

УДК 616-006.448-039.36-07

Моноклональная гаммапатия и ее роль в опухолевой прогрессии у жителей Гомельского региона Беларуси

Козич Ж. М.¹, Смирнова Л. А.², Мартинков В. Н.¹, Пугачева Ж. Н.¹, Михно С. П.¹

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Моноклональные гаммапатии включают в себя широкий спектр нарушений, сопровождающихся лимфоплазмочитарной пролиферацией и продукцией аномального моноклонального белка. Нарушения могут встречаться как при различной патологии органов пищеварения, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных процессах, так и при предопухолевых состояниях, включающих моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ) и тлеющую множественную миелому (ТММ), и при злокачественных заболеваниях, к которым относятся симптоматическая множественная миелома (ММ), острый лейкоз из плазматических клеток (ОПЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ).

В клинической практике существует проблема раннего распознавания парапротеинемических гемобластозов. В данной статье мы рассмотрели основные симптомы и заболевания, служащие предвестниками опухолевого процесса и представили результаты собственных исследований.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, множественная миелома, факторы прогрессии.

Введение. Выявляемые нарушения нормального соотношения между фракциями белков сыворотки крови или появление моноклональных иммуноглобулинов являются признаком соматической патологии. Эти нарушения могут присутствовать при заболеваниях соединительной ткани, заболеваниях, связанных с патологией эндокринной системы, заболеваниях с повышенным риском развития переломов, некоторых заболеваниях органов пищеварения, почек, дерматологических заболеваниях, иммунодефицитных состояниях и в то же время могут быть предвестниками опухолевых заболеваний [1]. Такие изменения, как повышение скорости оседания эритроцитов, присутствие анемического синдрома, повышение уровня креатинина или боли в костях, могут быть первым признаком присутствия в сыворотке крови моноклональных иммуноглобулинов, продуцируемых в избытке, что дает возможность заподозрить МГНЗ.

Идиопатическая МГНЗ может присутствовать у 1 % населения старше 50 лет и до 10 % у лиц старше 80 лет. Из-за бессимптомного течения заболевания наличие моноклональных белков остается не выявленным в 35–50 % случаев [2]. М-белок обычно является случайной находкой при обследовании пациента по другому поводу и только его присутствие в высокой концентрации может проявляться какой-либо симптоматикой, например нарушением функции почек.

Таким образом, диагноз МГНЗ подтверждается при наличии клональных плазматических клеток в костном мозге (менее 10 %) и при присутствии патологического М-протеина, выявленного методом электрофоретического исследования сывороточного белка, или при обнаружении легких цепей иммуноглобулинов.

Клиническое значение МГНЗ состоит в том, что в большинстве случаев она прогрессирует в гематологические злокачественные новообразования. Трансформации в опухоль способствуют различные факторы, такие как генетические и хромосомные аномалии, взаимодействие между клетками костного мозга и его микроокружением, воздействие цитокинов или других механизмов иммунной системы. В зависимости от типа иммуноглобулина, вырабатываемого клональными плазматическими



ми клетками, МГНЗ прогрессирует в разные варианты опухолевых заболеваний. Так, при секреции IgG или IgA чаще развивается ММ, а при секреции IgM — МВ или другие лимфопролиферативные заболевания, при секреции легких цепей чаще развивается ММ легких цепей или амилоидоз с секрецией легких цепей иммуноглобулинов [3].

Поскольку переход от МГНЗ к злокачественному состоянию — это длительный процесс, дифференциальный диагноз между МГНЗ и неопухолевыми заболеваниями часто является сложной задачей и мало внимания уделяется исследованию других нарушений, вызываемых М-белком [1].

Появление моноклонального белка в сыворотке крови или моче часто приводит к поражению различных органов из-за его отложения в тканях. В клинической практике необходимо обращать внимание на категорию пациентов с симптомами органных поражений, связанных с паропро-теином.

При появлении признаков повреждения почек, а в частности, при повышении уровня креатинина, выявлении белка в моче (протеинурии), в первую очередь необходимо исключить заболевания почек неопухолевой природы [3]. К таким заболеваниям относят иммуноактивные гломерулонефриты, гломерулонефриты с криоглобуленемией, пролиферативные гломерулонефриты, тубулярные поражения почек, синдром легких цепей Фанкони, а также аутоиммунные заболевания с поражением почек [5]. Моноклональный М-протеин, связанный с МГНЗ при поражении почек, чаще всего представлен легкими цепями иммуноглобулинов и характеризуется наличием патологического опухолевого клона в костном мозге. В большинстве случаев в данной ситуации МГНЗ прогрессирует во ММ [3].

