

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Моноклональный иммуноглобулин – прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема

О.Н. Писаревская, С.А. Алексеев, О.А. Рукавицын

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России; Россия, 105094 Москва, Госпитальная пл., 3

Контакты: Ольга Николаевна Писаревская sefeta@rambler.ru

Цель исследования – выявить факторы риска развития остеодеструктивного синдрома. Определить взаимосвязь между типом секретируемого моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами (ПГ) и макроглобулинемией Вальденстрема (МВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 116 пациентов с ПГ и МВ. У 104 (89,6 %) больных диагностирована множественная миелома. Реже наблюдались МВ (у 8 (6,8 %) больных), плазмноклеточный лейкоз (у 2 (1,8 %)), солитарная плазмоцитома и моноклональная гаммапатия неясного значения (по 1 (0,9 %) случаю). По степени тяжести остеодеструктивного синдрома все пациенты были распределены на 4 группы. В 1-ю группу включены больные, не имеющие остеодеструктивных изменений в костях (0 степень). У пациентов 2-й группы наблюдался остеодеструктивный процесс легкой (I) степени, у больных 3-й и 4-й групп – средней (II) и тяжелой (III) степеней соответственно.

Всем пациентам был выполнен электрофорез белка с последующей иммунофиксацией в целях определения типа парапротеина и его концентрации в сыворотке крови и моче.

Результаты. У большинства пациентов в крови определялись парапротеины – Гк (35,1 %), ГЛ (24,6 %), белок Бенс-Джонса λ-типа (ВЛλ) (14,9 %); в моче – белок ВЛλ (14,9 %) и белок Бенс-Джонса κ-типа (ВЛκ) (28,1 %). Реже определялась секреция в крови парапротеинов других типов – Ак (9,6 %), АЛ (7,0 %), Мк (3,5 %), МЛ (3,5 %), ДЛ (2,6 %), ВЛκ (4,4 %).

Остеодеструктивный синдром I и II степеней тяжести диагностирован у 43 (37,1 %) и 40 (34,5 %) больных соответственно, реже выявлялась литическая деструкция III степени – у 20 (17,2 %) больных, у 13 (11,2 %) больных остеодеструкции не определялись (0 степень).

Более высокая степень деструкции (II, III) наблюдалась у больных множественной миеломой, протекающей с парапротеинемией ДЛ и ВЛλ в крови, а также с гиперкальциемией. Остеодеструктивный синдром более низкой степени (0, I) диагностирован у больных с секрецией моноклональных белков Ак и МЛ.

Статистически значимой взаимосвязи между типом секреции парапротеинов Гк, ГЛ, АЛ, Мк, ВЛκ в крови, а также белков ВЛκ и ВЛλ в моче и степенью тяжести остеодеструктивного процесса не получено.

Заключение. Тип секретируемого парапротеина и гиперкальциемия могут рассматриваться как факторы прогноза при оценке степени тяжести остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ.

Ключевые слова: парапротеинемический гемобластоз, макроглобулинемия Вальденстрема, парапротеин, остеодеструкция

Для цитирования: Писаревская О.Н., Алексеев С.А., Рукавицын О.А. Моноклональный иммуноглобулин – прогностический фактор тяжести остеодеструктивного синдрома при парапротеинемических гемобластозах и макроглобулинемии Вальденстрема. Онкогематология 2024;19(1):56–69. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Monoclonal immunoglobulin as a prognostic factor for the severity of bone damage in paraproteinemic hemoblastoses and Waldenström's macroglobulinemia

O.N. Pisarevskaya, S.A. Alekseev, O.A. Rukavitsyn

Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Ploshchad', Moscow 105094, Russia

Contacts: Ol'ga Nikolaevna Pisarevskaya sefeta@rambler.ru

Aim. Identify risk factors for the development of osteodestructive syndrome. To determine the relationship between the types of secreted monoclonal immunoglobulin (paraprotein) and the severity of osteodestructive syndrome in patients with paraproteinemic hemoblastoses (PH) and Waldenström's macroglobulinemia (WM).

Materials and methods. A retrospective analysis of data from 116 patients with PH and WM was performed. 104 patients (89.6 %) were diagnosed with multiple myeloma. Less commonly observed were WM (in 8 patients – 6.9 %), plasma cell leukemia (in 2 patients – 1.8 %), solitary plasmacytoma and monoclonal gammopathy of unknown significance were diagnosed in one case (0.9 %) each.

According to the severity of osteodestructive syndrome, all patients were divided into 4 groups. The first group (0) included patients who did not have osteodestructive changes in the bones. In patients of the second group, a mild degree (I) osteodestructive process was observed, and in patients from the third and fourth groups – moderate (II) and severe (III) degrees, respectively.

All patients underwent protein electrophoresis followed by immunofixation to determine the type of paraprotein and its concentration in serum and urine.

Results. In the majority of patients, paraproteins were detected in the blood – Gκ (35.1 %), Gλ (24.6 %), Bence Jones protein λ-type (BJλ) (14.9 %); in urine – BJλ protein (14.9 %) and Bence Jones protein κ-type (BJκ) (28.1 %). Secretion of other types of paraproteins in the blood was less frequently detected – Aκ (9.6 %), Aλ (7.0 %), Mκ (3.5 %), Mλ (3.5 %), Dλ (2.6 %), BJκ (4.4 %).

Osteodestructive syndrome of I and II severity was diagnosed in 43 (37.1 %) and 40 (34.5 %) patients, respectively; lytic destruction of III degree was less frequently detected in 20 (17.2 %) patients, in 13 (11.2 %) patients osteodestruction was not detected (degree 0).

It was noted that a higher degree of destruction (II, III) was observed in patients with multiple myeloma occurring with paraproteinemia Dλ and BJλ in the blood, as well as hypercalcemia. Osteodestructive syndrome of the lowest degree (0, I) was diagnosed in patients with the secretion of monoclonal proteins Aκ and Mλ.

There was no statistically significant relationship between the type of secretion of paraproteins Gκ, Gλ, Aλ, Mκ, BJκ in the blood, as well as proteins BJκ and BJλ in the urine and the severity of the osteodestructive process.

Conclusion. The results obtained in the study make it possible to identify risk groups, and parameters such as the type of paraprotein, the concentration of calcium in the blood serum can be considered as prognostic factors when assessing the severity of osteodestructive syndrome in patients with PH and WM.

Keywords: paraproteinemic hemoblastosis, Waldenström's macroglobulinemia, paraprotein, osteodestruction

For citation: Pisarevskaya O.N., Alekseev S.A., Rukavitsyn O.A. Monoclonal immunoglobulin as a prognostic factor for the severity of bone damage in paraproteinemic hemoblastoses and Waldenström's macroglobulinemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(1):56–69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-1-56-69>

Введение

Парапротеинемические гемобластозы (ПГ) – В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, которые характеризуются клональной пролиферацией плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины (парапротеины) и/или их фрагменты (свободные легкие цепи). Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2017 г., к плазмоклеточным опухолям относят моноклональную гаммапатию неясного генеза (не IgM тип) (MGUS), плазмоклеточную (множественную) миелому и ее клинические варианты (тлеющая миелома, несекретирующая миелома, плазмоклеточный лейкоз), плазмцитому (солитарную костную и экстрамедуллярную), болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (первичный AL-амилоидоз, болезнь отложения легких и/или тяжелых цепей), а также плазмклеточные опухоли с ассоциированным паранеопластическим синдромом (POEMS-синдром, TEMPI-синдром) [1].

