

АНАЛИЗ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ С ИНТАКТНЫМ ИЗМЕРЯЕМЫМ ПАРАПРОТЕИНОМ

Голенков А. К.^{1,*}, Трифонова Е. В.¹, Катаева Е. В.¹, Митина Т. А.¹, Высоцкая Л. Л.¹, Черных Ю. Б.¹, Клинушкина Е. Ф.¹, Белоусов К. А.¹, Когарко И. Н.², Захаров С. Г.¹, Караулов А. В.³, Когарко Б. С.², Марьяна С. А.⁴

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, 119991, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить концентрацию свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови и сравнить с концентрацией интактного и измеряемого парапротеина (Plg) у больных рецидивирующей/резистентной множественной миеломой (РР ММ) в процессе лечения бортезомибом.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 15 больных РР ММ с интактным и измеряемым Plg (Г/к, Г/λ, А/к). После завершения 6 противорецидивных циклов лечения бортезомибом оценку эффективности проводили по стандартным критериям и по анализу СЛЦ на анализаторе Hitachi 911. Использовали антитела к скрытым детерминантам СЛЦ (The Binding Site, Великобритания).

Результаты. Частичный ответ (ЧО) был получен у 4, малый ответ у 5, стабилизация болезни у 6 больных. Не было случаев достижения полного ответа (ПО) или строгого полного ответа (СПО). На основании результатов анализа концентрации СЛЦ после лечения все больные были разделены на 2 группы с клональным или нормальным к/λ-отношением. У 11 больных с ответом менее ЧО к/λ-отношение носило клональный характер, что соответствовало концентрации интактного Plg. В то же время в 4 наблюдениях (ЧО) к/λ-отношение СЛЦ было нормальным.

Полученные результаты показали, что у 11 из 15 больных концентрация СЛЦ после курсов химиотерапии совпадала с концентрацией интактного Plg. У 4 из 15 больных такого совпадения не установлено. Вероятно, лечение бортезомибом наряду с противоопухолевым действием снижает активность генов, синтезирующих СЛЦ, что нормализует отношения легких и тяжелых цепей в опухолевой клетке. С учетом клинических данных это можно рассматривать как фактор благоприятного прогноза.

Заключение. Метод определения СЛЦ можно использовать при РР ММ с интактным измеряемым Plg в качестве оценки эффективности химиотерапии. Факты остановки синтеза опухолевых СЛЦ при ЧО у 4 из 15 больных следует учитывать при установлении СПО. Остановка синтеза опухолевых СЛЦ имеет благоприятный клинический прогноз.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи, к/λ-отношение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Голенков А.К., Трифонова Е.В., Катаева Е.В., Митина Т.А., Высоцкая Л.Л., Черных Ю.Б., Клинушкина Е.Ф., Белоусов К.А., Когарко И.Н., Захаров С.Г., Караулов А.В., Когарко Б.С., Марьяна С.А. Анализ свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в оценке эффективности химиотерапии множественной миеломы с интактным измеряемым парапротеином. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(1): 7–15. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15>

ASSAY OF IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS IN THE SERUM FOR EVALUATING CHEMOTHERAPY EFFICACY IN PATIENTS SUFFERING FROM MULTIPLE MYELOMA WITH INTACT MEASURABLE PARAPROTEIN

Golenkov A. K.^{1,*}, Trifonova E. V.¹, Kataeva E. V.¹, Mitina T. A.¹, Vusotskaya L. L.¹, Chernykh Yu. B.¹, Klinushkina E. F.¹, Belousov K. A.¹, Kogarko I. N.², Zakharov S. G.¹, Karaulov A. V.³, Kogarko B. S.², Maryina S. A.⁴

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

² Semenov Institute of Chemical Physics of RAS, 119991, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁴ National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the concentration of immunoglobulin free light chains (FLC) in comparison with that of intact measurable paraproteins (PIg) in patients with relapsed/resistant multiple myeloma (RR MM) undergoing treatment with bortezomib.