Одним из методов исследования, который используется для дифференциальной диагностики МГНЗ, является биопсия почек. Но в последнее время в литературе появляются данные о неинвазивных маркерах повреждения почек, исследуемых в сыворотке крови [3]. К ним относится галектин-3, который относится к семейству лектинов, влияющих на клеточный цикл, адгезию, апоптоз, миграцию и пролиферацию клеток. Он также экспрессируется клетками ММ, обнаруживается в цитоплазме, активно подавляя апоптоз, а также является медиатором выживания опухолевых клеток [4].

Одним из частых симптомов, с которым пациенты обращаются к врачу, являются боли в костях. Наличие болевого синдрома в костях, как и признаки поражения почек, могут явиться одними из первых клинических проявлений развития опухолевого процесса. В его основе лежат нарушения процессов ремоделирования костной ткани, приводящие к увеличению резорбции кости, в сочетании с уменьшением образования новой костной ткани. Однако признаки резорбции костной ткани присутствуют не только при симптоматической ММ, но встречаются и при состояниях, предшествующих опухолевой прогрессии, в частности при МГНЗ, что подтверждается наличием в периферической крови маркеров деструкции костной ткани, связанных с повышенной резорбтивной функцией [5].

В настоящее время существуют противоречивые данные о механизмах поражения костей скелета при МГНЗ [5]. Во многих исследованиях показана связь между МГНЗ и низкой минеральной плотностью костей — остеопорозом, приводящим к увеличению риска развития переломов [6]. Поэтому обнаружение переломов, не связанных с травмами, является поводом для биопсии костного мозга у пациентов МГНЗ с целью исключения ММ.

Дифференциальная диагностика МГ, связанной с наличием М-белка, основана на раннем выявлении повреждений различных органов и тканей, поэтому ранняя диагностика требует мониторинга маркеров начального повреждения органов у пациентов из группы риска.

В нашей работе представлены результаты исследования взаимосвязи ряда маркеров с прогрессированием МГ.

Цель работы — изучение маркеров раннего повреждения органов, обусловленного опухолевой прогрессией у пациентов с МГНЗ.

Материалы и методы. В исследование было включено 159 пациентов с МГ, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в период 2018–2021 гг. Все пациенты распределены по группам исследования: первая группа — пациенты МГНЗ ($n = 98$), и вторая группа — МГ без признаков опухолевой прогрессии ($n = 61$).

Всем пациентам выполнено клиническое исследование крови и мочи с определением уровня моноклонального белка в сыворотке крови методом иммунофиксации и определение белка в моче,



аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием клеток методом проточной цитометрии, гистологическое исследование костного мозга с иммуногистохимией, определение функции почек (исследование расчетной скорости клубочковой фильтрации), определение уровня галектина-3 в сыворотке крови, маркеров деструкции костной ткани (ВАР, остеокальцин), КТ низкодозное всего тела и МРТ диффузно-взвешенное всего тела.

Диагноз МГНЗ подтвержден у пациентов при обнаружении в костном мозге опухолевых или аберрантных плазматических клеток не более 10 % и наличии патологического парапротеина в крови и/или моче менее 30 г/л, при отсутствии поражения органов-мишеней (CRAB-критериев — очагов деструкции в костях скелета, гиперкальциемии, анемии, поражения почек и синдрома гипервязкости, связанного с полиферативным процессом). К признакам прогрессии отнесено появление любого одного из CRAB-критериев.

Определение уровня галектина-3 в сыворотке крови проводилось методом СМИА на анализаторе ARCHITECT 12000SR.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v.6.1.

Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни и критерия хи-квадрат. Показатели беспрогрессивной выживаемости в подгруппах сравнивали с помощью Лог-рангового критерия. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 159 пациентов, включенных в исследование, 57 (35,3 %) мужчины и 103 (64,7 %) женщины. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил 61 год (25 % и 75 % — 54,0 и 67,0). Иммунохимический вариант с иммуноглобулином IgG был у 38,9 % пациентов, IgA у 7,5 % и IgM у 19 %; биклональная гаммапатия была обнаружена у 22 % пациентов. Тип легкой цепи каппа или лямбда был обнаружен у 26,4 % пациентов (таблица 1). Отношение свободных легких цепей было ненормальным у 55,2 %.

Средний процент опухолевых плазматических клеток в костном мозге составлял 2,7 % (диапазон от 0 до 10 %). Наличие клональных клеток при ИГХ выявлено у 13,2 %.

