laboratory parameters and elicitation of rare forms of immunoglobulins type IgA-myeloma, IgE, IgD and biclonal tumor (IgA, IgE) among patients of the kirghiz nationality, where the flow of the disease is more malignant, which dictates the need for a timely approach to the choice of therapy. Elicitation, also the increased the content of free easy (k, λ) chains of immunoglobulin's type IgAk-chain in 5% of cases, the Ig Gk-chain in 20% of cases, the IgGλ-chain in 15% of cases and the IgAλ-chain in practically 100% of cases among the kirghiz population in healthy voluntary bone marrow donors on compared with patients multiple myeloma of kirghiz nationality. When planning closely related, unrelated bone marrow transplantation, it should take account and research on according to the indications of potential bone marrow donors on content of free light chains of immunoglobulin's

**with a prophylactic purpose.**

Keywords: multiple myeloma; immunoglobulin's; donors.

---

Множественная миелома (ММ) - клонально-злокачественное В-лимфопротеративное заболевание системы крови, возникающее на уровне клеток зародышевого центра лимфоузлов, основным морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки в той или иной степени зрелости и способные продуцировать гомогенные моноклональные иммуноглобулины и свободные легкие ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) цепи.

На сегодняшний день уровень заболеваемости множественной миеломой среди злокачественных опухолей, по данным отечественной и зарубежной литературы, составляет около 1%. Эта опухоль встречается преимущественно у пожилых людей, средний возраст которых составляет 68-70 лет, однако в последние годы наблюдается тенденция к омоложению заболевания.

Заболеваемость в Европе составляет 6 на 100 000 населения в год [6].

В общей структуре заболеваемости злокачественных новообразований населения России, лимфатических и кроветворных систем составляет 4,7%, выявляемость среди женщин 4,5% и среди мужчин 5,0% [4].

По данным авторов [3], встречаемость заболевания множественной миеломой - 3-4 случая на 10 000 населения в год, и женщины и мужчины болеют с одинаковой частотой.

В такой многонациональной стране, как Киргизия, заболеваемость на 6 019 000 чел. населения - 4-5 больных в год, а встречаемость заболеваемости множественной миеломой среди киргизской национальности в среднем 1-2 больных в год, около 0,00001%.

Одним из наиболее частых проявлений биологической активности опухолевых плазматических клеток является продукция моноклональных иммуноглобулинов. При заболевании ММ для установления иммунохимического варианта необходимо исследование в сыворотке крови на содержание типов IgA, IgM, IgG, а при необходимости – IgD и IgE.

Авторы в работе [2] в результатах исследований показывают, что при множественной миеломе иммунохимическим вариантом IgAk-цепи с хронической почечной недостаточностью II и III степени и анемией отмечается низкая выживаемость пациентов.

Следует отметить, что работ, направленных на изучение исследований по показаниям или с профилактической целью на типы тяжелых и содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов у больных множественной миеломой и доноров костного мозга среди разных этнических народов и национальностей нам не встретилось.

**Цель нашего исследования:** выявить частоту встречаемости и распространенности

иммуноглобулинов типов тяжелых и содержание свободных легких ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) цепей у больных с множественной миеломой и среди потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток киргизской национальности.

### **Материалы и методы исследования**

В группу исследования вошли из Национального регистра гемопоэтических стволовых клеток Киргизии - 86 добровольных доноров киргизской национальности, типированные с 2004 по июнь 2017 г. на типы тяжелых и содержание свободных легких ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) цепей иммуноглобулинов. Всего 27 женщин и 59 мужчин в возрасте от 18 до 50 лет, временно проживающие в г. Санкт-Петербург, Россия. Типированы анализы (сыворотки крови) - 86 добровольных доноров гемопоэтических стволовых клеток киргизской национальности на IgA, IgG, IgM, IgD, IgE, из них 8 доноров исследованы в лаборатории «ИнтерМед» и 78 доноров - в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ ФАЗР (Санкт-Петербург, Россия).

Включены материалы ранее исследованных больных множественной миеломой [1], и с 2004 по 2016 г. исследованы 43 первичных больных множественной миеломой, из них (4 пациента киргизской национальности и 36 больных русскоязычного населения жителей Киргизии) в Санкт-Петербургском НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербургской клинической больнице РАН, Евразийском центре онкогематологии, иммунологии и терапии. И общую группу составили 115 больных с разной стадией течения заболевания, из них 24 киргизской национальности и 91 больной русскоязычного населения жителей Киргизии. Всего 43 женщины и 72 мужчины, все граждане Кыргызской Республики, возраст больных варьировал от 33 до 90 лет.