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) – зрелое В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, определяемое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г., как лимфоплазмочитарная лимфома. При МВ преимущественно в костном мозге выявляется инфильтрация малыми лимфоцитами, плазмцитойдными и плазматическими клетками, а в крови определяется секреция моноклонального иммуноглобулина М [1, 2]. Длительное время МВ рассматривалась в клинической практике как родственное плазмклеточным опухолям новообразование.

Парапротеинемические гемобластозы и МВ характеризуются цитогенетическим разнообразием, различной пролиферативной активностью, а гетерогенное клиническое течение обусловлено опухолевой инфильтрацией органов и систем [2–6].

Среди ПГ множественная миелома (ММ) встречается наиболее часто.

Парапротеины, состоящие из тех же структурных единиц, что и нормальные иммуноглобулины, отличаются от них физико-химическими свойствами,

антигенным строением, электролитической подвижностью и отсутствием свойств антител. Известно, что плазматические клетки синтезируют 5 изотипов тяжелых цепей (A, G, D, M, E) и 2 типа легких цепей — κ - и λ -свободные легкие цепи, при этом клеток, продуцирующих κ -свободные легкие цепи, в 2 раза больше [7, 8]. В ряде случаев опухолевые плазматические клетки не секретируют ни тяжелых, ни легких цепей.

В зависимости от типа секретируемого парапротеина выделяют иммунохимические варианты ММ: G (55–65 %), A (20–25 %), D (2–5 %), E (0,5 %), M (0,5 %), миелому Бенс-Джонса (12–20 %), биклональную (1–2 %) и несекретирующую (1–4 %) [3–8].

Одним из симптомов ПГ является поражение костей, которое наиболее часто наблюдается при ММ и значимо реже диагностируется у больных МВ. При обследовании выявляют литическую деструкцию, патологические переломы, остеопороз, сопровождаемые болевым синдромом различной интенсивности [3–6, 9].

В процессе костного ремоделирования происходят устранение микроповреждений, сохранение костной архитектуры и поддерживается прочность костей. Образование, минерализация и резорбция костной ткани осуществляются в отдельных единицах костной структуры (базисной многоклеточной единице — basic multicellular unit (BMU)), представленной остеобластами и остеокластами. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG — ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеоллиз [10, 11]. Основой этой системы является рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (receptor activator of NF- κ B, RANK), который экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток, стромальных клеток костного мозга, остеобластов и связывается с внеклеточным доменом RANKL. В результате такого взаимодействия через различные сигнальные пути NF- κ B инициируется остеокластогенез. Остеопротегерин (OPG) ингибирует взаимодействие RANK-RANKL, вследствие чего остеокластогенез и резорбция кости подавляются. Дисбаланс в системе RANK/RANKL/OPG лежит в основе многих патологических процессов и является ведущим не только при лизисе кости, обнаруживаемом при ПГ, но и при прогрессии опухолей негемопоэтической природы [12–14]. Предположение о том, что злокачественные плазматические клетки секретируют фактор (макрофагальный воспалительный белок 1 α), активирующий остеокластогенез, вследствие чего наблюдаются остеодеструктивные изменения, было высказано в более ранних исследованиях. Показано, что степень резорбции кости коррелирует с объемом опухоли [15–19]. Идентифицированы белки (ферменты, гликопротеины внеклеточного матрикса и компоненты системы комплемента), выявление которых у больных ММ определяет степень тяжести костных поражений. Продemonстрирована

взаимосвязь между высокой концентрацией компонента C4, сывороточной параоксоназой/арилэстеразой 1, а также гликопротеином YKL-40, присутствующим в микроокружении костного мозга, и большей степенью остеодеструктивного процесса [20, 21].

Наличие повреждения структуры костей определяет стадию ММ согласно классификации, предложенной B. Durie и S. Salmon в 1975 г. [22]. При рентгенологическом исследовании выявляют множественно-очаговые, диффузно-поротические, остеосклеротические, изолированные (солитарные) поражения [23].

Использование рентгенологического метода исследования для уточнения степени поражения костей важно не только на этапе установления диагноза ПГ, но и в целях оценки противоопухолевого эффекта. Из-за более высокой чувствительности в последние годы применяются компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), и магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела. В клинической практике рекомендовано использовать такие методы, как МРТ всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями, МРТ с динамическим контрастным усилением и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с МРТ [24].

По данным P. Moreau и соавт., различий между ПЭТ/КТ и МРТ в обнаружении костных поражений в дебюте заболевания не выявлено [25], однако очаги небольшого размера могут не визуализироваться в процессе выполнения ПЭТ/КТ. Кроме этого, ПЭТ/КТ обладает меньшей чувствительностью по сравнению с МРТ при выявлении опухолевой инфильтрации костного мозга. Преимущество МРТ перед другими рентгенологическими методами в визуализации поражения костного мозга позволило включить это исследование в обновленные критерии диагностики Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) в целях определения показаний к началу терапии [26].

Магнитно-резонансная томография всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями обеспечивает получение дополнительной прогностической информации о наличии опухолевого поражения костного мозга на этапах диагностики заболевания и последующего лечения. Особенно актуальным представляется применение этого метода у пациентов с ММ после проведенной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку позволяет выявить остаточную опухолевую ткань и прогнозировать длительность выживаемости без прогрессирования. Данный диагностический метод также рекомендован IMWG для применения в клинической практике [27–30].

В связи с тем что патогенез остеодеструктивного синдрома обусловлен взаимодействием многих параметров, а правильная интерпретация полученных результатов рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования обеспечивает выбор

дифференцированной лечебной тактики, то поиск прогностических факторов развития костных повреждений при ПГ и МВ является актуальной задачей.

В настоящей статье представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни 116 пациентов с ПГ и МВ. В исследовании выявлены факторы риска развития остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ. Определена взаимосвязь между типом, уровнем секреции парапротеина и степенью костных повреждений.

Цель исследования — выявить факторы риска развития остеодеструктивного синдрома. Определить взаимосвязь между типом секретируемого моноклонального иммуноглобулина (парапротеина) и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома у больных ПГ и МВ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 116 пациентов (33 (28,4 %) женщин, 83 (71,6 %) мужчин), которые наблюдались в отделении лимфопролиферативных заболеваний гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2013 по 2023 г.

Диагностику заболеваний проводили в соответствии с рекомендациями IMWG [5] и Российскими клиническими рекомендациями [6]. Из 116 пациентов, включенных в исследование, у 104 (89,6 %) была диагностирована ММ, у 8 (6,8 %) — МВ, у 2 (1,8 %) — плазмоклеточный лейкоз. Солитарная плазмоцитома и MGUS выявлены по 1 (0,9 %) случаю соответственно (рис. 1).