Materials and methods. A retrospective study included 15 patients with RR MM with intact measurable PIg. Following 6 cycles of bortezomib treatment, an evaluation of the treatment efficacy was performed using standard criteria and by analysing serum FLC of immunoglobulins (sFLC).

Results. A partial response (PR) and small response was achieved in 4 and 5 patients, respectively. The stabilization of the disease was observed in 6 patients. No cases of complete response (CR) or stringent complete response (SCR) were recorded. On the basis of the data on the concentration of sFLC after treatment, all patients were divided into 2 groups: those with an abnormal (clonal) and normal κ/λ ratio. In 11 patients with a response lower than PR, sFLC κ/λ ratio was of a clonal nature, which corresponded to changes in the concentrations of intact PIg during treatment. In 4 cases with PR, the residual tumour was determined by the presence of intact PIg within the 32–45 % range under, however, a normal sFLC κ/λ ratio.

Conclusion. Treatment with bortezomib affects all processes in MM with intact PIg, such as synthesis of FLC by tumour plasma cells, a decrease in the amount of circulating sFLC in blood and in the concentration of intact PIg. Normalization of sFLC κ/λ ratio under the achievement of PR could be considered as a prognostic factor in a favourable clinical outcome.

Keywords: multiple myeloma, free light chains, κ/λ ratio

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Golenkov A.K., Trifonova E.V., Kataeva E.V., Mitina T.A., Vusotskaya L.L., Chernykh Y.B., Klinushkina E.F., Belousov K.A., Kogarko I.N., Zakharov S.G., Karaulov A.V., Kogarko B.S., Maryina S. A. Assay of immunoglobulin free light chains in the serum for evaluating chemotherapy efficacy in patients suffering from multiple myeloma with intact measurable paraprotein. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019; 64(1): 7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-1-7-15>

Введение

Анализ свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов сыворотки крови широко применяется в диагностике множественной миеломы (ММ). Клональные плазматические клетки при этих заболеваниях продуцируют парапротеин (PIg) (моноклональный

иммуноглобулин), представляющий собой полную молекулу (интактный PIg) и состоящий из 2 легких цепей (κ или λ) и двух тяжелых цепей. При ММ легких цепей (ММ ЛЦ) синтезируются только легкие цепи. При клональных процессах плазматические клетки

синтезируют P₁g одного изотипа легкой (κ или λ) и тяжелой цепи, хотя их синтез в клетке происходит раздельно. При этом небольшое количество несвязанных СЛЦ попадает в сыворотку, где они могут быть определены нефелометрическим методом на автоматических анализаторах. Для этого используются диагностические антитела к скрытым детерминантам СЛЦ [13]. Этот метод раскрыл новые стороны патогенеза ММ, в частности касающиеся поражения почек. Определение концентрации СЛЦ в сыворотке ММ ЛЦ позволило установить концентрации, при которых риск поражения почек многократно возрастает. Это означает, что при впервые выявленной ММ ЛЦ измененное κ/λ-отношение в сыворотке и определяемый уровень опухолевых (вовлеченных) СЛЦ имеют большее клиническое значение, чем при исследовании мочи. Поэтому после лечения ММ ЛЦ критерием эффективности и последующего мониторинга должно быть определение СЛЦ сыворотки [1]. Полученные результаты позволили изменить принципы лечения и мониторинга ММ ЛЦ, осложненной хронической почечной недостаточностью (ХПН), которые заключаются в применении противоопухолевого лечения в сочетании с гемодиализом и экстракорпоральным селективным удалением СЛЦ сыворотки [2, 3]. Большое значение имеет данный метод в определении рисков развития активной ММ с поражением внутренних органов из моноклональной гаммапатии неясного значения и тлеющей ММ (ТММ) [4–6]. Дальнейшее изучение возможностей клинического применения этого метода касалось характеристики остаточной болезни при ММ. Актуальность этой проблемы была связана с внедрением в клиническую практику новых эффективных лекарственных препаратов и прямой связью глубины противоопухолевого ответа с общей выживаемостью (ОВ) [7].