Таблица 1 — Характеристика группы пациентов с моноклональной гаммапатией

Показатель	МГ (n = 159)
Иммунохимический вариант:	
IgG	62 (39 %)
IgA	12 (7,5 %)
IgM	19 (11,8 %)
Легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда	42 (26,4 %)
Биклональная гаммапатия	22 (13,8 %)
Гемоглобин <120 г/л	50 (31,4 %)
ЛДГ, Ед/л >280 Ед/л	14 (8,8 %)
Уровень кальция >2,75 ммоль/л	19 (11,9 %)
β 2-микроглобулин >3 мг/л	70 (44,1 %)
Уровень креатинина >180 мкмоль/л	16 (10,1 %)
Нарушения соотношения легких цепей иммуноглобулинов κ/λ (<0,26 и >1,65)	84(55,2 %)
Галектин-3 в норме	47 (29,6 %)
Остеокальцин в норме	140 (88,1 %)
ВАР (костная щелочная фосфатаза) в норме	147 (92,2 %)

Уровень гемоглобина менее 120 г/л был определен у 31,4 % пациентов. В каждом случае анемия была вызвана причинами, отличными от пролиферации плазматических клеток, такими как дефицит железа, почечная недостаточность.

Превышение уровня креатинина сыворотки более 180 мкмоль/л обнаружено у 10,1 % пациентов (могло быть обусловлено причинами, не связанными с пролиферацией плазматических клеток) и чаще встречалось при такой патологии как сахарный диабет или гломерулонефропатии.



Превышение нормы галектина-3 среди пациентов с поражением почек — 51,6 % (16/31) было значимо чаще, чем среди остальных пациентов — 1,3 % (1/80), $p < 0,0001$ для критерия хи-квадрат. В результате исследования выявлено значимое превышение уровня галектина-3 у пациентов с секретцией легких цепей иммуноглобулинов ($p = 0,0001$). У пациентов с нарушением функции почек и высоким уровнем галектина-3 в 1,52 раза чаще было превышение β 2-микроглобулина (>3 мг/л) по сравнению с пациентами с нормальными показателями галектина-3 ($p = 0,051$).

Несмотря на относительно малый временной промежуток наблюдения и небольшое количество случаев, в нашем исследовании установлено, что пациенты с высоким уровнем галектина-3, наличием легких цепей иммуноглобулинов, высоким уровнем β 2-микроглобулина и поражением почек прогрессировал и до ММ чаще, чем пациенты, не имеющие сочетание данных признаков. Мы предположили, что эти показатели в совокупности на первичном этапе диагностики могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические маркеры с высоким риском развития ММ у пациентов МГНЗ.

За период наблюдения во второй группе исследования (пациенты МГ без признаков опухолевой прогрессии) обнаружены различные виды соматической патологии или другие опухоли (таблица 2).

Таблица 2 — Основные типы патологии, связанные с МГ

Тип патологии	Группа МГ без признаков опухолевой прогрессии ($n = 61$)
Опухоли лимфоидной ткани (ЛГМ; НХЛ)	4
Сахарный диабет	12
Заболевания печени	8
Амилоидоз почек	1
Различные варианты гломерулонефрита	14
Аутоиммунные заболевания	6
Инфекции	12
Саркоидоз	1
Солидные опухоли (аденокарциномы)	3

За период наблюдения среди пациентов из первой группы исследования (с МГНЗ) прогрессия заболевания ММ или другие лимфоидные пролиферации (макроглобулинемия Вальденстрема, НХЛ) выявлена в 15,5 % случаев (15 из 98).

В данной группе была оценена взаимосвязь ряда маркеров с частотой выявления прогрессии и беспрогрессивной выживаемости пациентов.

Возраст пациентов старше 65 лет на момент постановки диагноза не был значимо связан с риском прогрессирования ($p = 0,114$).

Среди пациентов с МГНЗ, прогрессирующих за период наблюдения, вариант с секретцией IgM встречался в 2,46 раз чаще, чем среди пациентов без прогрессии ($p = 0,096$, [0,79–11,39]).

При рассмотрении факторов прогрессии были выявлены значимые отличия при определении иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток. Так, у пациентов с фенотипом опухолевых клеток, содержащих CD20 > 20 %, прогрессия заболевания развилась в 46,7 % случаев, что в 4,73 раза чаще, чем у пациентов без этого маркера ($p = 0,0001$, ОШ 7,98 (95% ДИ 2,29–27,86). При этом, 80 % из спрессирующих пациентов с CD20 > 20 % были с секретцией IgM.