Возраст пациентов составил от 35 до 86 лет, медиана возраста — 65 лет, среднее значение — 63 года (табл. 1).

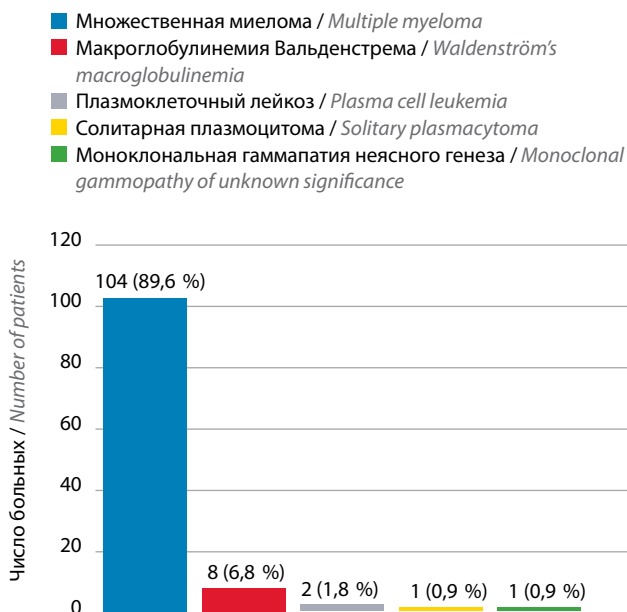


Рис. 1. Распределение пациентов по нозологиям (n = 116)

Fig. 1. Distribution of patients by nosology (n = 116)

Таблица 1. Основные демографические характеристики пациентов (n = 116)

Table 1. Basic demographic characteristics of patients (n = 116)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	83 (71,6)
женский female	33 (28,4)
Возраст, лет: Age, years:	
минимальный min	35
максимальный max	86
медиана возраста median	65

У всех пациентов с ММ определена стадия по классификации Durie–Salmon. При этом стадия IA диагностирована у 5 (4,8 %) из 104 больных, IB — у 4 (3,8 %), IIA — у 9 (8,7 %), IIIA — у 55 (52,9 %), IIIB — у 31 (29,8 %), IIIB стадия ни у одного пациента не установлена.

Стадирование ММ по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) выполнено у 98 из 104 пациентов. В 21 (21,4 %) наблюдении установлена I стадия, в 25 (25,5 %) — II стадия, в 52 (53,1 %) — III стадия (табл. 2). Стадирование по пересмотренной Международной системе стадирования (R-ISS) не определялось.

Таблица 2. Стадия по классификации Durie–Salmon и ISS у пациентов с множественной миеломой (n = 104)

Table 2. Durie–Salmon and ISS stage in patients with multiple myeloma (n = 104)

Стадия Stage	n	%
По классификации Durie–Salmon: According to Durie–Salmon classification:		
IA	5	4,8
IB	4	3,8
IIA	9	8,7
IIIB	—	—
IIIA	55	52,9
IIIB	31	29,8
По ISS: According to ISS:		
I	21	21,4
II	25	25,5
III	52	53,1

Примечание. ISS — Международная система стадирования.

Note. ISS — International Staging System.

По типу секретируемого моноклонального иммуноглобулина и белка Бенс-Джонса (BJ) больные ММ были распределены следующим образом. У 39 (37,5 %)

из 104 пациентов выявлен парапротеин Gκ. Парапротеин Gλ определен у 28 (27,0 %) больных, Aκ — у 11 (10,6 %), Aλ — у 7 (6,7 %), Dλ — у 3 (2,9 %), BJκ — у 7 (6,7 %), BJλ — у 7 (6,7 %). Отсутствие секретиции моноклонального белка отмечено у 2 (1,9 %) больных (табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секретиции парапротеина (n = 104)

Table 3. Multiple myeloma variants depending on the type of paraprotein secretion (n = 104)

Секретиция парапротеина Paraprotein secretion	n	%
Gκ	39	37,5
Gλ	28	27
Aκ	11	10,6
Aλ	7	6,7
Dλ	3	2,9
BJκ	7	6,7
BJλ	7	6,7
Отсутствие секретиции (несекретирующая множественная миелома) No secretion (nonsecreting multiple myeloma)	2	1,9

Примечание. BJ — белок Бенс-Джонса.

Note. BJ — Bence Jones protein.

Среди пациентов с другими нозологиями выявлено, что у 4 из 8 больных МВ в сыворотке крови определялась секретиция Mκ, у остальных 4 больных — Mλ. У пациента с MGUS обнаружена секретиция Aλ, а у больного с солитарной плазмцитомой — биклональная секретиция Aλ и Gκ в следовом количестве.

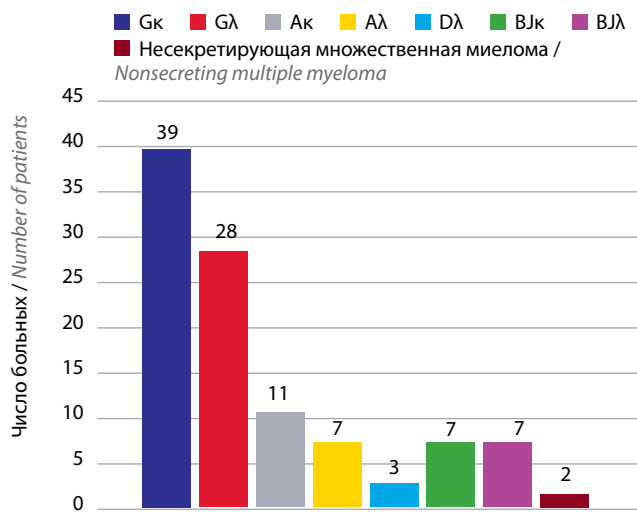


Рис. 2. Варианты множественной миеломы в зависимости от типа секретиции парапротеина (n = 104). BJ — белок Бенс-Джонса

Fig. 2. Multiple myeloma variants depending on the type of paraprotein secretion (n = 104). BJ — Bence Jones protein

В ряде случаев в процессе выполнения иммунохимического исследования отмечена одновременная секретиция парапротеинов G, A, D и BJ, определяемая либо в сыворотке крови, либо в моче. Так, из 39 больных ММ, секретирующей парапротеин Gκ, у 23 пациентов наблюдалась одновременная секретиция BJκ. У 12 из 28 пациентов с секретицией Gλ обнаружен Jλ. У 7 из 11 пациентов с секретицией Aκ выявлен BJκ. У 2 из 7 больных с секретицией Aλ обнаружен BJλ. У всех 3 пациентов с секретицией Dλ наблюдалось сочетание с секретицией BJλ.

У 103 (88,8 %) из 116 больных, включенных в исследование, диагностированы деструкции костей черепа, ключиц, грудины, лопаток, плечевых костей, позвоночника (шейного, грудного, поясничного, крестцового отделов), ребер, таза, бедренных костей (табл. 4).

У 83 (80,6 %) из 103 пациентов остеодеструкции сочетались с патологическими переломами различных костей, в 20 (19,4 %) наблюдениях патологические переломы не определялись (соответственно группы В и А в табл. 5).