По существу, складывалась ситуация, когда разрешительная способность существовавших методов оценки остаточной болезни не соответствовала возросшим возможностям химиотерапии ММ. В связи с этим в новую оценочную систему была включена категория строгого полного ответа, включающая нормальное κ/λ-отношение СЛЦ, отрицательные результаты иммунофиксации и отсутствие клональных плазматических клеток в костном мозге [8]. Метод анализа СЛЦ имеет не только клиническое значение. Особенности метаболизма СЛЦ, их короткий период полураспада позволяют использовать этот метод для решения некоторых фундаментальных клинических задач ММ. В этой связи интересны исследования, направленные на изучение фармакодинамики новых лекарственных препаратов на основе анализа СЛЦ. Динамическое исследование концентраций опухолевых СЛЦ (ОСЛЦ) при проведении 11-дневного курса лечения бортезомибом у 14 больных с резистентным/рецидивирующим течением ММ (РР ММ) выявило больных, опухолевые клетки которых были

чувствительны или резистентны к этому препарату. Положительный результат был зафиксирован при снижении концентрации ОСЛЦ на 50 % к 11-му дню курса. Этот результат имел прогностическое значение и был подтвержден полученной ремиссией после завершения 6-циклового индукционного периода лечения. При анализе фармакодинамических кривых после проведения 1-го курса лечения установлен фазовый характер противоопухолевого ответа, что можно учитывать при создании многокомпонентных программ терапии. У 11 из 14 больных был интактный P₁g [9]. Метод определения СЛЦ сыграл определенную роль в уточнении патогенеза компрессионно-корешкового синдрома у больных ММ. С его помощью было установлено, что при одновременном исследовании концентраций СЛЦ сыворотки и СЛЦ ликвора их повышение в ликворе указывало на существующую интратекальную плазмоклеточную инфильтрацию [10].

Определение СЛЦ при хроническом лимфолейкозе является новым направлением и имеет большое прогностическое значение. Моноклональное и поликлональное повышение их концентраций в сыворотке крови, а также изменение κ/λ-отношения при нормальных концентрациях СЛЦ ассоциировано с уменьшением ОВ [11]. Результаты большого количества исследований, касающихся клинического применения метода определения СЛЦ, базируются на концепции синтеза и секреции СЛЦ одной опухолевой клеткой в ассоциации с тяжелой цепью или селективно, что является кинетическим маркером опухоли. В этой связи результаты некоторых исследований трудно объяснить с данных позиций. В исследовании [12], включавшем 449 больных с впервые выявленной ММ, у которых в сыворотке крови выявлялся интактный и измеряемый P₁g, анализ СЛЦ был проведен в среднем через 6,9 мес. после завершения индукционного лечения. Установлено, что в 34 % наблюдений достигнута нормализация κ/λ-отношения СЛЦ, при этом частичный ответ (ЧО) не был достигнут по стандартным критериям оценки, причем это значительно увеличивало беспрогрессивную выживаемость и ОВ. Полученные данные делают актуальным вопрос о механизмах секреции СЛЦ плазматическими клетками при секреции интактных P₁g. Авторы [12] высказали предположение о существовании субклона плазматических клеток, которые синтезируют только СЛЦ.

Цель исследования — оценка прогностического значения измерения концентрации СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки крови в сравнении со стандартными критериями эффективности лечения у больных ММ с интактным и измеряемым P₁g.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения 15 больных РР ММ бортезомибом после потери клинического от-

