

УДК 616-006.441:616.15-079

ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ И ТИПА СЕКРЕТИРУЕМОГО ПАРАПРОТЕИНА В МОНИТОРИНГЕ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Гуськова Н.К., Лысенко И.Б., Ноздричева А.С.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru*

Проведен анализ значимости исследования уровня и типа секретируемого парапротеина с использованием метода электрофореза с последующей иммунофиксацией в диагностике и оценке эффективности лечения 25 больных множественной миеломой. У больных множественной миеломой в 63,6% наблюдений установлена секреция парапротеина IgG класса и значительно реже – IgA (36,4%). Повышение продукции иммуноглобулина IgG чаще наблюдали у мужчин (75,0%), у женщин в два раза чаще регистрировали иммуноглобулин IgA. Высока распространенность свободных легких цепей каппа и, особенно, у пациентов с секрецией моноклонального белка IgA класса. Отмечена взаимосвязь изученных показателей со степенью регрессионного эффекта. Чувствительность к проводимой терапии выше у пациентов с MM-IgG.

Ключевые слова: множественная миелома, метод иммунофиксация, моноклональный парапротеин, каппа свободные легкие цепи, лямбда свободные легкие цепи

ASSESS THE SIGNIFICANCE OF RESEARCH OF THE LEVEL AND TYPE OF PARAPROTEIN IS SECRETED IN THE MONITORING OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Guskova N.K., Lysenko I.B., Nozdricheva A.S.

*Federal state budget institution «Rostov research oncologic Institute» of the Ministry
of health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru*

The analysis of the significance of the research level and type of paraprotein secreted by the method followed by immunofixation electrophoresis in the diagnosis and evaluation of treatment of 25 patients with multiple myeloma. In patients with multiple myeloma in 63.6% of cases set secretion paraprotein IgG class and much less – IgA (36.4%). Increased production of IgG is more common in men (75.0%), women are twice as likely recorded immunoglobulin IgA. The high prevalence of free kappa light chains, and especially in patients with monoclonal protein secretion IgA class. There was a connection parameters studied with a degree of regression effect. Sensitivity to treatment is higher in patients with MM-IgG.

Keywords: multiple myeloma, method immunofixation, monoclonal paraprotein, kappa free light chains, lambda free light chains

Заболеемость множественной миеломой неуклонно растет. Количество впервые выявленной множественной миеломы в США в 2011 г. по данным Американского Противоракового Общества составило 20 180, смертность от данного заболевания – 10 650, заболеваемость – 7,8 на 100 тысяч населения [7]. В России в 2009 году по данным Вестника РОНЦ РАМН было зарегистрировано всего 2723 первичных случаев множественной миеломы, заболеваемость составила 1,9 на 100 тыс. населения [3]. В Ростовской области в период с 2001 по 2010 по данным медико-экологического мониторинга [1] заболеваемость множественной миеломой продолжает оставаться высокой. В 2011 г. отмечено снижение стандартизованного показателя заболеваемости в России до 1,27 на 100 тыс. населения [5]. За последние годы достигнут существенный прогресс в лечении данного заболевания. Пятилетняя безрецидивная выживаемость увеличилась с 25% в 1975 году до 38% в 2005 году [6,7]. Достиженные успехи объяснимы, как разра-

боткой новых, современных режимов полихимиотерапии, так и адекватной диагностикой и разработкой единых критериев оценки ответа на проводимую терапию, а также мониторингом уровня парапротеина в сыворотке крови и/или моче методом электрофореза. В рекомендациях Национального Института Рака в США основное значение в перечне диагностических исследований при подозрении на множественную миелому придается методу электрофореза и иммунофиксации белков сыворотки крови и мочи для выявления моноклонального компонента (парапротеина) [8]. Существуют и иные методы исследования для выявления разнообразных молекулярных аномалий, однако они достаточно дороги и не доступны в качестве скрининговых.

Цель исследования – оценка значимости исследования уровня и типа секретируемого парапротеина методом электрофореза с иммунофиксацией в диагностике и мониторинге больных множественной миеломой.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 25 пациентов множественной миеломой (ММ) отделения гематологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института за период с 08.2014 по 03.2015. Возраст больных находился в диапазоне 47-76 лет, возрастная медиана – 57 лет. Максимальное число больных находилось в возрастной группе 60-69 лет (68%) и 50-59 (24%). Среди пациентов мужчин – 14 (56%), женщин – 11 (44%). Диагноз заболевания устанавливался по данным миелограммы, иммунофенотипирования клеток костного мозга и обнаружению плазматических клеток с аберрантным иммунофенотипом, результатам рентгенологического и общеклинического обследования. Активность заболевания оценивалась по уровню патологического ПП, вовлеченностью в патологический процесс органов-мишеней – по уровню гемоглобина, креатинина, кальция, СРБ. Концентрацию и тип парапротеина (ПП) в сыворотке крови и моче исследовали методом капиллярного электрофореза на анализаторе Helena Bioscience V8, (Великобритания), общеклиническое исследование крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex 2100, (Япония), ряд биохимических показателей определяли на аналитической системе Vitros 5600 (США). Исследования проводились до лечения и на этапах проведения курсов полихимиотерапии. Статистический анализ и обработка данных проведены с использованием пакета программы Statistica 6,0. Достоверность определяли по t-критерию Стьюдента. Уровень $p < 0,05$ принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

В числе обследуемых пациентов 9 первичных больных и 16 – получавших лечение ранее, большинство больных имели 2А (76%) и 3А (16%) стадии заболевания и по 1 пациенту с 1А (4%) и 3В (4%) стадиями. У 14 больных (56,0%) отмечена анемия II-III степени тяжести, у 1-го (4,0%) – хроническая почечная недостаточность.

Патологический парапротеин (ПП) был выявлен в сыворотке крови 22 больных

(88%), у 3 (12%) пациентов – 1 женщина и 2 мужчин секреция моноклонального ПП отсутствовала (несекретируемая ММ). У 14 (63,6%) пациентов был установлен IgG класс ПП, значительно реже встречается IgA – у 8 (36,4%) больных (табл. 1). Частота обнаружения свободных легких цепей каппа была выше при секреции ПП IgA типа (75,0%), чем при IgG типе (57,1%), распространенность изотипов каппа (κ) и лямбда (λ) составила 4:3 при секреции ПП IgG типа и 3:1 – при секреции ПП IgA типа.

Согласно полученным данным, повышение продукции иммуноглобулина IgG чаще наблюдали у мужчин – в 75,0% случаев, реже у женщин – в 50,0% (табл. 2). ПП IgA типа, напротив, в два раза чаще регистрировали у женщин – в 50%, и в 25% наблюдений у мужчин. Обнаружение увеличения концентрации легких цепей каппа было примерно одинаковым в группах мужчин и женщин и составило 66,7% и 60,0% соответственно. Полученные нами результаты по частоте обнаружения свободных легких цепей каппа и лямбда не противоречат данным других авторов [4].

Для больных с ММ характерно обнаружение в крови моноклонального белка, образующего с большей частотой именно гамма-М-пика – в 81,8% (табл. 3). Бета-М-пик встречался значительно реже – в 18,2% наблюдений. При этом уровень секретируемого ПП, регистрируемого в гамма-зоне электрофореграммы, был значительно выше, нежели при миграции ПП в бета-зону и составил в среднем $66,22 \pm 5,24$ г/л, в зоне бета-глобулинов – $35,89 \pm 4,64$ г/л (табл. 3). Соответственно отмечено различие и в уровне общего белка: $101,5 \pm 8,44$ г/л – при обнаружении моноклонального компонента в гамма-зоне и $85,3 \pm 6,56$ г/л – в бета-зоне.

Таблица 1

Типы секретируемого ПП

Тяжелые цепи	IgG n = 14 (63,6%)		IgA n = 8 (36,4%)	
	κ	λ	κ	λ
Легкие цепи	8 (57,1%)	6 (42,8%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)

Таблица 2

Типы секретируемого ПП у мужчин и женщин с ММ абс. число (%)

Пол	Тяжелые цепи		Легкие цепи	
	IgG	IgA	κ	λ
Женщины n = 10	5 (50,0%)	5 (50,0%)	6 (60,0%)	4 (40,0%)
Мужчины n = 12	9 (75,0%)	3 (25,0%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)

Таблица 3

Уровень парапротеина в бета- и гамма-зонах электрофореграммы (M ± m)

Исследуемые показатели	Гамма-М-пик	Бета-М-пик
Содержание ПП (г/л)	66,22 ± 5,24	35,89 ± 4,64 p < 0,001
Содержание общего белка (г/л)	101,5 ± 8,44	85,3 ± 6,56 p < 0,01

Примечание. p – значимость различий по сравнению со значениями в группе с моноклональным компонентом, образующим гамма-М-пик.

Таблица 4

Частота обнаружения у женщин тяжелых и легких цепей при обнаружении ПП в бета- и гамма-зонах электрофореграммы

Пол	Гамма-М-пик n = 7 (70%)				Бета-М-пик n = 3 (30%)			
	IgG n = 5 (71,4%)		IgA n = 2 (28,6%)		IgG n = 0		IgA n = 3 (100%)	
	κ	λ	κ	λ	κ	λ	κ	λ
Женщин n = 10	2 (40%)	3 (60%)	2 (100%)	–	–	–	2 (66,7%)	1 (33,3%)

Таблица 5

Частота обнаружения у мужчин тяжелых и легких цепей при обнаружении ПП в бета- и гамма-зонах электрофореграммы

Пол	Гамма-М-пик n = 11 (91,7%)				Бета-М-пик n = 1 (8,3%)			
	IgG n = 9 (81,8%)		IgA n = 2 (18,2%)		IgG n = 0		IgA n = 1 (100%)	
	κ	λ	κ	λ	κ	λ	κ	λ
Мужчин n = 12	6 (66,7%)	3 (33,3%)	2 (100%)	–	–	–	–	1 (100%)

Проведен анализ частоты выявления различных типов парапротеина в зависимости от зоны обнаружения и пола пациентов с ММ (табл. 4, 5). При обнаружении гамма-М-пика парапротеин чаще представлен тяжелыми цепями IgG типа: у женщин в 71,4% (табл. 4), у мужчин – в 81,8% (табл. 5). Значительно реже встречался IgA тип – в 28,6% и 18,2% случаев соответственно. Среди больных с секрецией ПП IgG типа частота обнаружения легких цепей каппа и лямбда составила у женщин 2:3 (40% и 60% соответственно), у мужчин – 2:1 (66,7% и 33,3% соответственно). Вместе с тем, при секреции парапротеина IgA типа у всех больных ММ, независимо от пола обнаружены только каппа легкие цепи.

Бета-М-пик и у женщин, и у мужчин был представлен только тяжелыми цепями IgA, связанными у женщин (табл. 4) в 66,7% случаев с легкими цепями каппа, и в 33,3% – с легкими цепями лямбда (со-

отношение κ/λ = 2). В группе мужчин моноклональный белок IgA типа был связан исключительно с легкими цепями лямбда (табл. 5).

Объяснением более высокой частоте обнаружения свободных легких цепей каппа могут служить данные о том, что в начале процесса В-лимфоцитопоза происходит перестройка участков генов, ответственных за построение молекулы легкой цепи каппа, что и обеспечивает в дальнейшем численное преимущество плазматических клеток, продуцирующих легкие цепи каппа [2].

При анализе результатов проведенной специфической терапии у больных с ММ-IgG и ММ-IgA типов отмечались различия: достижение полной ремиссии получено только в группе с ММ-IgG, частичная ремиссия получена при ММ-IgG типа у 14,5% и при ММ-IgA типа – у 12,5% больных, стабилизация – у 57,1% и 62,5%,

прогрессирование заболевания и резистентность к лечению регистрировались у 7,1% и у 12,5% больных соответственно. У больных с эффектом от лечения (ремиссия) отмечалось снижение уровня моноклонального белка параллельно с уменьшением симптомов болезни (редукция костных болей, разрешение анемии и т.д.). Большую чувствительность к проводимой терапии продемонстрировали пациенты с ММ-IgG типа. Напротив, в группе больных с ММ-IgA типа отмечено снижение показателей эффективности лечения, что ассоциируется с большей агрессивностью течения заболевания и меньшей чувствительностью к специфической терапии.

Заключение

Таким образом, не вызывает сомнений чрезвычайная важность исследования белковых фракций сыворотки крови и проведения иммунофиксационного электрофореза как единственного, наиболее точного и доступного метода выявления моноклонального компонента в крови и установления типа парапротеинемии для диагностики и мониторинга множественной миеломы. Типы секретируемого парапротеина могут быть использованы в качестве пред-

кторов чувствительности множественной миеломы к специфической терапии.

Список литературы

1. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кит О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в ростовской области. Пространственно-временная статистика. – Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 504–510.
2. Волкова М.А. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. – Вестник РОНЦ. – 2011. – Том 22, № 3(85), прил. 1. – 172 с.
4. Любимова Н.В., Когарко И.Н., Вотякова О.М. и соавт. Современный иммунохимический метод определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями. – Бюллетень СО РАМН, Том 31, № 2. – 2011 г. – С. 64–70.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.
6. Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. // Blood. – 2008. – Mar 1. – 111(5). – P. 2521 – 2526.
7. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. et al. /Cancer statistics, 2010. //CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2010. – 60. – P. 277 – 300.
8. National Comprehensive Cancer Network/ Clinical Practice Guidelines in Oncology// Multiple Myeloma, version 1. – 2011. – 52 p.