Таблица 4. Частота встречаемости остеодеструкций костей (n = 103)

Table 4. Incidence of bone osteodestruction (n = 103)

Локализация остеодеструкций Localization of osteodestructions	n	%
Лучевая кость Radius	1	0,9
Череп Skull	53	51,5
Спинка турецкого седла Dorsum sellae	1	
Нижняя челюсть Mandible	2	
Грудина Sternum	19	18,5
Ключицы Clavicles	22	21,4
Лопатки Scapula	28	27,2
Плечевые кости Humerus	27	26,2
Ребра Ribs	46	44,7
Позвоночник (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы) Spine (cervical, thoracic, lumbar, sacral)	88	85,4
Кости таза Pelvic bones	39	37,9
Бедренные кости Femoral bones	33	32,0

Таблица 5. Наличие патологических переломов у больных с остеодеструктивным синдромом ($n = 103$)

Table 5. Presence of pathological fractures in patients with osteodestructive syndrome ($n = 103$)

Группа Group	n	%
А (патологических переломов нет) A (no pathological fractures)	20	19,4
В (патологические переломы есть) B (pathological fractures exist)	83	80,6

У 13 (11,2 %) из 116 больных остеодеструктивного процесса в костях не отмечено. Данную группу составили 4 пациента с МВ, 1 больная с MGUS и 8 пациентов с ММ.

Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от степени остеодеструктивного процесса. Повреждению каждой кости (череп, позвоночник, грудина, ключицы, лопатки, плечевые кости, ребра, таз, бедренные кости) присваивался 1 балл, при отсутствии — 0 баллов. При выявлении множественных остеодеструкций максимально возможное количество баллов составляло 9.

В группу 0 включены пациенты без остеодеструктивного процесса, в 1-ю группу — с легким остеодеструктивным синдромом (1–2 балла), во 2-ю — с остеодеструктивным синдромом средней тяжести (3–5 баллов), в 3-ю — с тяжелым остеодеструктивным синдромом (6–8 баллов) (табл. 6).

Таблица 6. Распределение больных по группам в зависимости от степени остеодеструктивного синдрома ($n = 116$)

Table 6. Distribution of patients into groups depending on the degree of osteodestructive syndrome ($n = 116$)

Степень Degree	n	%
0	13	11,2
I	43	37,1
II	40	34,5
III	20	17,2

Также оценивалась взаимосвязь между типом секретируемого парапротеина и наличием остеодеструкций с патологическими переломами по сравнению с больными, у которых патологические переломы костей не определялись (см. табл. 5).

Оценены результаты клинического и биохимического анализов крови, иммунохимического исследования сыворотки крови и суточной мочи, цитологического исследования аспирата костного мозга (миелограммы), лучевых методов исследований.

Рентгенография костей была выполнена всем больным. В ряде случаев выполнялись КТ, МРТ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Рентгеновское исследование проводили на рентгеновском диагностическом комплексе «ТелеКоРД-МТ». Данные КТ получены с помощью 64-срезового томографа General Electric LightSpeed VCT XT и 128-срезового томографа General Electric Optima 660, результаты МРТ — с помощью 1.5Т-сканера Siemens Magnetom Aera, а данные ПЭТ/КТ — с использованием 16-срезового сканера General Electric Discovery ST с применением радиофармацевтического препарата 2-фтор-2-дезоксид- D -глюкоза, или фтордезоксиглюкоза.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 для Windows. Анализировали временные параметры всех больных, а за точку отсчета принимали установление диагноза и начало терапии в условиях Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко. Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое, медиану (Me), среднее стандартное отклонение и межквартильный интервал (Q25–Q75). Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Остеодеструктивный синдром диагностирован у 103 пациентов, из них у 43 больных — легкой степени, у 40 — средней тяжести, у 20 — тяжелой степени.

При исследовании уровня гемоглобина минимальное значение составило 63 г/л, максимальное — 168 г/л, Me — 109,5 г/л, среднее значение — 109,5 г/л. Количество эритроцитов — от $1,8$ до $5,5 \times 10^{12}/\text{л}$, медиана — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, среднее значение — $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$. Уровень общего белка в сыворотке крови составил от 39 до 160 г/л, Me — 80,6 г/л, среднее значение — 35,9 г/л. Уровень креатинина в сыворотке крови — от 34 до 932 мкмоль/л, Me — 98 мкмоль/л, среднее значение — 145,2 мкмоль/л. Уровень кальция в сыворотке крови определен у 110 больных и составил от 1,98 до 6,5 ммоль/л, Me — 2,4 ммоль/л, среднее значение — 2,5 ммоль/л. Уровень кальция от 2,5 ммоль/л и выше расценивался как гиперкальциемия. Она была определена у 29 больных.

Стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) была выполнена 109 больным (98 — с ММ, 7 — с МВ, 2 — с плазмоклеточным лейкозом, 1 — с солитарной плазмоцитомой, 1 — с MGUS). Количество опухолевых клеток по данным миелограммы составило от 0,4 до 88 %, Me — 18,7 %, среднее значение — 25,3 %. У 7 больных с МВ определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация костного мозга. У 1 больного с МВ пункция костного мозга не выполнялась.

По данным лучевых методов исследований (рентгенографии костей, МРТ, КТ, ПЭТ/КТ) выявлялись признаки остеодеструктивного синдрома — от мелких остеодеструкций костей до множественных патологических переломов. У 13 больных (4 — с МВ, 1 — с MGUS, 8 — с ММ) не выявлено признаков остеодеструктивного синдрома.

По данным иммунохимического исследования концентрация β 2-микроглобулина в сыворотке крови определена у 101 пациента и составила от 1,99 до 19,1 мг/л, Ме — 4,62 мг/л, среднее значение — 6,7 мг/л.

Моноклональный иммуноглобулин выявлен у 114 больных:

- парапρωтеин Гк — у 40 (35,1 %), его концентрация составила от следового количества до 80,9 г/л, Ме — 30,4 г/л, среднее значение — 34,1 г/л;
- Гλ — у 28 (24,6 %), концентрация — от следового количества до 78,0 г/л, Ме — 21,7 г/л, среднее значение — 26,6 г/л;
- Ак — у 11 (9,6 %), концентрация — от 9,8 до 61,0 г/л, Ме — 35,7 г/л, среднее значение — 34,9 г/л;
- Аλ — у 8 (7 %), концентрация — от следового количества до 52,4 г/л, Ме — 22,8 г/л, среднее значение — 23,9 г/л;

- Дλ — у 3 (2,6 %), концентрация — от следового количества до 11,9 г/л, Ме — 6,6 г/л, среднее значение — 6,2 г/л;
- Мκ — у 4 (3,5 %), концентрация — от 10,0 до 62,2 г/л, Ме — 17,8 г/л, среднее значение — 26,9 г/л;
- Мλ — у 4 (3,5 %), концентрация — от 10,5 до 50,1 г/л, Ме — 28,0 г/л, среднее значение — 30,4 г/л;
- ВJκ в крови — у 5 (4,4 %), концентрация — от следового количества до 390 мг/л, Ме — 23,3 мг/л, среднее значение — 98,1 мг/л;
- ВJλ в крови — у 17 (14,9 %), концентрация — от следового количества до 28,86 г/л, Ме — 82,6 мг/л, среднее значение — 3,5 г/л (табл. 7).