вета на ранее применяемые программы на основе алкилирующих препаратов. Проводили от 4 до 6 курсов лечения бортезомибом, продолжительность курса составила 28 дней. Всем больным проводили стандартные иммунохимические исследования P_{lg} до и после проведения 4–6 курсов лечения. Для диагностики, стадирования и оценки эффективности лечения использовали международные критерии (IMWY) [13]. Концентрацию СЛЦ определяли нефелометрическим методом до и после лечения на автоматическом анализаторе Hitachi-911 (Япония). Проводили два отдельных измерения для κ и λ СЛЦ в сыворотке крови. При этом использовали диагностические антитела к скрытым детерминантам СЛЦ (The Binding Site, Великобритания). Нормальные значения концентраций составляют: κ-СЛЦ — 7,3 (3,3–19,4) мг/л; λ-СЛЦ — 12,7 (5,7–26,3) мг/л. Клональными изменениями концентраций СЛЦ считали значения κ/λ-отношения СЛЦ, выходящие за пределы нормальных (0,26–1,65). При наличии клона κ-продуцентов κ/λ-отношение было более 1,65, при λ-клоне κ/λ-отношение было менее 0,26 (1; 12).

Статистическую обработку результатов провели с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни.

Результаты

Всего в исследование было включено 9 мужчин и 6 женщин в возрасте 41–73 года (средний возраст — 57 лет). У всех диагностирована III стадия ММ. Среднее количество курсов химиотерапии — 5 (от 3 до 25 курсов) на основе алкилирующих препаратов (М-2, VMCP). У 11 больных диагностирована IgG ММ (κ — у 7, λ — у 4), у 4 — IgA/κ. Проведенное противорецидивное лечение бортезомибом позволило получить ЧО у 4 (26,6 %) больных. При этом установлено снижение P_{lg} в интервале 50–90 %. У остальных больных снижение P_{lg} в сыворотке крови составило менее 50 %, из них у 5 больных диагностирован малый ответ

(МО) (снижение концентрации P_{lg} в сыворотке крови на 26–49 %), у 6 больных — стабилизация болезни (СБ) (снижение концентрации P_{lg} в сыворотке крови менее чем на 25 %).

Анализ концентраций ОСЛЦ-κ был проведен у 11 больных с κ-изотипом интактного P_{lg} после курсов противорецидивного лечения бортезомибом с одновременным проведением электрофореза сыворотки крови и мочи, с иммунофиксацией (табл. 1).

Из 11 больных ЧО + МО были достигнуты у 7 больных. В этих наблюдениях отмечено снижение концентраций P_{lgG} и P_{lgA} изотипов в сыворотке крови до 58,5 (45–73) % от исходных значений. Эти результаты статистически значимо различались от результатов лечения больных, у которых достигнута СБ при остаточных значениях P_{lg} 95,2 (89–100) %. Анализ концентраций ОСЛЦ-κ показал схожую динамику изменений. При максимальном снижении сывороточной концентрации интактного P_{lg} в группе ЧО + МО отношение концентраций ОСЛЦ-κ к нормальному изотопу СЛЦ-κ было статистически значимо ниже 7,5 (1,1–14), чем у больных с СБ 39,3 (24,1–66,5), где снижение сывороточной концентрации интактного P_{lg} было минимальным. Для оценки динамики изменений концентраций после лечения всей группы больных (*n* = 15), включающей 4 случая IgG/λ PP MM, изучены отношения ОСЛЦ κ/λ концентраций, достигнутых после лечения к нормальным значениям изотипов ОСЛЦ κ и λ (табл. 2).

Представленные в таблице 2 результаты подтвердили связь между сывороточной концентрацией интактного P_{lg} κ- и λ-изотипов после лечения и отношением концентраций κ- и λ-ОСЛЦ/НСЛЦ. Более низкий достигнутый уровень P_{lg} после лечения при ЧО + МО 53,8 (32–73) % статистически значимо различался с показателями P_{lg} у больных с СБ 93,3 (87–100) %. При этом отношение концентраций κ- и λ-ОСЛЦ относительно нормы совпадало с изменениями интактного P_{lg}. Оно

Таблица 1. Отношение концентраций опухолевых κ-СЛЦ и нормальных значений изотипа у 11 больных PP MM с интактным измеряемым P_{lgG} и P_{lgA} в зависимости от категории противоопухолевого ответа