Превышение уровня CD56 > 20 % определялось в 60 % случаев (9/15) у пациентов с прогрессией, и в 37 % (30/81) случаев у пациентов без прогрессии. Несмотря на незначимость отличий ($p = 0,096$, ОШ 2,55 (95% ДИ 0,83–7,87), CD56 > 20 % выявлялся в 1,62 раза чаще у пациентов с прогрессией заболевания.

При изучении уровня других кластеров дифференцировки, таких как CD117 > 20 % и CD200 > 20 %, установлено, что превышение их уровня также чаще определялось у пациентов с прогрессией, хотя различия были незначимыми ($p = 0,584$, ОШ 1,64 (95% ДИ 0,27–9,89) для CD200 > 20 % и $p = 0,116$, ОШ 2,83 (95% ДИ 0,74–10,78) для CD117 > 20 %). Согласно данным литературы [7], присутствие указанных маркеров на опухолевых клетках можно отнести к факторам риска.



Концентрация сывороточного М-белка и аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови явились наиболее важными факторами риска прогрессирования МГНЗ. Так, в нашем исследовании у пациентов с прогрессией МГНЗ М-белок более 15 г/л определялся 1,89 раз чаще, чем у пациентов без прогрессии, уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,009$, ОШ 6,78 (95% ДИ 1,39–32,99). Аномальное соотношение легких цепей выявлено в 85,7 % случаев (12/14) у пациентов с прогрессией, что в 1,54 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии (уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,033$, ОШ 4,80 (95% ДИ 1,01–22,84).

Среди пациентов с IgM МГНЗ наличие двух неблагоприятных факторов риска, а именно аномального соотношения свободных легких цепей в сыворотке и высокого уровня сывороточного М-белка (≥ 15 г/л), было связано с высоким риском прогрессирования по сравнению с пациентами с одним неблагоприятным фактором риска и среди пациентов без факторов риска. У 90 % пациентов с секрецией IgM, CD20 > 20 % и аномальным соотношением легких цепей выявлена прогрессия в макроглобулинемию Вальденстрема ($p = 0,003$). У пациентов с секрецией IgG, IgA и CD56 > 20 % чаще фиксировалась прогрессия до ММ, что подтвердило данные американского исследования относительно риска прогрессирования в соответствии с подтипом МГНЗ и конкретных связанных факторов риска [2].

В группе МГНЗ изменение соотношения каппа/лямбда (κ/λ) < 0,1 и > 10 среди пациентов с М-градиентом > 15 г/л встречалось значимо чаще 20,3 % (16/79), чем среди остальных пациентов 0 % (0/134), $p = 0,0001$ для критерия хи-квадрат, ОШ 69,90 (95% ДИ 4,13–1183,65) и было связано с худшей беспрогрессивной выживаемостью (Log-Rank Test $p = 0,004$)

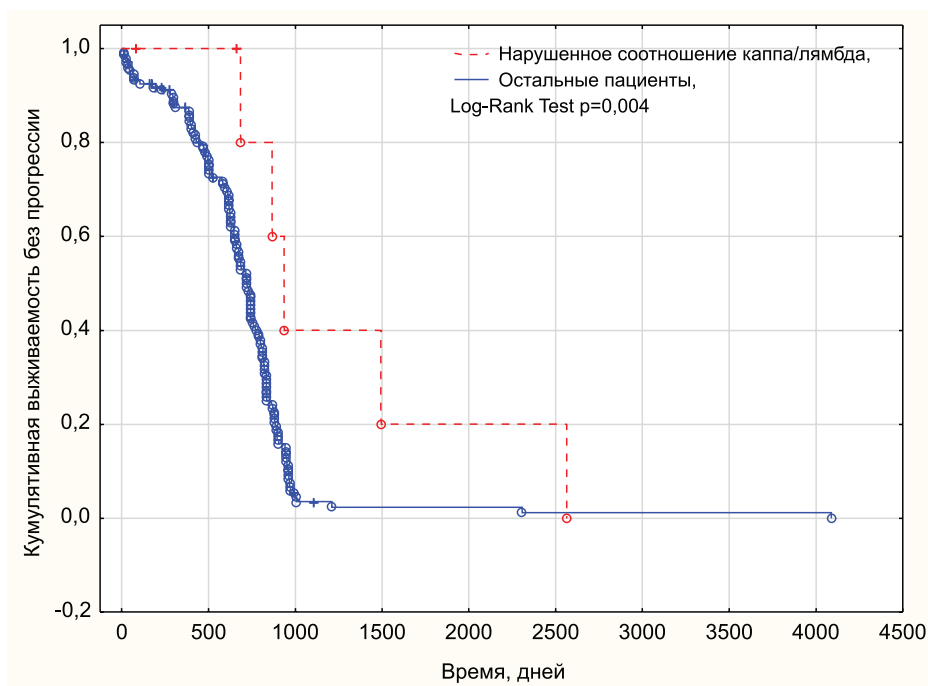


Рисунок 1 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов МГНЗ в зависимости от соотношения каппа/лямбда