При иммунохимическом исследовании белков суточной мочи обнаружена экскреция ВJ: ВJκ — у 32 (28,1 %) пациентов, от следового количества до 9,7 г/сут, Ме — 0,33 г/сут, среднее значение — 0,87 г/сут; ВJλ — у 17 (14,9 %), от следового количества до 13,78 г/сут, Ме — 2,8 г/сут, среднее значение — 3,8 г/сут (см. табл. 7).

В группе 0 ($n = 13$, пациенты без остеодеструкций костей) определялись следующие типы и уровни секреции парапρωтеинов: Гк — у 4 (31 %) больных, минимальный уровень секреции 1,9 г/л, максимальный — 67,9 г/л, Ме — 25,9 г/л, среднее значение — 31,7 г/л;

Таблица 7. Частота встречаемости типов парапρωтеинов в сыворотке крови и моче для всех групп

Table 7. Frequency of paraprotein types in serum and urine for all groups

Парапρωтеин Paraprotein	<i>n</i>	%	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Медиана Median	Среднее значение Average value
Гκ, г/л Gκ, g/L	40	35,1	Следовое количество Trace amounts	80,9	30,4	34,1
Гλ, г/л Gλ, g/L	28	24,6	Следовое количество Trace amounts	78,0	21,7	26,6
Ак, г/л Aκ, g/L	11	9,6	9,8	61,0	35,7	34,9
Аλ, г/л Aλ, g/L	8	7	Следовое количество Trace amounts	52,4	22,8	23,9
Мκ, г/л Mκ, g/L	4	3,5	10,0	62,2	17,8	26,9
Мλ, г/л Mλ, g/L	4	3,5	10,5	50,1	28,0	30,4
Дλ, г/л Dλ, g/L	3	2,6	Следовое количество Trace amounts	11,9	6,6	6,2
ВJλ кровь, мг/л BJλ blood, mg/L	17	14,9	Следовое количество Trace amounts	26 860	82,6	3475,6
ВJλ моча, г/сут BJλ urine, g/day	17	14,9	Следовое количество Trace amounts	13,78	2,8	3,8
ВJκ кровь, мг/л BJκ blood, mg/L	5	4,4	Следовое количество Trace amounts	390	23,3	98,1
ВJκ моча, г/сут BJκ urine, g/day	32	28,1	Следовое количество Trace amounts	9,7	0,33	0,87

Примечание. ВJ — белок Бенс-Джонса.

Note. BJ — Bence Jones protein.

Г λ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 21,4 г/л, максимальный — 30,1 г/л, Ме — 21,49 г/л, среднее значение — 25,6 г/л; А κ — у 1 (7,7 %), уровень секреции — 22,4 г/л; А λ — у 1 (7,7 %), уровень секреции — 7 г/л; М κ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 19 г/л, максимальный — 62,2 г/л, Ме — 19 г/л, среднее значение — 40,6 г/л; М λ — у 2 (15,4 %), минимальный уровень секреции — 15,5 г/л, максимальный — 17,5 г/л, Ме — 15,5 г/л, среднее значение — 16,5 г/л; В λ в крови определен у 2 (15,4 %) пациентов, от следового количества до 2400 мг/л, Ме — 0,1 мг/л, среднее значение — 1200 мг/л; В λ в моче — у 3 (23,1 %), минимальный уровень экскреции 2,55 г/сут, максимальный — 4,95 г/сут, Ме — 3,55 г/сут, среднее значение — 3,68 г/сут; В κ в моче — у 4 (31 %), минимальный уровень экскреции — 0,13 г/сут, максимальный — 2,56 г/сут, Ме — 0,46 г/сут, среднее значение — 1,16 г/сут; Д λ и В κ в крови ни у одного пациента этой группы не определялись (табл. 8).

В 1-й группе ($n = 43$, пациенты с остеодеструктивным синдромом легкой степени (1–2 балла)) определялись следующие типы и уровни секреции парапротеинов: Г κ — у 14 (32,2 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 62,5 г/л, Ме — 29,4 г/л, среднее значение — 27,2 г/л; Г λ — у 9 (20,7 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 78 г/л, Ме — 11,6 г/л, среднее значение — 27 г/л; А κ — у 8 (18,4 %), минимальный уровень секреции — 9,8 г/л, максимальный — 61 г/л, Ме — 34,7 г/л, среднее значение — 34 г/л; А λ — у 5 (11,5 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 37,8 г/л, Ме — 22,8 г/л, среднее значение — 20,2 г/л; М κ — у 1 (2,3 %), уровень секреции — 10 г/л; М λ — у 2 (4,6 %), минимальный уровень секреции — 38,4 г/л, максимальный — 50,1 г/л, Ме и среднее значение — 44,25 г/л; В κ в крови определен у 3 (6,9 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 77 г/л, Ме — 23,28 г/л, среднее значение — 33,46 г/л; В λ в крови — у 1 (2,3 %) больного, уровень секреции — 3100 мг/л; В κ в моче — у 13 (29,9 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 9,7 г/сут, Ме — 0,23 г/сут, среднее значение — 1,1 г/сут; В λ в моче — у 4 (9,2 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 9,77 г/сут, Ме — 0,48 г/сут, среднее значение — 2,7 г/сут; Д λ не выявлен ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

Во 2-й группе ($n = 40$, пациенты с остеодеструктивным синдромом средней степени тяжести (3–5 баллов)) определялись парапротеины: Г κ — у 14 (35 %) больных, минимальный уровень секреции — 0,2 г/л, максимальный — 63,3 г/л, Ме — 30,1 г/л, среднее значение — 32,6 г/л; Г λ — у 10 (25 %), минимальный уровень секреции — 5,5 г/л, максимальный — 56,1 г/л, Ме — 24,1 г/л, среднее значение — 26,1 г/л; А κ — у 2 (5 %), минимальный уровень секреции — 35,7 г/л, максимальный —

53,6 г/л; А λ — у 3 (7,5 %), минимальный уровень секреции — 5,6 г/л, максимальный — 52,4 г/л, Ме — 49,2 г/л, среднее значение — 35,7 г/л; М κ — у 1 (2,5 %), уровень секреции — 16,5 г/л; Д λ определялся у 1 (2,5 %) больного в следовом количестве; В κ в крови определен у 2 (5 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 390 мг/л; В λ в крови — у 8 (20 %), минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 26 860 мг/л, Ме — 0,95 мг/л, среднее значение — 3398,1 мг/л; В κ в моче — у 10 (25 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 3,08 г/сут, Ме — 0,2 г/сут, среднее значение — 0,67 г/сут; В λ в моче — у 5 (12,5 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 3,17 г/сут, Ме — 1,2 г/сут, среднее значение — 1,43 г/сут; М λ не определялся ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