Table 1. Ratio of tumour κ-FLC concentrations and normal isotype values in 11 patients with RR MM with intact measurable P_{lgG} and P_{lgA} depending on the category of antitumour response

Изотип P _{lg} P _{lg} Isotype	<i>n</i>	Ответ на лечение Response to Treatment		
		категория category	P _{lg} , %*	отношение концентраций ОСЛЦ-κ / НСЛЦ-κ** concentration ratio TFLC-κ / NFLC-κ**
IgG κ	7	ЧО + МО PR + MR	58,5 (45–73)	7,5 (1,1–14)
IgA κ	4	СБ SD	95,2 (89–100)	39,3 (24,1–66,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2 *p* < 0,05: * — достигнутый после лечения уровень P_{lg} (в г/л) по отношению к его стартовому значению в %; ** — отношение достигнутых после лечения концентраций ОСЛЦ-κ к нормальным значениям изотипа. НСЛЦ-κ — нормальные средние значения СЛЦ-κ.

Note. Here and in Tab. 2 *p* < 0.05: * — P_{lg} level achieved in treatment (in g/L) relative to its initial level in %; ** — ratio of the concentrations of TFLC-κ achieved following treatment to the normal isotype values. NFLC-κ — normal average values FLC-κ.

PR — partial response, SD — stable disease, minimal response, TFLC — tumour free light chain, NFLC — normal free light chain.

Таблица 2. Отношение концентраций опухолевых κ - и λ -СЛЦ и нормальных значений изотипов у 15 больных РР ММ с интактным измеряемым Plg в зависимости от категории противоопухолевого ответа

Table 2. Ratio of the concentrations of tumour κ - and λ -FLC and the normal isotype values in 15 patients with RR MM with intact measurable Plg depending on the category of antitumour response

Изотип Plg Plg Isotype	Ответ на лечение Response to Treatment		
	категория category	Plg, % *	отношение концентраций ОСЛЦ (κ и λ) НСЛЦ (κ и λ) ** concentration ratio TFLC- κ / NFLC/ κ **
IgG/ κ (n = 7) IgG/ λ (n = 4) IgA/ κ (n = 4)	ЧО+МО (n = 9) PR+ MR (n = 9)	53,8 (32–73)	6,2 (1,2–10,6)
	СБ (n = 6) SD (n = 6)	93,3 (87–100)	36,4 (5,2–92,8)

Таблица 3. Анализ κ/λ -отношений СЛЦ сыворотки крови у 15 больных РР ММ с интактным измеряемым Plg после проведения индукционной химиотерапии

Table 3. Analysis of the κ/λ ratios of serum FLC in 15 patients with RR MM with intact measurable Plg following induction chemotherapy

№ наблюдения N° of observation	Стадия ММ Stage of MM	Изотип Plg Plg isotype	Категория ответа Response category	Снижение Plg в % к исходному Plg reduction in % to baseline	κ/λ -отношение κ/λ -ratio
МО + СБ MR + SD					
1	III	G/ κ	МО MR	55	2,8
2	III	G/ κ	МО MR	60	4,2
3	III	G/ κ	МО MR	67	6,1
4	III	G/ κ	МО MR	70	6,7
5	III	G/ κ	МО MR	73	8,4
6	III	G/ κ	СБ SD	100	38,3
7	III	A/ κ	СБ SD	95	13,9
8	III	A/ κ	СБ SD	97	19,3
9	III	A/ κ	СБ SD	89	28,9
10	III	G/ λ	СБ SD	92	0,004
11	III	G/ λ	СБ SD	87	0,1
ЧО / PR					
12	III	G/ λ	ЧО PR	32	0,27
13	III	G/ λ	ЧО PR	43	0,43
14	III	G/ κ	ЧО PR	40	0,68
15	III	A/ κ	ЧО PR	45	1,2

Примечание. Жирным шрифтом выделено κ/λ -отношение в пределах нормы (норма 0,26–1,65).

Note. κ/λ -ratio within the normal range (the norm is 0.26–1.65) is marked in bold.

составляло 6,2 (1,2–10,6) при ЧО $\pm$ МО и 36,4 (5,2–92,8) при СБ. Повышение концентрации СЛЦ, гомологичных ЛЦ интактного РІg, свидетельствует об их опухолевом характере. Однако для подтверждения клональности СЛЦ необходимо определение к/λ-отношения. Учитывая это, проведен анализ к/λ-отношения параллельно с процентом снижения интактного РІg после лечения у 15 больных РР ММ (табл. 3).

Полученный после лечения ответ соответствовал категориям МО, ЧО и СБ. Не было получено ПО и строгого ПО (СПО). Процент снижения РІg при этом был в пределах 32–100 % от исходного. У 11 из 15 больных к/λ-отношение СЛЦ было изменено, что соответствовало опухолевой клональности соответствующего изотипа; достигнутая сывороточная концентрация интактного РІg была в пределах 55–100 % относительно его исходных значений. У 4 больных, достигших ЧО, снижение РІg от исходных значений составило: РІgГк — 40 %; РІgАк — 45 %; РІgГλ — 32 %; РІgГλ — 43 %, к/λ-отношение было в пределах нормы и составляло соответственно 0,68; 1,2; 0,27; 0,43.

Обсуждение

Проведенное исследование посвящено изучению концентрации СЛЦ у больных РР ММ с интактным измеряемым РІg в сыворотке крови. Важность этого исследования связана с недостаточной информацией о клинической значимости интактного измеряемого РІg в сыворотке крови, за исключением констатации СПО. В то же время клиническое значение анализа СЛЦ при ТММ, ММ с не измеряемым в сыворотке крови РІg доказано во многих работах [5]. Интерес к проведению подобных исследований базируется на концепции избыточного синтеза СЛЦ опухолевой плазматической клеткой, которые после соединения с тяжелой цепью Іg и формирования интактной молекулы РІg секретируются за пределы клетки. Результаты наших исследований подтверждают эти предположения. Установлено, что ОСЛЦ κ- и λ-изотипов у ответивших на лечение больных были статистически значимо меньше, чем у больных, не ответивших на лечение. Полученные данные свидетельствуют, что динамика изменения сывороточных концентраций ОСЛЦ повторяет динамику изменений концентраций интактных молекул РІg при проведении противоопухолевой химиотерапии. Это может служить основанием для более широкого использования анализа ОСЛЦ для оценки эффективности лечения. Однако при установлении клональности ОСЛЦ, отражающей отношение ОСЛЦ к невовлеченной СЛЦ, у 4 из 15 больных такой закономерности не было установлено. При достигнутой после лечения сывороточной концентрации интактного РІg (2 — Гλ; 1 — Гк; 1 — Ак) от 32 до 45 % от исходного к/λ-отношение было в пределах нормальных значений (0,26–1,65). Оче-

видно, что эти данные противоречат существующей концепции об избыточном синтезе СЛЦ опухолевой клеткой при ММ с интактным РІg и совпадающей фармакокинетики интактного РІg и ОСЛЦ в процессе лечения. Все это свидетельствует об уменьшении продукции ОСЛЦ плазматической клеткой при сохранном синтезе интактного РІg. Подобный результат был получен и другими авторами [12], которые в ретроспективном исследовании показали нормализацию к/λ-отношения при противоопухолевом ответе по интактному РІg < ЧО у 34 % больных ММ. При этом было высказано предположение о существовании субклона миеломных клеток, секретирующих только ОСЛЦ, который был разрушен воздействием противоопухолевой химиотерапии.

В нашем исследовании отсутствие синтеза ОСЛЦ при достигнутом ЧО по интактному РІg установлено у 26,6 % больных. В качестве объяснения описанного феномена может быть высказано и другое предположение. Применение цитостатических препаратов (чаще леналидомида, бортезомиба, дексаметазона) влияет на геном миеломной клетки, снижая активность гена, синтезирующего СЛЦ, выравнивая тем самым внутриклеточный баланс легких и тяжелых цепей Іg на остаточной опухоли в рамках ЧО. По существу, речь идет о нестабильности генома плазматической клетки в отношении синтеза СЛЦ. В пользу этого предположения может свидетельствовать ранее описанный феномен избирательного выброса ОСЛЦ (escape) при ММ с ремиссией по интактному РІg [5]. В дальнейшем это приводило к рецидиву заболевания. Однако это предположение может быть подтверждено анализом экспрессии генов, кодирующих синтез легких цепей иммуноглобулинов.

Таким образом, согласованный синтез ОСЛЦ и тяжелой цепи РІg может быть нарушен в плазматической клетке спонтанно или под влиянием химиотерапии. В этой связи выброс ОСЛЦ (escape) или остановку их синтеза следует рассматривать как закономерные процессы, характеризующие активность плазматической клетки. Если основываться на опубликованных данных [7, 12], выброс ОСЛЦ является признаком доклинического рецидива болезни, а остановка синтеза — это позитивный клинический прогностический признак. Наши данные не позволяют доказать подобное заключение из-за ограниченного количества наблюдений, хотя остановка синтеза СЛЦ при достигнутом уровне интактного РІg 32–45 % в рамках ЧО при РР ММ является благоприятным прогностическим фактором.

Полученные нами данные, а также опубликованная работа [12] позволяют говорить о нарушенной синхронизации синтеза СЛЦ и тяжелых цепей в миеломной клетке при ММ с интактным РІg, что следует учитывать в клинической практике, в диагностике, прогнозе и оценке лечения ММ.

Литература

1. Dejoie T., Corre J., Caillon H., et al. Serum free light chains not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(25): 2941–8.
2. Митина Т.А., Голенков А.К., Луцкая Т.Д., Катаева Е.В. Эффективность лечения множественной миеломы, осложненной почечной недостаточностью, бортезомибсодержащими программами в сочетании с гемодиализом. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56(4): 12–6.
3. Hutchison C.A., Heyne N., Airia P., et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27(10): 3823–8.
4. Rajkumar S.V., Demopoulos M.A., Palumbo A. International myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 538–48.
5. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. Immunoglobulin free light chain ratio is independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(2): 785–9.
6. Waxman A.J., Mick R., Garfall A.L. Modeling the risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Proc. Am. Clin. Oncol*. 2014; 32: abstr. A8607.
7. van de Velde H.J., Liu X., Chen G. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; 92(10): 1399–406.
8. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B., et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel I. Consensus recommendation for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood*. 2011; 117(18): 4691–5.
9. Голенков А.К., Митина Т.А., Когарко И.Н. и др. Фармакодинамическая характеристика эффективности велкейда при рецидивной и резистентной множественной миеломе на основе анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови. *Терапевтический архив*. 2009; 81(7): 37–41.
10. Голенков А.К., Трифонова Е.В., Митина Т.А. Сравнительный анализ концентраций свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки и спинномозговой жидкости при множественной миеломе, осложненной опухолевой миелорадикулопатией. *Гематология. Трансфузиология*. 2016; 2(1): 24–31.
11. Maurer M.J., Cerhan J.R., Katzmann J.A. Monoclonal and polyclonal serum free light chains outcome in chronic Lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 118(10): 2821–6.
12. Moustafa M.A., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia*. 2015; 29(10): 2033–8.
13. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009; 23(2): 215–24.

Информация об авторах

Голенков Анатолий Константинович*, доктор медицинских наук, руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: golenkov@monikiweb.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Трифопова Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии

References

1. Dejoie T., Corre J., Caillon H., et al. Serum free light chains not urine specimens, should be used to evaluate response in light-chain multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(25): 2941–8.
2. Mitina T.A., Golenkov A.K., Lutskey T.D., Kataeva E.V. The effectiveness of treatment of multiple myeloma complicated by renal insufficiency, programs containing bortezomib in combination with hemodialysis. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2011; 56(4): 12–6 (In Russian).
3. Hutchison C.A., Heyne N., Airia P., et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012; 27(10): 3823–8.
4. Rajkumar S.V., Demopoulos M.A., Palumbo A. International myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 538–48.
5. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. Immunoglobulin free light chain ratio is independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(2): 785–9.
6. Waxman A.J., Mick R., Garfall A.L. Modeling the risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Proc. Am. Clin. Oncol*. 2014; 32: abstr. A8607.
7. van de Velde H.J., Liu X., Chen G. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007; 92(10): 1399–406.
8. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., Durie B., et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel I. Consensus recommendation for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel I. *Blood*. 2011; 117(18): 4691–5.
9. Golenkov A.K., Mitina T.A., Kogarko I.N., et al. Pharmacodynamic characteristics of velcade efficacy in resistant and recurrent multiple myeloma: determination of free light chains of blood serum immunoglobulins. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 81(7): 37–41 (In Russian).
10. Golenkov A.K., Trifonova E.V., Mitina T.A. Comparative analysis of concentrations of free light chains of serum immunoglobulins and cerebrospinal fluid with multiple myeloma complicated by tumor myelomatosis. *Gematologiya. Transfuziologiya*. 2016; 2(1): 24–31 (In Russian).
11. Maurer M.J., Cerhan J.R., Katzmann J.A. Monoclonal and polyclonal serum free light chains outcome in chronic Lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 118(10): 2821–6.
12. Moustafa M.A., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia*. 2015; 29(10): 2033–8.
13. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G., et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009; 23(2): 215–24.

Information about the authors

Anatoly K. Golenkov*, Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: golenkov@monikiweb.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6523-9157>

Elena V. Trifonova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: doctriel@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8132-3378>

Катаева Елена Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: e.kataeva2010@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Митина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: mi_69@inbox.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Высоцкая Людмила Леонидовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: nora.mila@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

Черных Юлия Борисовна, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Клинушкина Елена Федоровна, врач отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: klyn_81@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

Белоусов Кирилл Александрович, научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: k_bel88@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Когарко Иветта Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела динамики химико-биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН,
e-mail: skogarko@yahoo.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5065-6249>

Захаров Сергей Геннадьевич, научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: hematologymoniki@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

and Clinical Institute,
e-mail: doctriel@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8132-3378>

Elena V. Kataeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: e.kataeva2010@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2650-7646>

Tatyana A. Mitina, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: mi_69@inbox.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7493-0030>

Lyudmila L. Vysotskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: nora.mila@yandex.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4604-2842>

Yulia B. Chernykh, Senior Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Elena F. Klinushkina, Physician, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: klyn_81@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8249-5753>

Kirill A. Belousov, Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: k_bel88@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9028-7671>

Ivetta N. Kogarko, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Dynamics of Chemical and Biological Processes, Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences,
e-mail: skogarko@yahoo.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5065-6249>

Sergey G. Zakharov, Researcher, Department of Clinical Hematology and Immunotherapy, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: hematologymoniki@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2847-4374>

Караулов Александр Викторович, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет),
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

Когарко Бронислав Станиславович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник отдела динамики химико-биологических процессов ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, e-mail: bkogarko@yahoo.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3879-1528>

Марьяна Салия Ахсановна, кандидат медицинских наук, руководитель группы гуморального иммунитета ЦКДЛ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, e-mail: maryina.s@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3116-6743>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила 07.12.17

Принята к печати 24.12.2018

Alexander V. Karaulov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1930-5424>

Bronislav S. Kogarko, Cand. Sci. (Phys.- Math.), Senior Researcher, Department of Dynamics of Chemical and Biological Processes, Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, e-mail: bkogarko@yahoo.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3879-1528>

Saliya A. Maryina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Humoral Immunity Group, National Medical Research Center of Hematology, e-mail: maryina.s@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3116-6743>

*** Corresponding author**

Received 07 Dec 2017

Accepted 24 Dec 2018