Одним из других изученных факторов риска прогрессирования было превышение уровня ЛДГ у пациентов с прогрессией. Так, повышение уровня ЛДГ > 280 Ед/л встречалось в 26,7 % случаев (4/15), что в 4,43 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии — 6 % случаев (5/83), уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,011$, ОШ 5,67 (95% ДИ 1,32–24,39).

Несмотря на то что наличие деструктивных поражений костей является одним из основных признаков ММ, по данным некоторых исследований [6], они могут появляться на ранней стадии опухолевого процесса, т. е. на стадии МГНЗ. У пациентов, у которых развилась прогрессия ММ (26,7 % случаев, 4/15), при первичном осмотре были выявлены единичные деструктивные изменения костной ткани или нарушения минеральной плотности. Связи количественных изменений

содержания маркеров резорбции костной ткани (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза) и прогрессией не было обнаружено в нашем исследовании. Возможно, это связано с отсутствием множественных костно-деструктивных изменений у пациентов с МГНЗ и малым сроком наблюдения.

Заключение. Важность изучения МГНЗ связана не только с высоким риском ее трансформации в злокачественные лимфоплазмочитарные заболевания, но и с тем, что при этом состоянии патологический клон, продуцирует М-протеин, который имеет способность накапливаться в органах и тканях, приводя к их повреждению, а также к развитию тромбозов, остеопороза, повышенному риску инфекций. Процентное содержание клональных плазматических клеток в костном мозге, уровень М-белка, а также биологические характеристики, включая продукцию легких цепей, помогают прогнозировать риск развития МГНЗ при диспротеинемиях. Нами были рассмотрены некоторые маркеры, которые могут быть использованы в качестве прогностических факторов при диагностике лимфоплазмочитарных опухолей. В результате было показано, что имеются значительные различия в риске прогрессирования у пациентов МГНЗ с секрецией IgM с присутствием таких факторов, как высокий уровень CD20, уровень М-белка >15 г/л, аномальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов и превышение уровня ЛДГ. Это дает возможность клиницистам получить более точную прогностическую информацию на ранних этапах диагностики и относить пациентов к группам риска с соответствующим режимом мониторинга для своевременного назначения терапии.

Литература

1. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review / V. L. Thijssen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta — Rev. Cancer.* — 2015. — Vol. 1855, № 2. — P. 235–247.
2. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. A. Kyle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 8. — P. 564–569.
3. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma / N. W. C. J. van de Donk [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2016. — Vol. 38, № 1. — P. 110–122.
4. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance / F. Bridoux [et al.] // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 87, № 4. — P. 698–711.
5. Giuliani, N. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) / N. Giuliani, S. Colla, V. Rizzoli // *Exp. Hematol.* — 2004. — Vol. 32, № 8. — P. 685–691.
6. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. / S. Y. Kristinsson [et al.] // *Blood.* — 2010. — Vol. 116, № 15. — P. 2651–2655.
7. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. / B. M. Foster [et al.] // *Biomedicines.* — 2018. — Vol. 6, № 1. — P. 1–19.

Monoclonal gammopathy and its role in tumor progression in residents of Gomel region of Belarus

Kozich Zh. M.¹, Smirnova L. A.², Martinkov V. N.¹, Pugacheva Zh. N.¹, Mikhno S. P.¹

¹State Institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel, Republic of Belarus;

²State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

Monoclonal gammopathies include a wide range of disorders accompanied by lymphoplasmacytic proliferation and abnormal monoclonal protein production. Disorders can occur both in various pathologies of the digestive system, autoimmune diseases, inflammatory processes and in precancerous conditions, including monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple



myeloma (SMM), and malignant diseases, which include symptomatic multiple myeloma (MM), acute plasma cell leukemia (APL) and Waldenstrom's macroglobulinemia (MB).

In clinical practice, there is a problem of early recognition of paraproteinemic chemoblastoses. In this article, we examined the main symptoms and diseases that serve as precursors of the tumor process and presented the results of our own research.

Keywords: monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, progression factors.

Поступила 11.06.2021