В 3-й группе ($n = 20$, пациенты с остеодеструктивным синдромом тяжелой степени (6–8 баллов)) определялись парапротеины: Г κ — у 8 (40 %) больных, минимальный уровень секреции — 2,3 г/л, максимальный — 80,9 г/л, Ме — 55,1 г/л, среднее значение — 46,5 г/л; Г λ — у 7 (35 %), минимальный уровень секреции — 3,8 г/л, максимальный — 51,1 г/л, Ме — 19,6 г/л, среднее значение — 23,5 г/л; Д λ — у 2 (10 %), минимальный уровень секреции — 6,6 г/л, максимальный — 11,9 г/л; В λ в крови определен у 6 (30 %) больных, минимальный уровень секреции — следовое количество, максимальный — 15 200 мг/л, Ме — 1550 мг/л, среднее значение — 4400 мг/л; В κ в моче — у 5 (25 %), минимальный уровень экскреции — следовое количество, максимальный — 0,89 г/сут, Ме — 0,39 г/сут, среднее значение — 0,45 г/сут; В λ в моче — у 5 (25 %), минимальный уровень экскреции — 1,56 г/сут, максимальный — 13,78 г/сут, Ме — 6,5 г/сут, среднее значение — 7,5 г/сут; А κ , А λ , М κ , М λ , В κ в крови не определялись ни у одного пациента этой группы (см. табл. 8).

Следует отметить, что выявлена прямая корреляция секреции парапротеинов Д λ ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) и В λ в крови ($r = 0,19$; $p < 0,05000$) со степенью остеодеструктивного синдрома, что статистически значимо. Обнаружена обратная корреляция секреции парапротеинов А κ ($r = -0,19$; $p < 0,05000$), М λ ($r = -0,18$; $p < 0,05000$) со степенью остеодеструктивного синдрома. Статистически значимой взаимосвязи между парапротеинами Г κ , Г λ , А λ , М κ , В κ в крови, В κ в моче, В λ в моче и степенью остеодеструктивного синдрома не получено ни в одной из групп. Проведен корреляционный анализ между степенью остеодеструктивного процесса и количеством опухолевых клеток в аспирате костного мозга, уровнями β 2-микроглобулина, кальция, общего белка, креатинина в сыворотке крови, гемоглобина, эритроцитов. Также определялась взаимосвязь между различной степенью остеодеструктивного поражения и возрастом. Выявлена прямая корреляция

Таблица 8. Частота встречаемости различных типов парапротеинов в сыворотке крови и моче у больных с разными степенями остеодеструктивного синдрома, n (%)

Table 8. Frequency of different types of paraproteins in blood serum and urine in patients with different degrees of osteodestructive syndrome, n (%)

Парапротеин Paraprotein	0 степень 0 degree	I степень I degree	II степень II degree	III степень III degree	Всего Total
Гк: есть yes нет no всего total	4 (31) 9 (69) 13	14 (32,2) 29 (67,8) 43	14 (35) 26 (65) 40	8 (40) 12 (60) 20	40 (34,5) 76 (65,5) 116
Гл: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	9 (20,7) 34 (79,3) 43	10 (25) 30 (75) 40	7 (35) 23 (65) 20	28 (24,1) 88 (75,9) 116
Ак: есть yes нет no всего total	1 (7,7) 12 (92,3) 13	8 (18,4) 35 (81,6) 43	2 (5) 38 (95) 40	0 20 (100) 20	11 (9,5) 105 (90,5) 116
Аλ: есть yes нет no всего total	1 (7,7) 12 (92,3) 13	5 (11,5) 38 (88,5) 43	3 (7,5) 37 (92,5) 40	0 20 (100) 20	8 (6,9) 106 (93,1) 116
Дλ: есть yes нет no всего total	0 13 (100) 13	0 43 (100) 43	1 (2,5) 39 (97,5) 40	2 (10) 18 (90) 20	3 (2,6) 113 (97,4) 116
Мκ: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	1 (2,3) 42 (97,7) 43	1 (2,5) 39 (97,5) 40	0 20 (100) 20	4 (3,4) 112 (96,6) 116
Мλ: есть yes нет no всего total	2 (15,4) 11 (84,6) 13	2 (4,6) 41 (95,4) 43	0 40 (100) 40	0 20 (100) 20	4 (3,4) 112 (96,6) 116
ВЖк кровь: ВЖк blood: есть yes нет no всего total	0 13 (100) 13	3 (6,9) 40 (93,1) 43	2 (5) 38 (35) 40	0 20 (100) 20	5 (4,3) 111 (95,7) 116

Окончание табл. 8

End of table 8

Парапротеин Paraprotein	0 степень 0 degree	I степень I degree	II степень II degree	III степень III degree	Всего Total
ВЛ кровь: BJλ blood:					
есть yes	2 (15,4)	1 (2,3)	8 (20)	6 (30)	17 (14,7)
нет no	11 (84,6)	42 (97,7)	32 (80)	14 (70)	99 (85,3)
всего total	13	43	40	20	116
ВЛ моча: BJκ urine:					
есть yes	4 (30,8)	13 (29,9)	10 (25)	5 (25)	32 (27,6)
нет no	9 (69,2)	30 (70,1)	30 (75)	15 (75)	84 (72,4)
всего total	13	43	40	20	116
ВЛ моча: BJλ urine:					
есть yes	3 (23,1)	4 (9,2)	5 (12,5)	5 (25)	17 (14,7)
нет no	10 (76,9)	39 (90,8)	35 (87,5)	15 (75)	99 (85,3)
всего total	13	43	40	20	116

Примечание. ВJ — белок Бенс-Джонса.

Note. BJ — Bence Jones protein.

концентрации кальция в крови со степенью остеодеструктивного синдрома ($r = 0,19$; $p < 0,05000$).

В табл. 9 приведены результаты корреляционного анализа по Спирмену (r) между типом секретируемого парапротеина и степенью тяжести остеодеструктивного синдрома. Для выделенных показателей (Ак, Мл, Дл, ВЛ в крови, уровень кальция в крови) определены статически значимые взаимосвязи ($p < 0,05000$).

Обсуждение

Парапротеинемические гемобластозы и МВ характеризуются гетерогенным течением и могут проявляться развитием остеодеструктивного синдрома. Патогенез заболеваний определяется инфильтрацией костного мозга клональными опухолевыми клетками, секрецией моноклональных иммуноглобулинов и/или свободных легких цепей в сыворотке крови и моче. Большинство имеющихся в литературе публикаций посвящено клиническому течению, молекулярной биологии, возможностям терапии ПГ и МВ. Менее представлен анализ влияния тех или иных клинико-лабораторных признаков и их комбинаций на течение заболеваний и прогноз.

Результаты большинства проведенных исследований позволили выделить неблагоприятные факторы риска ММ (высокие уровни $\beta 2$ -микроглобулина и креатинина в сыворотке крови, низкие уровни аль-

бумина и гемоглобина, повышенная концентрация лактатдегидрогеназы, а также цитогенетические аномалии высокого риска и пожилой возраст больных), а наличие множественных литических очагов в костях и гиперкальциемии — установить III стадию заболевания по классификации Durie—Salmon, применяемой в клинической практике и в настоящее время [31, 32].

В отдельных исследованиях показана связь повреждения костей с диффузным типом инфильтрации костного мозга [33].