Диагноз «множественная миелома» мы ставили на основании стандартных критериев, включающих классическую триаду: плазматические клетки в костном мозге не менее 10%, костные повреждения разной степени, от остеопороза до остеолитизиса, моноклональный белок в крови и/или моче. У каждого пациента учитывались клинические и лабораторные показатели, иммунологические варианты продукции иммуноглобулинов типов тяжелых и легких цепей. Больные распределены по стадиям течения по общепризнанной в настоящее время системе стадирования ММ, предложенной Durie B.G.M., Salmon S.E. [5].

В лаборатории иммунологии Национального центра кардиологии и терапии г. Бишкек проведены исследования (сывороток крови) 115 больным на IgA, IgM, IgG и по показаниям на IgD, IgE. Из них 51 больной множественной миеломой из отделения гематологии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики с 1995 по ноябрь 1999 г. типирован (сыворотки крови) на иммуноглобулины IgA, IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgD, IgE и легкие  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепи в лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ ФАЗР

(Санкт-Петербург, Россия). Анализы (сыворотки крови) больных множественной миеломой доставлялись в лабораторию гибридной технологии г. Санкт-Петербург авиадоставкой в мини-холодильных контейнерах при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Статистическая обработка полученных результатов включала анализ стандартных критериев. Для оценки достоверности различий по встречаемости определенных признаков между контрольной группой и группой пациентов ММ и доноров использовали  $\chi^2$ . Определение величины  $p$ , соответствующей найденному значению  $\chi^2$ , велось на компьютерной программе с учетом одной степени свободы. Все математические расчеты и общий статистический анализ полученных результатов проводили с помощью персонального компьютера, используя пакет прикладных программ для электронных таблиц Microsoft ExcelM, версия 7 для Windows-2010, Statistica-6.

### **Определение иммуноглобулинов тяжелых и содержание свободных легких цепей в сыворотке крови**

Типирование иммуноглобулинов выполнено методом прямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Парпротеины были иммобилизованы на твердой фазе из сывороток, разведенных  $1:10^5$  и  $1:10^6$  на  $0,1\text{M}$  карбонат-бикарбонатном буфере  $\text{pH}-9,5$ . Изотипы тяжелых цепей и типы легких цепей миеломных иммуноглобулинов определяли при помощи конъюгатов (МкАТ) моноклональных антител с пероксидазой хрена. Все МкАТ получены и описаны в лаборатории иммунологии Национального центра кардиологии и терапии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, и лаборатории гибридной технологии ЦНИРРИ ФАЗСР МЗ России, г. Санкт-Петербург.

### **Результаты и их обсуждение**

Результаты проведенных нами исследований среди больных множественной миеломой киргизской национальности и больных множественной миеломой русскоязычного населения жителей Киргизии (рис. 1) по частоте встречаемости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов при сопоставлении показали, что чаще среди больных множественной миеломой киргизской национальности выявляются иммуноглобулины типа IgA в 64% случаев, IgM в 0% случаев, IgG в 8% случаев, IgD в 100% случаев, IgE в 50% случаев, биклональная опухоль (IgA, IgE) в 100% случаев, несекретирующая миелома в 0% случаев.

У больных ММ русскоязычного населения жителей Киргизии встречаются иммуноглобулины типа IgA в 36% случаев, IgM в 100% случаев, IgG в 92% случаев, IgD в 0% случаев, IgE в 50% случаев, биклональная опухоль (IgA, IgE) в 0% случаев,

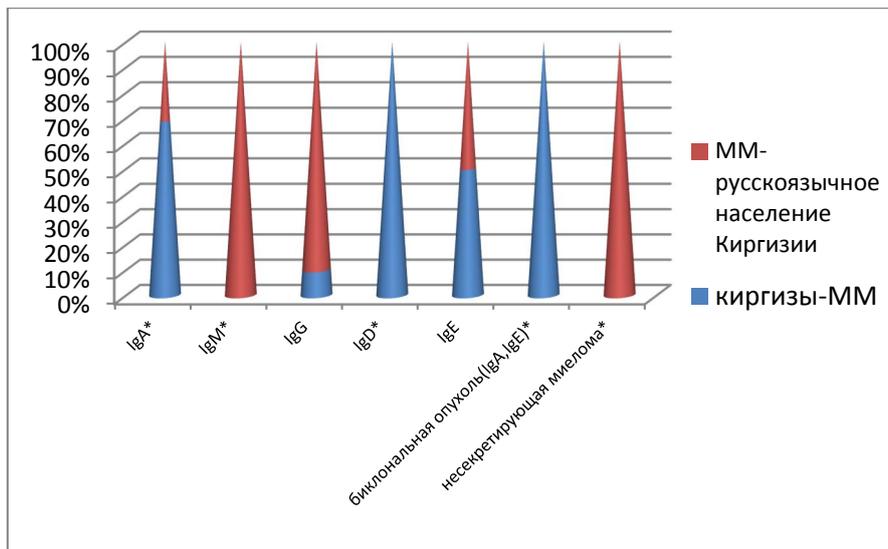


Рис. 1. Сравнительная характеристика распространённости иммунохимических вариантов иммуноглобулинов среди пациентов с множественной миеломой жителей Киргизии, несекретирующая миелома в 100% случаев

По значимости отличий между больными множественной миеломой киргизской национальности и контрольной группой по частоте встречаемости типов иммуноглобулинов имеются статистически высоко достоверные отличия, \*  $p < 0,05$ .

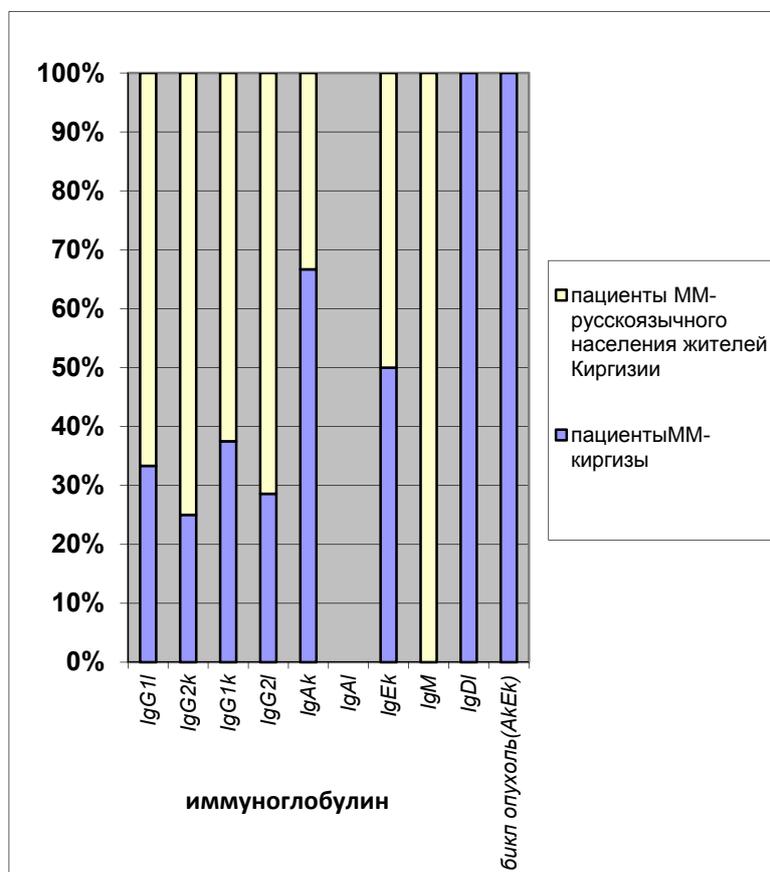
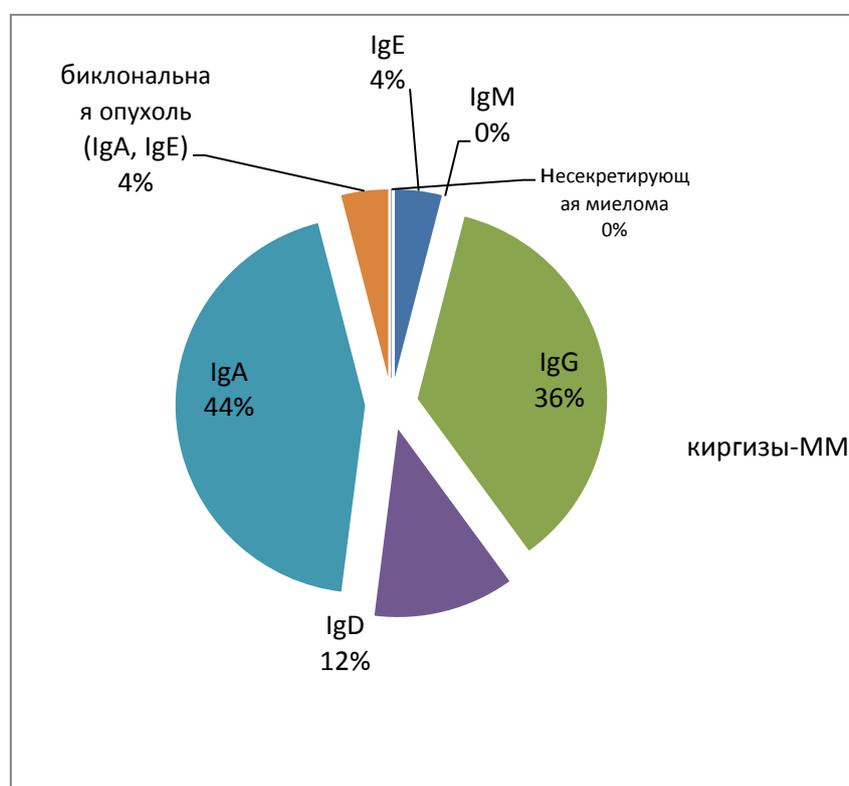


Рис. 2. Сравнительные характеристики изотипов тяжелых и легких (к, л) цепей иммуноглобулинов у пациентов с множественной миеломой киргизской национальности и

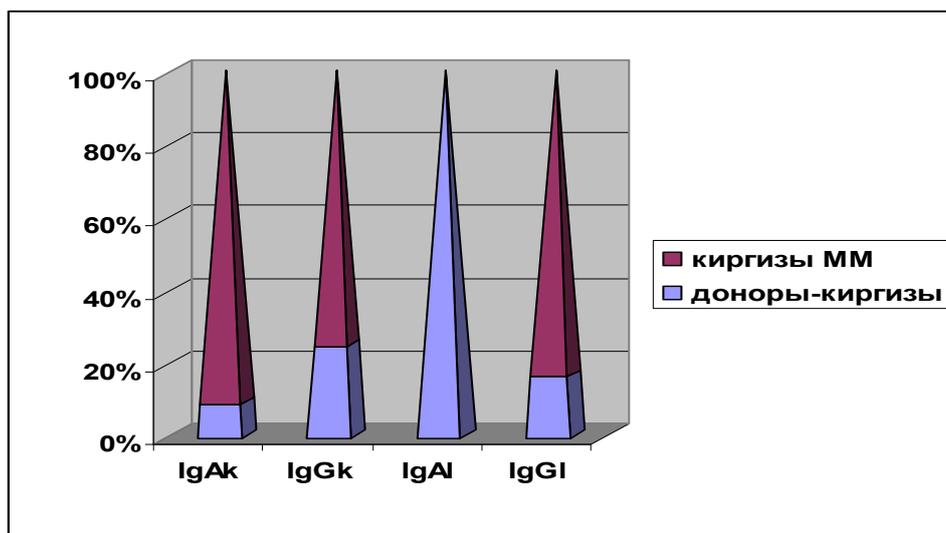
При сопоставлении данных результатов из представленного рисунка 2 выявляются среди больных множественной миеломой киргизской национальности IgG1 $\lambda$ -цепи в 32% случаев, IgG2k-цепи в 26% случаев, IgG1k-цепи в 38% случаев, IgG2 $\lambda$ -цепи в 29% случаев, IgAk-цепи в 68% случаев, IgA $\lambda$ -цепи в 0% случаев, IgEk-цепи в 50% случаев, IgM в 0% случаев, IgD $\lambda$ -цепи в 100% случаев и биклональная опухоль (IgAk, IgEk) в 100% случаев.

У больных множественной миеломой жителей русскоязычного населения Киргизии выявляются IgG1 $\lambda$ -цепи в 68% случаев, IgG2k-цепи в 74% случаев, IgG1k-цепи в 62% случаев, IgG2 $\lambda$ -цепи в 71% случаев, IgAk-цепи в 32% случаев, IgA $\lambda$ -цепи в 0% случаев, IgEk-цепи в 50% случаев, IgM в 100% случаев, IgD $\lambda$ -цепи в 0% случаев и биклональная опухоль (IgAk, IgEk) в 0% случаев.



*Рис. 3. Частота выявляемости типов иммуноглобулина у пациентов с множественной миеломой среди больных киргизской национальности*

При сопоставлении частоты обнаружения типов иммуноглобулинов у больных ММ среди киргизской национальности, данные о которых представлены на рисунке 3, встречаемость IgA в 44% случаев, IgM в 0% случаев, IgG в 36% случаев, IgD в 12% случаев, IgE в 4% случаев, биклональная опухоль (IgA, IgE) в 4% случаев, несекретирующая миелома в 0% случаев.



*Рис. 4. Типы тяжелых и содержание свободных легких цепей (κ, λ) иммуноглобулинов у больных множественной миеломой и доноров гемопоэтических стволовых клеток киргизской национальности*

Из представленного рисунка 4, показано, что у больных множественной миеломой киргизской национальности встречаются вариант типа IgAk-цепи в 95% случаев, Ig Gk-цепи в 80% случаев, IgGλ-цепи в 85% случаев и не встречаются IgAλ-цепи. Для сравнения: у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток киргизской национальности, которые считали себя практически здоровыми людьми, при исследовании по показаниям на содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови были выявлены IgAk-цепи в 5% случаев, Ig Gk-цепи в 20% случаев, IgGλ-цепи в 15% случаев и IgAλ-цепи практически в 100% случаев. И имеются статистически достоверные отличия, где IgAλ-цепи  $p < 0,0001$ .

Таким образом, и у здоровых доноров киргизской национальности по показаниям при профилактических исследованиях обнаруживали высокие титры IgA, IgG с повышенными κ- и λ-цепями.

### **Заключение**

Иммунохимический вариант имеет немаловажное значение, и выявленные высокие титры типов тяжелых и содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов являются одним из важных диагностических критериев при множественной миеломе. По частоте распространенности заболеваемость множественной миеломой встречается реже среди киргизской национальности по сравнению с больными множественной миеломой русскоязычного населения жителей Киргизии. При нашем наблюдении среди больных ММ киргизской национальности при первичной постановке диагноза повышенные титры редких форм иммуноглобулинов чаще регистрировали типа IgAk-цепи, реже - IgD λ-цепи, IgEk-

цепи и биклональную опухоль (IgAk, IgEk).

Следует отметить, что среди потенциальных доноров костного мозга киргизской национальности при профилактических исследованиях встречаются высокие титры IgA, IgG с повышенными к- и λ-цепями.

Однако в случае совпадения донора костного мозга больному по всем показателям исследования, и в том числе по иммуногенетическим показателям главного комплекса гистосовместимости системы HLA-A\*, B\*, C\*, DRB1\*, DQB1\*, если у донора в анализах повышенные титры содержания свободных легких цепей иммуноглобулинов, необходимо донора отстранять от донорства костного мозга. В связи с чем для получения хороших результатов в посттрансплантационном периоде имеет значение качественный подбор донора костного мозга.

Работу по подбору доноров надо проводить иммуноселективным методом желательно там, где больной проживал и в настоящее время проживает, и изучить современные особенности состояния здоровья доноров. Добровольных доноров костного мозга по показаниям нужно исследовать до включения в Национальный регистр гемопоэтических стволовых клеток и перед забором костного мозга на иммуноглобулины тяжелых и содержание свободных легких цепей с профилактической целью.

### Список литературы

1. 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. – СПб., 2000. - С. 3-7.
2. Баратова М.А., Баратова Д.А. Хроническая почечная недостаточность в пожилом возрасте у первично-диагностированных больных множественной миеломой иммунохимическим вариантом IgA // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. - URL: <http://www.science-education.ru/118-13926> (дата обращения: 14.09.2017).
3. Воробьев А.И., Кременецкая А.М. Атлас опухоли лимфатической системы. – М.: Ньюмедиамед, 2007. - С. 98.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. - С. 4-5.
5. 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: 842–54.

6. Ludwig H., Bolejack V., Crowley J. et al. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma // Journal Clinic Oncology. 2010; 28:1599-1605.