Во многих исследованиях убедительно продемонстрировано, что количество определяемых по данным МРТ и ПЭТ/КТ очагов деструкции является прогностическим фактором [34, 35]. Показано, что выявление более 7 очагов литической деструкции в костях по данным МРТ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [36]. L. Rasche и соавт. продемонстрировали, что наличие крупных литических очагов ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, в том числе у пациентов группы стандартного цитогенетического риска. В 14 % наблюдаемых в исследовании случаев зафиксировано наличие 3 очагов деструкции размерами 5 см и более. В этой группе больных отмечено раннее прогрессирование ММ [37].

Диффузный характер поражения костей согласно данным МРТ в сочетании со стадией III по ISS и цитогенетическими аномалиями высокого риска позволили

Таблица 9. Статистически значимые корреляционные связи (*r*) между типами парапротеинов и степенью остеодеструктивного синдрома

Table 9. Statistically significant correlations (*r*) between paraproteins types and the degree of osteodestructive syndrome

Парапротеин и другие факторы Paraprotein and other factors	Степень тяжести остеодеструктивного синдрома (0–III) Severity of osteodestructive syndrome (0–III)
Гк	0,1
Гλ	0,14
Ак	–0,19
Аλ	–0,14
Мк	–0,16
Мλ	–0,18
Дλ	0,19
ВJк кровь BJк blood	–0,07
ВJλ кровь BJλ blood	0,19
ВJк моча BJк urine	–0,07
ВJλ моча BJλ urine	0,12
Возраст Age	–0,26
Кальций Calcium	0,19

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые взаимосвязи ($p < 0,05000$). ВJ – белок Бенс-Джонса.
Note. Statistically significant relationships are highlighted in bold ($p < 0,05000$). BJ – Bence Jones protein.

выявить группу пациентов с плохим прогнозом, с крайне низкой медианой выживаемости (21 мес) и всего 35 % вероятностью 3-летней общей выживаемости [38]. Частота выявления патологических переломов и сдавления спинного мозга [39] на момент установления диагноза была выше у пациентов с остеолитическими поражениями, аномальной картиной МРТ, гиперкальциемией и плазматической инфильтрацией костного мозга (количество плазматических клеток ≥ 60 %). Было отмечено, что у пациентов с нормальной МРТ-картиной, у которых на момент постановки диагноза не было выявлено ни патологических переломов, ни сдавления спинного мозга, зафиксировано статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с больными, имевшими аномальную МРТ-картину [40].

F. Zagouri и соавт. провели анализ влияния концентрации кальция в сыворотке крови на прогноз 2129 пациентов с впервые диагностированной ММ.

У 19,5 % больных выявлена гиперкальциемия. Оценена связь гиперкальциемии с анемией, тромбоцитопенией, снижением скорости клубочковой фильтрации, наличием остеодеструктивного процесса и цитогенетических изменений высокого риска. Показано, что гиперкальциемия чаще встречалась у пациентов с высоким цитогенетическим риском и была связана со снижением выживаемости [41].

Публикации об оценке взаимосвязи между гиперкальциемией и степенью остеодеструктивного синдрома, по данным L. Вao и соавт., отсутствуют. Авторы представили результаты исследования, продемонстрировавшие, что из 91 % пациентов с ММ и остеодеструктивным процессом у большинства определялись более 3–5 очагов. При этом лишь у 16,8 % больных этой группы диагностирована гиперкальциемия [42].

При МВ клиническая картина определяется опухолевой лимфоплазмочитарной инфильтрацией преимущественно костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов и секрецией парапротеина М, наличие которого приводит к гипервязкости, а в ряде случаев – к развитию амилоидоза. Поражение костей в виде развития остеодеструктивного процесса при МВ наблюдается редко и в литературе есть лишь единичные публикации [43, 44].

В представленном нами исследовании проведена оценка влияния типа секретируемого парапротеина на степень тяжести остеодеструктивного процесса у больных ПГ и МВ.

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь между секрецией парапротеинов Дλ и ВJλ в крови, а также Ак и Мλ и степенью костных повреждений. Пациентам с секрецией Дλ и ВJλ в крови соответствовали более высокие степени остеодеструктивного синдрома – II (остеолитические очаги в 3–5 костях) и III (остеолитические очаги в 6 и более костях). У больных с секрецией Ак и Мλ определялись более легкие степени остеодеструктивного синдрома – 0 (отсутствие остеолитических очагов) и I (остеолитические очаги в 1–2 костях). Влияния других типов моноклональных белков и их фрагментов на степень остеодеструкции не зафиксировано. Также определена статистически значимая взаимосвязь между концентрацией кальция в крови и степенью остеодеструктивного синдрома. Гиперкальциемия (концентрация кальция 2,5–6,5 ммоль/л) чаще определялась у больных с остеодеструкциями II и III степеней.

Выявленные факторы риска развития остеодеструктивного процесса у пациентов с ПГ и МВ, по нашему мнению, можно рассматривать как дополнительные прогностические маркеры клинического течения этих гемобластозов и ответа на противоопухолевую терапию, что наряду с отсутствием в литературе публикаций по данной проблеме определяет необходимость более глубокого изучения и выделения прогностических групп с включением в исследование большего числа пациентов.

Полученные в нашем исследовании результаты представляют важное клиническое значение и при дальнейшем анализе могут способствовать разработке диагностического алгоритма с последующей риск-адаптированной терапией, направленной на улучшение прогноза в группах больных ПГ и МВ.

Заключение

Определена взаимосвязь между типом секретируемого парапротеина, концентрацией кальция в сыворотке крови и тяжестью остеодеструктивного синдро-

ма при ПГ и МВ. Тип секретируемого парапротеина и гиперкальциемия могут рассматриваться как прогностические факторы тяжести остеодеструктивного синдрома при ПГ и МВ.

Более высокие степени остеодеструктивного синдрома (II, III) были диагностированы у больных с секрецией в крови парапротеинов Dλ и Bλ, гиперкальциемией. Остеодеструктивный синдром меньших степеней (0 и I) определялся у больных ПГ и МВ, протекающих с секрецией парапротеинов Aκ и Mλ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Revised 4th ed.
2. Вотякова О.М., Менделеева Л.П., Стадник Е.А. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клинические рекомендации, 2020. Votyakova O.M., Mendeleeva L.P., Stadnik E.A. Waldenström's macroglobulinemia. Clinical guidelines, 2020. (In Russ.).
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 1. М.: Ньюдиамед, 2005. 280 с. Vorob'ev A.I. Guide to Hematology. Vol. 1. Moscow: N'yudiamed, 2005. 280 p. (In Russ.).
4. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Multiple myeloma and related diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 224 p. (In Russ.).
5. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
6. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации, 2020. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rehtina I.G. Multiple myeloma. Clinical guidelines, 2020. (In Russ.).
7. Willrich M.A., Katzmman J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow up of multiple myeloma and renal plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(6):907–19. DOI: 10.1515/cclm-2015-0580
8. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. и др. Определение парапротеина при плазмноклеточных опухолях. *Терапевтический архив* 2022;94(1):135–44. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326
9. Rehtina I.G., Mendeleeva L.P., Soboleva N.P. et al. Determination of paraprotein in plasma cell tumors. *Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive* 2022;94(1):135–44. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326
9. Bhatti K., Nazir A., Ostergaard S. et al. Bone involvement as a primary rare manifestation of Waldenström macroglobulinemia: a case report and prevalence in a nationwide population-based cohort study. *J Hematol* 2022;11(6):233–9. DOI: 10.14740/jh1073
10. Dougall W.C. RANKL signaling in bone physiology and cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;1(4):317–22. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3282f335be
11. Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473(2):139–46. DOI: 10.1016/j.abb.2008.03.018
12. Delmas P.D. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008;11(2):325–38. DOI: 10.1016/j.jocd.2008.02.002
13. Kukita A., Kukita T. Multifunctional properties of RANKL/RANK in cell differentiation, proliferation and metastasis. *Future Oncol* 2013;9(11):1609–22. DOI: 10.2217/fon.13.115
14. Whyte M.P., Mumm S. Heritable disorders of the RANKL/OPG/RANK signaling pathway. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4(3):254–67.
15. Mundy G.R., Raisz L.G., Cooper R.A. et al. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974;291(20):1041–6. DOI: 10.1056/NEJM197411142912001
16. Mundy G.R., Luben R.A., Raisz L.G. et al. Bone-resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Engl J Med* 1974;290(16):867–71. DOI: 10.1056/NEJM197404182901601
17. Valentin-Opran A., Charhon S.A., Meunier P.J. et al. Quantitative histology of myeloma-induced bone changes. *Br J Haematol* 1982;52(4):601–10. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb03936.x
18. Bataille R., Chappard D., Marcelli C. et al. Recruitment of new osteoblasts and osteoclasts is the earliest critical event in the pathogenesis of human multiple myeloma. *J Clin Invest* 1991;88(1):62–6. DOI: 10.1172/JCI115305
19. Taube T., Beneton M.N., McCloskey E.V. et al. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol* 1992;49(4):192–8. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00046.x
20. Dowling P., Hayes C., Reen Ting K. et al. Identification of proteins found to be significantly altered when comparing the serum proteome from multiple myeloma patients with varying degrees of bone disease. *BMC Genomics* 2014;15(1):904. DOI: 10.1186/1471-2164-15-904
21. Mylin A.K., Abildgaard N., Johansen J.S. et al. High serum YKL-40 concentration is associated with severe bone disease in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Haematol* 2008;80(4):310–7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.01027.x
22. Durie B.G., 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(3):842–54. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u
23. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Т. I–II. М.: Медицина, 1964. 1103 с. Reinberg S.A. X-ray diagnosis of diseases of bones and joints. Vol. I–II, Moscow: Meditsina, 1964. 1103 p. (In Russ.).
24. Mourad C., Cosentino A., Lalonde M.N., Omoumi P. Advances in bone marrow imaging: strengths and limitations from a clinical perspective. *Semin Musculoskelet Radiol* 2023;27(1):3–21. DOI: 10.1055/s-0043-1761612
25. Moreau P., Attal M., Caillot D. et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results

- of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2975
26. Dimopoulos M.A., Hillengass J., Usmani S. et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol* 2015;33(6):657–64. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.9961
 27. Hillengass J., Usmani S., Rajkumar S.V. et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:e302–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30309-2
 28. Pawlyn C., Fowkes L., Otero S. et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: A new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016;30:1446–8. DOI: 10.1038/leu.2015.338
 29. Van Den Berghe T., Verstraete K.L., Lecouvet F.E. et al. Review of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI for multiple myeloma and its precursors (monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma). *Skeletal Radiol* 2022;51(1):101–22. DOI: 10.1007/s00256-021-03903-8
 30. Луцки Н.С., Менделеева Л.П., Яцык Г.А. Информативность магнитно-резонансной томографии всего тела с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфильтрации костного мозга у больных множественной миеломой (обзор литературы). *Онкогематология* 2022;17(1):87–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94
 - Lutsik N.S., Mendeleva L.P., Yatsik G.A. Informative value of whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted images for the detection of bone marrow infiltration in patients with multiple myeloma (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(1):87–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-87-94
 31. Hagen P., Zhang J., Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J* 2022;12(5):83. DOI: 10.1038/s41408-022-00679-5
 32. Hose D., Beck S., Salwender H. et al. Prospective target assessment and multimodal prediction of survival for personalized and risk-adapted treatment strategies in multiple myeloma in the GMMG-MM5 multicenter trial. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):65. DOI: 10.1186/s13045-019-0750-5
 33. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. и др. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии. *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(1):112–8.
 - Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu. et al. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(1):112–8. (In Russ.).
 34. Usmani S.Z., Mitchell A., Waheed S. et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013;121(10):1819–23. DOI: 10.1182/blood-2012-08-451690
 35. Bartel T.B., Haessler J., Brown T.L. et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068–76. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280
 36. Walker R., Barlogie B., Haessler J. et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1121–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5803
 37. Rasche L., Angtuaco E., Alpe T. et al. The presence of large focal lesions is a strong independent prognostic factor in multiple myeloma. *Blood* 2018;132(1):59–66. DOI: 10.1182/blood-2018-04-842880
 38. Mouloupos L.A., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Diffuse pattern of bone marrow involvement on magnetic resonance imaging is associated with high risk cytogenetics and poor outcome in newly diagnosed, symptomatic patients with multiple myeloma: a single center experience on 228 patients. *Am J Hematol* 2012;87(9):861–4. DOI: 10.1002/ajh.23258
 39. Bernstein Z.S., Kim E.B., Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications. *Cells* 2022;11(15):2308. DOI: 10.3390/cells11152308
 40. Kanellias N., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. Newly diagnosed multiple myeloma patients with skeletal-related events and abnormal MRI pattern have poor survival outcomes: a prospective study on 370 patients. *J Clin Med* 2022;11(11):3088. DOI: 10.3390/jcm11113088
 41. Zagouri F., Kastritis E., Zomas A. et al. Greek Myeloma Study Group. Hypercalcemia remains an adverse prognostic factor for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel antimyeloma therapies. *Eur J Haematol* 2017;99(5):409–14. DOI: 10.1111/ejh.12923
 42. Bao L., Wang Y., Lu M. et al. Hypercalcemia caused by humoral effects and bone damage indicate poor outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer Med* 2020;9(23):8962–9. DOI: 10.1002/cam4.3594
 43. Stone M.J., Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95(3):359–64. DOI: 10.3324/haematol.2009.017251
 44. Kyle R.A., Ansell S.M., Kapoor P. Prognostic factors and indications for treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016;29(2):179–86. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.014

Вклад авторов

О.Н. Писаревская: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.А. Алексеев: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Рукавицын: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

O.N. Pisarevskaya: concept and design development, data collection and analysis, article writing, review of publications on the article topic;

S.A. Alekseev: article writing, review of publications on the article topic;

O.A. Rukavitsyn: concept and design development, data collection and analysis, article writing, review of publications on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Н. Писаревская / O.N. Pisarevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5216-8321>

С.А. Алексеев / S.A. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0003-1329-8689>

О.А. Рукавицын / O.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-1309-7265>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia.