

**Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I**

S.S. Bessmeltsev

**АБСТРАКТ**

Multiple myeloma (MM) is a malignancy characterized by bone marrow infiltration with plasma cell and extensive skeletal bone destruction resulting in bone pain and fractures. This review presents typical laboratory findings and clinical presentation of multiple myeloma. Multiple myeloma is definite when the following hallmarks are present:  $\geq 10\%$  of clonal plasma cells in the bone marrow, M protein in serum or urine (except nonsecretory myeloma), hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or osteolytic lesions in skeletal bones. Monoclonal (M) proteins are detected using serum protein electrophoresis and immunofixation. In addition, urine protein electrophoresis and immunofixation or a serum free light-chain assay are essential. The International Staging System classifies MM patients into three groups of risk — standard, intermediate, or high — depending on the  $\beta_2$ -microglobulin and albumin serum levels. The presence of any one of the following indicates high-risk myeloma: a 13q deletion or hypodiploidy on metaphase cytogenetic studies, a 17p deletion, immunoglobulin heavy-chain translocations t(4;14) or t(14;16), or a plasma cell labeling index  $\geq 3\%$ . This review presents laboratory findings and clinical manifestations of monoclonal gammopathy of undetermined significance, asymptomatic myeloma ('smouldering myeloma'), nonsecretory myeloma, solitary bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, plasma cell leukemia, Waldenstrom's macroglobulinemia, amyloidosis, and other diseases.

**Keywords:** multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, asymptomatic myeloma, M protein, clonal plasma cells.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, FMBA  
191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation

S.S. Bessmeltsev, MD, PhD, DSci, Prof., Assistant Director  
bsshem@hotmail.com

**Correspondence should be sent to**

191024, ul. 2 Sovetskaya, d. 16, St. Petersburg, Russian Federation  
Tel: +7(812)7176780

**Корреспондентский адрес:**

191024, ул. 2 Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация  
Тел: +7(812)7176780

Принято в печать: 6 мая 2013 г.

**Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I**

С.С. Бессмельцев

**РЕФЕРАТ**

Множественная миелома (ММ) — опухолевое заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками и обширным поражением костей скелета, что сопровождается болью и переломами костей. В обзоре представлены лабораторные признаки и клинические симптомы, характерные для ММ. Диагноз ММ не вызывает сомнений при обнаружении в костном мозге 10% и более клональных плазматических клеток, М-протеина в сыворотке или моче (кроме несекретирующей миеломы), гиперкальциемии, почечной недостаточности, анемии или очагов лизиса в костях скелета. Для выявления М-протеина используют электрофорез сывороточных белков и иммунофиксацию. Кроме того, необходимы электрофорез и иммунофиксация мочевых белков или определение свободных легких цепей иммуноглобулинов. Международная система стадирования в зависимости от уровня  $\beta_2$ -микроглобулина и альбумина в сыворотке подразделяет больных ММ на три группы риска: стандартного, промежуточного и высокого. Анализ хромосомных нарушений позволяет более надежно стратифицировать больных на группы риска. Установлено, что del(13), t(4;14) или t(14;16), del(17p), гиподиплоидия и индекс метки плазматических клеток 3% и более существенно ухудшают прогноз ММ.

В обзоре представлены лабораторные признаки и клинические симптомы моноклональной гаммапатии неясного генеза/неопределенного значения, асимптоматической миеломы (тлеющей миеломы), несекретирующей миеломы, солитарной плазмоцитомы кости, экстрамедуллярной плазмоцитомы, плазмоклеточного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза и других заболеваний.

**Ключевые слова:**

множественная миелома, моноклональные гаммапатии неясного генеза, асимптоматическая миелома, М-протеин, клональные плазматические клетки.

**ВВЕДЕНИЕ**

Множественная миелома (ММ) — опухолевое заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток, которая обусловлена хромосомными нарушениями и патологией стромального микроокружения. Заболевание также характеризуется присутствием моноклонального белка в крови и/или моче.

ММ составляет 1% среди всех онкологических заболеваний и 10–13% среди гематологических опухолей. На ММ приходится 2% летальных исходов при всех злокачественных опухолях. Заболевание встречается во всех странах мира у людей всех рас. В западных странах и США заболеваемость ММ составляет 5–10 случаев на 100 000 человек в год. Например, в Италии ежегодно выявляется около 4000 новых случаев ММ, а в США —

20 000. Смертность составляет 4,1 случая на 100 000 населения в год. Заболеваемость японцев и китайцев значительно ниже — 1 на 100 000 населения. Заболеваемость ММ в России составляет 1,7 случая на 100 000 населения. Ежегодно заболевает около 2000 человек и столько же умирает [1, 2].

ММ — болезнь пожилого возраста. Медиана возраста примерно 70 лет; только у 37 % больных ко времени диагностики заболевания возраст менее 65 лет. В возрасте 65–74 лет заболевает 26 % человек, в возрасте 75 лет и старше — 37 %. Пациенты в возрасте 80 лет болеют в 10 раз чаще 50-летних. Доля лиц моложе 40 лет не превышает 2–3 %, а моложе 30 лет — 0,3 %. Мужчины болеют чаще (около 60 %), чем женщины. Ежегодная распространенность ММ у лиц в возрасте 65–74 лет около 31 случая на 100 000 человек, а в возрасте 75 лет и старше — до 46 случаев [1, 2]. В последующем число пожилых больных ММ, вероятно, будет возрастать, что связано с улучшением показателей выживаемости за счет использования новых препаратов и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также с увеличением продолжительности жизни населения планеты в целом.

### ПАТОГЕНЕЗ

ММ возникает на уровне самых ранних предшественников В-лимфоцитов, а моноклональный пул потомков первично трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток. По мере созревания клетки утрачивают цитоплазматические иммуноглобулины, однако иммуноглобулины появляются на их поверхностной мембране. В конечном итоге эти клетки превращаются в полностью зрелые плазматические клетки, которые теряют поверхностные иммуноглобулины, но в то же время способны секретировать иммуноглобулины соответствующего класса в межклеточную среду. Процесс дифференцировки В-клеток предшественниц в зрелые клетки характеризуется, в частности, сериями перестроек сегментов генов иммуноглобулинов, а также приобретением и потерей поверхностных маркеров в зависимости от последовательности этапов дифференцировки [3, 4]. Зрелые плазматические клетки теряют В-клеточные антигены и приобретают антиген CD38. Гены, кодирующие синтез тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, локализованы в хромосомах 14 (для тяжелых цепей) и 2, 22 (для легких цепей  $\kappa$ ,  $\lambda$  соответственно).

Опухолевые клетки при ММ обладают определенными закономерностями роста. Важная особенность этого заболевания в том, что большинство миеломных клеток в костном мозге находится вне клеточного цикла (фаза  $G_0$ ). На стадии клинических проявлений доля опухолевых клеток, находящихся в клеточном цикле (S-фаза), составляет менее 3 %. На ранних стадиях заболевания рост опухоли носит экспоненциальный характер с 2–3-дневным периодом удвоения. При достижении опухолью размера, при котором она может быть распознана клинически (количество опухолевых клеток около  $10^{12}/м^2$  поверхности тела, масса около 1 кг/ $м^2$ ), фракция растущих клеток снижается. Рост опухолевых клеток практически полностью замедляется и приближается к нулевой отметке при массе опухоли около 5 % от массы

тела. Однако такая опухолевая масса несовместима с жизнью. Рост опухоли может остановиться (опухоль достигает плато) при меньшей опухолевой массе. В таких случаях наблюдается относительно спокойное, более длительное течение заболевания [2].

Необходимым условием развития ММ являются реципрокные адгезивные взаимодействия миеломных клеток с компонентами костномозгового гемопоэтического микроокружения, которое служит источником факторов роста и цитокинов, обеспечивающих условия для предпочтительного роста опухолевых клеток, их выживания, дифференциации, миграции и защиты от спонтанного или индуцированного химиотерапией либо другими причинами апоптоза. В миеломных клетках и клетках стромы функционирует множество сигнальных систем, которые запускаются взаимодействием факторов роста и цитокинов со своими рецепторами, а также активацией молекул клеточной адгезии. Сигнальные каскады включают значительное количество протеинкиназ, в т. ч. серинтреонин- и тирозинкиназ, транскрипционные факторы, а также множество других сигнальных молекул белковой природы. Сигнальные пути начинаются с активации рецепторов и заканчиваются транскрипцией таргетных генов, кодирующих соответствующие белки, например, циклин D, циклинзависимые киназы, антиапоптотические белки и др. Для ММ характерны проявления сверхактивации пролиферативных антиапоптотических сигнальных систем. Критическими для ММ становятся конститутивно активные киназы: PI3-K/АКТ (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа В), MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы; RAS/RAF/MEK/ERK), JAK/STAT3 (Янус-киназа/передатчик сигнала и активатор транскрипции 3-го типа) и транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B и STAT3, которые регулируют транскрипцию генов, ответственных за адгезию, регуляцию клеточного цикла, лекарственную резистентность и другие функции [2, 5]. Миеломные клетки экспрессируют на своей поверхности множество молекул, которые обладают адгезивными свойствами. Идентификация молекул адгезии ICAM-1 (CD54) и N-CAM (CD44) на плазматических клетках человека стала началом для исследований в этом направлении. Были обнаружены и другие антигены, например N-CAM (CD56) и LFA-3 (CD58), которые стали признаками, подтверждающими злокачественный характер плазматических клеток [6].

Одной из характерных особенностей миеломных клеток считается высокая экспрессия синдекана-1 (CD138) на плазматической мембране. Благодаря способности связывать и модулировать активность многих эффекторных молекул, таких как белки внеклеточного матрикса, гепарансульфат-зависимые гемопоэтические факторы роста и цитокины, синдекан-1 способствует росту, выживанию и диссеминации неопластических клеток. Синдекан-1 вместе с интегринами усиливает адгезию миеломных клеток к строме костного мозга и принимает участие в их взаимодействиях с гемопоэтическим микроокружением. Этот протеогликан действует на клеточной поверхности, но будучи сброшенным с плазматической мембраны под действием протеиназ, он проникает в микроокружение костного мозга и затем в периферическую кровь [7]. Предполагается, что самый важный вклад синдекана-1 в развитие ММ заключается в стимуляции ангиогенеза, который необходим для роста

и метастазирования опухоли. К группе гепарансульфат-зависимых факторов роста относятся фактор роста фибробластов 2-го типа (FGF-2) [8], эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [9], фактор роста гепатоцитов (HGF) [10] и связывающие гепарансульфат эпидермальные факторы роста (EGF), которые имеют рецепторы с тирозинкиназной активностью [11]. VEGF, продуцируемый стромальными и миеломными клетками, считается критическим активатором ангиогенеза; кроме того, он способствует росту, выживанию и миграции миеломных клеток. Синдекан-1, сброшенный с плазматической мембраны в микроокружение костного мозга, образует комплекс с этим фактором роста. Данный комплекс, укрепившись в строме костного мозга, воздействует на рецепторы с тирозинкиназной активностью на эндотелиальных клетках, способствуя росту последних и вовлечению в неоангиогенез [12].

Выживание миеломных клеток увеличивается при действии ростовых факторов (интерлейкинов: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12, ИЛ-17; фактора некроза опухолей — ФНО- $\alpha$ ), секреторируемых клетками стромы, а затем и опухолевыми клетками. ИЛ-6 активирует путь JAK2/STAT3 в миеломных клетках, приводя к гиперэкспрессии Bcl-XL и ингибиции CD95, что, в свою очередь, ведет к адгезии клетка-клетка или клетка-внеклеточный матрикс и регулирует выживаемость большинства опухолевых клеток. Определяемое интегринами взаимодействие с внеклеточным матриксом (фибронектином) делает клетки более устойчивыми к индукторам апоптоза [13, 14]. Семейство интегринов — главный класс рецепторов, посредством которых клетки взаимодействуют с компонентами внеклеточного матрикса. Адгезия миеломных клеток к фибронектину осуществляется посредством интегринов  $\alpha_4\beta_1$  и  $\alpha_5\beta_1$ , которые блокируют CD95 (Fas) и индуцируют апоптоз, регулируемый клеточным FLIP-L. Клетки, сцепленные с фибронектином, становятся относительно резистентными к CD95-индуцированной клеточной гибели по сравнению с клетками, находящимися в суспензии [15].

Специфические ферменты семейства Ku, участвующие в репарации ДНК, также вносят свой вклад в развитие ММ. Изучена экспрессия и функция при ММ Ku-протеинов, в частности гетеродимеров Ku86 и Ku70. Нормальная экспрессия и функция Ku в опухолевых клетках больных ММ препятствуют развитию химио-резистентности. Высказано предположение, что Ku перемещается на мембрану миеломных клеток, вызывает активацию CD40, прикрепляется к строме костного мозга путем адгезии с фибронектином. Такая связь ведет к апоптозу и увеличивает чувствительность опухолевых клеток к химиолучевой терапии [16, 17].

Важная роль в механизме формирования ММ отводится протеасоме, присутствующей во всех клетках и расщепляющей различные типы белков, многие из которых являются регуляторными, контролирующими клеточный цикл. Протеасома вызывает протеолиз эндогенного ингибитора ядерного фактора каппаВ (NF- $\kappa$ B) — I $\kappa$ B. Расщепление I $\kappa$ B активирует NF- $\kappa$ B, который усиливает экспрессию адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и увеличивает секрецию стромальными клетками ростовых и антиапоптотических цитокинов — ключевых факторов ангиогенеза VEGF и FGF-2. Цитокины можно

классифицировать как индуцирующие (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-3, ИЛ-10) и ингибирующие (ИЛ-2, ИЛ-4) пролиферацию опухолевых клеток, а также усиливающие или снижающие экспрессию рецепторов ИЛ-6 на поверхности клеток [18, 19]. Миеломные клетки несут также рецепторы для таких потенциальных цитокинов, как ИЛ-11, онкостатин-М, лейкоингибирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор стволовых клеток, интерферон- $\alpha$  [20]. Антиапоптотическое действие NF- $\kappa$ B проявляется через увеличение экспрессии Bcl-2 и XIAP (X-связанный ингибитор апоптоза) и подавление проапоптотических молекул BAX.

ММ характеризуется выраженной геномной гетерогенностью, обусловленной сложной комбинацией численных и структурных изменений хромосом, которые играют ключевую роль в онкогенезе, приводя к изменению структуры и функции генов-мишеней, геному дисбалансу и, как следствие, к нарушению регуляции клеточного цикла и дифференцировки, гибели и миграции клеток [21, 22]. Данные кариологических исследований свидетельствуют о хромосомной нестабильности при ММ, проявляющейся количественными и структурными изменениями и нарушением экспрессии генов (табл. 1). У 30–50 % больных ММ определяются нарушения кариотипа, частота и степень которых коррелирует со стадией заболевания, прогнозом и ответом на терапию. При исследовании опухолевых плазматических клеток с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и проточной цитометрии цитогенетические поломки обнаруживаются более чем у 90 % больных ММ [23, 24].

Хромосомные транслокации представляют собой главный механизм активации протоонкогенов. Анализ содержания ядерной ДНК с помощью проточной цитометрии позволил выявить анеуплоидию у 80 % больных ММ; наиболее часто встречалась гипердиплоидия (> 46 хромосом) и менее чем у 1/4 больных — гиподиплоидия (< 46 хромосом). При гипердиплоидном наборе хромосом у больных ММ прогноз более благоприятный. Гипердиплоидия не является независимым фактором

**Таблица 1.** Результаты кариологических исследований при множественной миеломе [23, 24]

Хромосомные нарушения	Частота, %	Вовлеченные гены
Гипердиплоидия	50–60	Нет данных
Гоподиплоидия	20	Нет данных
Псевдодиплоидия	15	Нет данных
del(17p)	8–11	p53
t(4;14)	15	FGFR3, MMSET
t(11;14)	20	Циклина D1
t(14;16)	3	c-maf
t(14;20)	1	maf-b
t(6p25 или 6p21;14)	1	IRF-4 или CCND3
t(8;14)	5	c-myc
t(9;14)	< 1	PAX-5
del(13) или (13q)	50	Нет данных
<b>Недавно идентифицированные изменения</b>		
1q+	35	Нет данных
1p–	30	Нет данных
5q+	50	Нет данных
12p–	10	Нет данных

прогноза, но у таких больных реже встречаются  $del(13)$ ,  $t(4;14)$  и  $del(17p)$  [25]. Потеря короткого плеча хромосомы 17 [ $del(17p)$ ] описана примерно у 10 % больных ММ на ранних стадиях. Однако при рецидивах заболевания или появлении экстрамедуллярных очагов число больных с этой мутацией возрастает. Делеция вовлекает большую часть короткого плеча хромосомы 17 с потерей генов. Наиболее важный ген в этом регионе р53. Мутация р53 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, агрессивном течении ММ или трансформации в острый лейкоз [25].

Характерным хромосомным признаком большинства В-клеточных неоплазий, в т. ч. ММ, служит нарушение локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (IgH) на хромосоме 14, реже встречаются нарушения генов легких цепей ( $\lambda$  на хромосоме 22 или  $\kappa$  на хромосоме 2). Часто локусами-партнерами для транслокации служат следующие: 6p25, 4p16, 6p21, 11q13, 16q23. Транслокация  $t(11;14)(q13;q32)$  с вовлечением гена циклина D1 выявляется у 15–20 % больных ММ [26]. R. Fonseca и соавт. [27], используя метод FISH, исследовали взаимосвязь между анеуплоидией и транслокацией генов IgH у больных ММ. Аномальный кариотип и транслокация генов IgH были обнаружены у 89 и 39 % больных соответственно. Около 88 % больных с гиподиплоидией и 90 % — с тетраплоидией имели IgH-транслокацию. При этом определялись транслокации с вовлечением хромосомных районов 11q13, 4p16 и 16q23. В области 11q13 разрыв происходит на участке более 330 kb ближе к центромере по отношению к гену циклина D1. Между тем нормальные В-клетки экспрессируют циклин D2 и циклин D3. В результате транслокации происходит совмещение гена циклина D1 с сильным энхансером (усилителем) на хромосоме 14, что и приводит к нарушению экспрессии этого гена. Разрыв в области хромосомы 6p21 наблюдается у 5 % больных в области размером 60 kb ближе к центромере, чем ген циклина D3 и связан с гиперэкспрессией этого гена [28, 29]. Миеломные клетки с  $t(11;14)$  имеют низкий пролиферативный индекс и морфологически характеризуются как мелкие зрелые плазматические или лимфоплазматоидные клетки, экспрессирующие CD20. У 10–15 % больных выявляется транслокация  $t(4;14)(p16;q32)$ , что активирует экспрессию гена рецептора 3-го типа фактора роста фибробластов (FGFR3). По результатам исследования M. Santra и соавт. [30], у 18 % больных ММ при первичной диагностике обнаруживается транслокация  $t(4;14)$ , причем у 32 % из них регистрируется экспрессия FGFR3 и MMSET, что в конечном итоге ведет к образованию IGH/MMSET-транскрипта. IGH/MMSET обнаружен более чем в 80 % клональных плазматических клеток, при этом типична потеря одной копии FGFR3.

Разрывы в хромосоме 4 происходят в теломерной области. В локусе генов тяжелой цепи иммуноглобулинов разрывы регистрируются в области переключения классов иммуноглобулинов. Разрывы в 4p16 наблюдаются на участке 50–100 kb центромернее гена FGFR3, приводя к его ассоциации с 3'-энхансером (усилителем) на хромосоме 14. Ген FGFR3 кодирует один из четырех высокоаффинных тирозинкиназных рецепторов фактора роста фибробластов, что предопределяет его роль в патогенезе ММ [31]. Транслокация  $t(14;16)(q32;q23)$  обнаруживается у 5–10 % больных ММ [32]. Область

разрывов располагается на участке 550–1350 kb, но большинство из них определяется внутри 800 kb интрона гена оксидоредуктазы WWOX/FOR [33].

*c-maf* — гомолог клеточного гена *v-maf*. В лимфоидных клетках *c-maf* является фактором транскрипции TNF2, который контролирует экспрессию ИЛ-4. Мутация гена *c-maf* приводит к тому, что при ММ увеличивается количество клеток с транслокацией 16q23 и уменьшается количество других клеточных линий. С помощью FISH-анализа было показано, что ген *c-mus* слит (*fused*) с локусами IgH, и такие хромосомные нарушения определяются в опухолевых клетках на всех стадиях развития [28]. Следует отметить, что у 88 % пациентов с моноклональной гаммапатией и у 45 % больных с впервые диагностированной ММ имеются сходные комплексные аномалии кариотипа, включающие L-*tus* на хромосоме 1p36, N-*tus* на 2p23 или *c-mus* на 8q24 [34].

Делеция хромосомы 13 или части ее длинного плеча определяется у 38–54 % больных ММ, а использование зондов, охватывающих всю область 13q, позволяет выявить ее у 90 % пациентов. Наиболее часто обнаруживают делеции длинного плеча хромосомы 13 или же ее полное отсутствие  $del(13)$  [35, 36]. Установлено, что делеция хромосомы 13 является неблагоприятным фактором прогноза. У таких больных чаще развивается лекарственная устойчивость опухолевых клеток. Транслокация  $t(14;20)(q32;q12)$  зарегистрирована у 1–2 % первичных больных ММ. В культуре миеломных клеток разрыв в  $t(14;20)$  наблюдался внутри интрона гена-усилителя локуса IgH. На хромосоме 20 точечный разрыв обнаружен внутри гена, вблизи онкогена *mafB* на участке 1100 kb. Гиперэкспрессия *mafB* выявлена в 14 % миеломных клеток в культуре [37].

Вторичные перестройки хромосом при ММ включают аномалии хромосомы 1p (делеции) и 1q (амплификация) [38]. Хромосомный дисбаланс при ММ проявляется в том, что в кариотипах опухолевых клеток часто отсутствуют районы хромосом 1p, 6q, 8p, 13q, 14q, 16q, 17p и 22q. Напротив, появление дополнительных копий характерно для районов хромосом 1q, 6p, 12q и 17q, а в случае гипердиплоидной ММ также районов 5q, 9q, 11q, 15q и 19q [39]. Установлена биологическая роль и прогностическое значение изменений длинного плеча хромосомы 1. Это цитогенетическое отклонение выявляется примерно у  $1/3$  больных ММ. Вовлечение района хромосомы 1q21 или гиперэкспрессия гена *CKS1B*, расположенного на этом участке, связаны с плохим прогнозом [40].

Мутации онкогенов *N-* и *K-ras* влияют на прогноз ММ и в зависимости от стадии заболевания определяются у 40 % больных при первичной диагностике и у 49 % — в стадии рецидива [41]. Обнаружена зависимость между *K-ras* и массой опухолевых клеток, мутацией генов, а также выживаемостью больных. У преобладающего большинства больных ММ регистрируется белок p16/INK4a. Этот белок — негативный регулятор клеточного цикла, действуя совместно с CDK4 и CDK6, ингибирует прогрессию опухоли в  $G_1$ -фазе клеточного цикла. Он инактивирует различные типы опухолевых клеток. Инактивация p16 путем промоторного метилирования может происходить (по крайней мере, в большинстве клеток) на ранних этапах болезни. Между тем позднее, при прогрессировании заболевания, она может способствовать экстрамедуллярной диссеминации [42].

Таким образом, возникновение и развитие ММ — это сложный процесс, обусловленный сочетанным воздействием многообразных внешних и внутренних факторов. В основе злокачественного роста лежит нестабильность генома опухоли. Последовательность случайных генетических событий в опухолевых клетках приводит к нарушению процессов дифференцировки клеток и их бесконтрольному делению вследствие блокирования апоптоза, что, в свою очередь, обуславливает прогрессирование опухолевого процесса. Пролиферация клональных клеток индуцируется путем активации генов онкопротеинов и, наоборот, инактивации генов-супрессоров опухоли. В регуляции процессов апоптоза клеток принимает участие большое число апоптотических и антиапоптотических белков, соотношение которых предопределяет, будет клетка жить или погибнет.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА

ММ отличается от всех остальных заболеваний системы крови обилием и разнообразием клинических проявлений, чем нередко ставит перед клиницистами довольно трудные задачи.

Симптоматика ММ определяется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органными повреждениями, включающими дисфункцию почек, костную болезнь и нарушения иммунной системы. В 10–20 % случаев болезнь протекает бессимптомно и выявляется случайно при плановых обследованиях, когда обнаруживается высокая СОЭ или белок в моче [2].

В течение 2009 г. экспертами международной рабочей группы по множественной миеломе, учеными, занимающимися плазмноклеточными расстройствами, после нескольких совещаний и телеконференций были разработаны методические рекомендации, содержащие лабораторные тесты, необходимые при подозрении на ММ (табл. 2). При беседе с пациентом следует обратить внимание на семейный анамнез, в первую очередь на родственников первой линии, страдающих гематологическими опухолями, особенно лимфомами, хроническим лимфолейкозом и плазмноклеточными дискразиями. Следует акцентировать также внимание на сопутствующих заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, гипертензия, за-

**Таблица 2.** Рекомендации по обследованию пациентов с подозрением на множественную миелому [43]

Анамнез и осмотр пациента
Клинический анализ крови
Биохимический анализ крови, включая натрий, калий, кальций, креатинин, мочевую кислоту
Общий белок, фракции, электрофорез, иммунофиксация
Количественное определение сывороточных иммуноглобулинов
Общий анализ мочи, суточный сбор мочи для электрофореза и иммунофиксации
Клиренс креатинина
Пункция костного мозга и/или трепанобиопсия
Цитогенетика (стандартное исследование + FISH)
Рентгенография костей скелета, включая позвоночник, таз, череп, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей; магнитно-резонансная томография по показаниям
Сывороточный $\beta 2$ -микроглобулин и лактатдегидрогеназа
Определение свободных легких цепей в сыворотке

болевания почек, печени, легких, которые будут иметь значение при выборе программы противоопухолевой терапии.

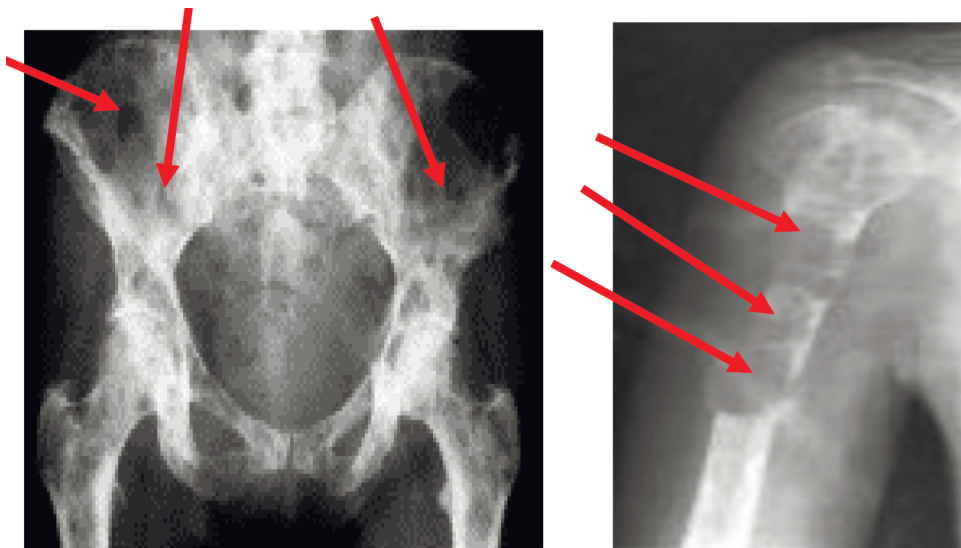
Типичными клиническими признаками ММ считаются анемия, скелетные повреждения, нарушение функции почек и гиперкальциемия. Поэтому пациенты предъявляют жалобы на боль в костях скелета, головную боль, слабость, одышку и сердцебиение, утомляемость, похудение, кровотечения. Изредка наблюдается лихорадка. Более подробная клиническая симптоматика ММ представлена в табл. 3.

Опухоль, ее продукты и реакции на них со стороны организма приводят к развитию многочисленных патологических изменений в различных органах и тканях. Оссалгия — ведущий симптом ММ более чем у 70 % больных в дебюте заболевания. Нередко ММ начинается внезапно, резкой болью в каком-либо отделе скелета или спонтанным переломом одной из костей. Изменения костей проявляются в виде генерализованного остеопороза, единичных или множественных очагов остеолита и патологических переломов костей. Обычно метастазы в кости подразделяют на литические, остеобластические и смешанные в соответствии с рентгенологической картиной очага поражения. В случае превалирования резорбции в костной ткани и при минимальных проявлениях восстановления кости выявляются очаги фокальной деструкции. Метастазы выглядят на рентгенограмме как очаги лизиса костной ткани, что характерно для ММ.

По данным рентгенологических исследований костная ткань поражается в 80 % случаев. Деструктивные процессы развиваются в первую очередь в плоских костях (череп, ребра, грудина, кости таза), а также в позвоночнике. Обычно проводят следующие исследования: рентгенография черепа, рентгенография всего позвоночника (в двух проекциях), рентгенография грудной клетки, костей плечевого пояса, проксимального отдела плечевых костей, рентгенография таза с проксимальным отделом бедренных костей. На рентгенограммах черепа выявляются очаги лизиса, которые зачастую описываются как «изъеденные молью» дефекты. Разрушение вследствие остеолитического синдрома поясничных позвонков сопровождается

**Таблица 3.** Клинические признаки множественной миеломы [2]

<b>Костная болезнь</b>
Боль в костях, переломы костей скелета, компрессия спинного мозга, радикулярная боль
<b>Гиперкальциемия</b>
Полиурия, полидипсия, тошнота, рвота
<b>Почечная недостаточность</b>
Тошнота, рвота, недомогание, слабость
<b>Амилоидоз</b>
Периферическая нейропатия, отеки, органомегалия
<b>Инфильтрация миеломными клетками костного мозга</b>
Анемия, геморрагический синдром
<b>Снижение уровня нормальных иммуноглобулинов</b>
Частые инфекции, пневмонии
<b>Криоглобулинемия</b>
Синдром Рейно, акроцианоз
<b>Синдром гипервязкости</b>
Одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаз, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения



**Рис. 1.** Множественная миелома. Рентгенограммы костей таза и левой плечевой кости. Стрелками указаны очаги лизиса

корешковой болью. Примерно у  $1/3$  больных ММ обнаруживаются явления компрессии спинного мозга («коллапс позвоночника») или поражение конского хвоста, нарушение функции тазовых органов. Компрессия спинного мозга может быть результатом прорастания опухоли, исходящей из позвонков, в эпидуральное пространство. Наблюдается боль по типу радикулярной, мышечная слабость, потеря чувствительности, а в далеко зашедших случаях обнаруживаются нарушения функции тазовых органов, парезы и параплегии нижних конечностей. Хроническая боль, ограничение функций и нарушение дыхания, которое повышает риск легочных инфекций — типичные клинические следствия компрессионных переломов позвоночника. Костные повреждения могут становиться множественными и достигать значительных размеров. Нередко они бывают доступны для пальпации, особенно на черепе, ключице, груди и ребрах. Реже в патологический процесс вовлекаются трубчатые кости, причем чаще очаги деструкции обнаруживаются в проксимальных отделах (плечевые, бедренные кости), иногда с истончением кортикального слоя и возникновением патологических переломов (рис. 1).

Наиболее распространенный метод диагностики костных повреждений, наблюдаемых при различных заболеваниях, в т. ч. при ММ, — рентгенография. Однако этот метод позволяет выявить поражение скелета лишь при наличии структурных изменений, визуализация которых возможна при деминерализации костной ткани на 30–40%. Это ведет к недооценке генерализованной остеопении у больных ММ, которая коррелирует с повышением риска ранних компрессионных переломов позвоночника. Для оценки степени тяжести остеопороза определяют минеральную плотность костной ткани, для чего используют сцинтиграфию. В то же время накопление индикатора в местах со сниженной плотностью костной ткани независимо от характера ее изменения делает этот метод неспецифичным. В последнее десятилетие для диагностики ММ используют магнитно-резонансную (МРТ), позитронно-эмиссионную и компьютерную томографии (ПЭТ-КТ). МРТ — неинвазивный метод, который обеспечивает подробную информацию о поражении костей скелета (фокальные, диффузные или смешанные очаги), а кроме того, позволяет оценить характер и степень вовлечения в опухолевый процесс мягких тканей, выявляет

бессимптомные повреждения. МРТ позвоночника и таза показана также больным с подозрением на солитарную плазмоцитому. МРТ служит методом выбора при подозрении на компрессию спинного мозга. Этот метод необходим при тлеющей миеломе, т. к. он позволяет выявить бессимптомные очаги и, таким образом, прогнозировать прогрессию опухолевого процесса. При симптоматической миеломе МРТ позволяет обнаружить фокальные очаги и мягкотканые плазмоцитомы с вовлечением позвоночника и костей таза [44–46].

ПЭТ — методика, сочетающая томографию и изотопный метод. Пациенту вводится малая доза радиологического фармацевтического препарата, меченого веществом, испускающим позитроны. Высокое поглощение метки опухолевыми клетками отчетливо видно на ПЭТ-сканограммах, поскольку скорость метаболизма в этих клетках повышена. ПЭТ-КТ надежно выявляет большинство костных очагов размером не менее 1 см (рис. 2). Роль ПЭТ-КТ при ММ окончательно не опреде-



**Рис. 2.** Множественная миелома. ПЭТ-сканограмма. Стрелками указаны костные очаги (позвоночник, ключица, ребро)

лена, однако этот метод позволяет обнаружить миелому высокого риска и полезен для мониторинга несекретирующей миеломы. Кроме того, ПЭТ-КТ используется для выявления внекостномозговых мягкотканых опухолевых масс, рекомендуется при высокой активности лактатдегидрогеназы, рецидивирующем течении болезни и подозрении на экстрамедуллярные плазмцитомы [43, 47].

Причиной костной резорбции может быть, во-первых, существенное увеличение активности остеокластов, во-вторых, ингибция остеобластов. Выделяют три группы факторов, которые служат главными индукторами остеокластов при ММ: 1) рецептор активатора NF- $\kappa$ B лиганда (RANKL), 2) хемокины — макрофагально-воспалительные белки (MIP-1 $\alpha$  и MIP-1 $\beta$ ), 3) стромальный дериват фактора-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) [48].

Усиление продукции остеобластами и стромальными клетками RANKL способствует дифференцировке и пролиферации остеокластов, увеличивает их активность, что ведет к резорбции костной ткани. Другой цитокин остеопротегерин (OPG), также секретируемый стромальными клетками и остеобластами, действует как нейтрализующий рецептор для RANKL и поэтому подавляет дифференциацию и активность остеокластов. Система RANKL/OPG представляет собой центральный путь активации остеокластов. В норме существует оптимальный баланс между RANKL и OPG. Между тем при ММ равновесие в системе RANKL/OPG сдвигается в сторону RANKL. В результате растет активность остеокластов, которые разрушают костную ткань [48, 49]. У пациентов с остеолитом обнаружен более высокий уровень экспрессии RANKL на поверхности плазматических клеток, чем у больных без остеолита ( $p < 0,01$ ) [50]. Одновременно у больных ММ выявлены снижение уровня сывороточного OPG и обратная корреляция с числом радиографически определенных очагов остеолита [51].

MIP-1 $\alpha$  — низкомолекулярный хемокин, который считается одним из остеокластогенных факторов, индуцирующим поздние стадии дифференцировки предшественников остеокластов и образование остеокластов в костном мозге. Высокий уровень MIP-1 $\alpha$  выявлен в костномозговом супернатанте у 62 % больных с активной ММ и только в 17 % случаев при стабильном течении ММ [52].

A.C. Zannettino и соавт. [53] доказали важное значение в патогенезе деструкции костной ткани при ММ SDF-1 $\alpha$ , который представляет собой хемокин, экспрессирующийся на сосудистой эндотелии кости и стромальных клетках костного мозга. Его уровень положительно коррелирует с числом очагов лизиса в костях скелета. Авторами установлено, что SDF-1 $\alpha$  увеличивает подвижность предшественников остеокластов, усиливающих активность матриксной металлопротеиназы-9. Кроме того, SDF-1 $\alpha$  действует через рецептор CXCR4, экспрессирующийся на лейкоцитах, зрелых дендритных клетках и предшественниках остеокластов.

Отмечено также важное значение ингибции остеобластов в патогенезе костной болезни при ММ. Определяющая роль в подавлении активности остеобластов принадлежит белку Dickkopf 1 (DKK)-1, который секретируется миеломными клетками и подавляет активность остеобластов, нарушая таким образом образование костной ткани. У больных ММ с наличием очагов лизиса в костях выявлена чрезвычайно высокая экспрессия гена DKK-1 [54].

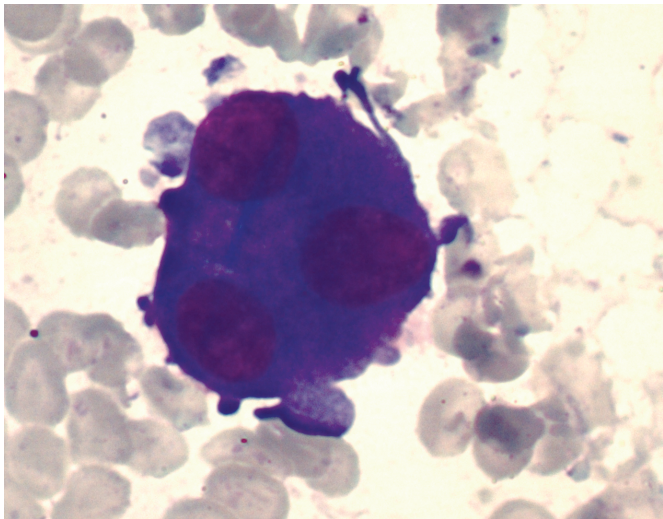
В результате костной деструкции высвобождается множество цитокинов, оказывающих влияние на рост миеломных клеток. Начавшись, процесс остеолита приобретает непрерывный характер за счет патологического хемотаксиса, обусловленного продуктами остеолита, на опухолевые клетки и элементы макрофагально-моноцитарной системы. Наиболее распространенный остеолитический характер поражения скелета реализуется при нарушении баланса между процессами резорбции и формирования костной ткани, которое возникает в результате активации или увеличения количества остеокластов, а также снижения числа и функциональной активности остеобластов.

Иногда у больных ММ выявляются признаки нейропатии (нарушение чувствительности, жжение и покалывание в пальцах рук и ног, боль). Инфильтрация периферических нервов амилоидом приводит к развитию нейропатии. Другой причиной сенсорной нейропатии может быть демиелинизация нервных волокон. Полинейропатия может проявиться синдромом запястного канала. Встречается периферическая сенсомоторная нейропатия типа «чулки-перчатки». Инфильтрация опухолевыми клетками костей черепа может осложниться параличом черепно-мозговых нервов. Локализация миеломного очага в костях орбиты вызывает поражение глазодвигательного нерва и последующую офтальмоплегию [55].

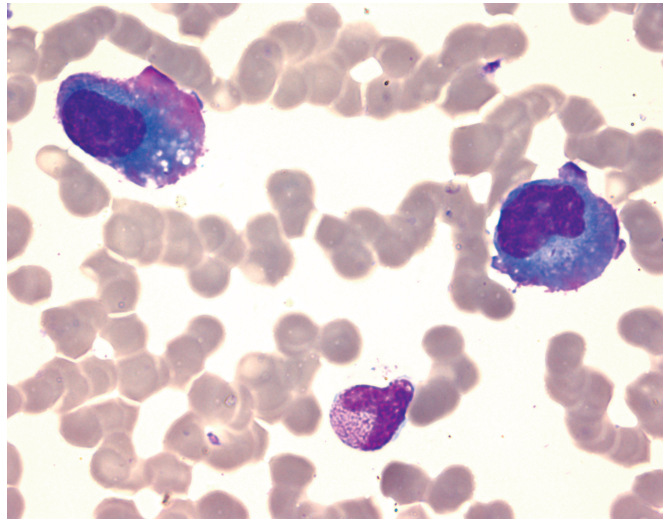
Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей и развитию гиперкальциемии. Нарушается фосфорно-кальциевый обмен, в крови и моче обнаруживается высокая концентрация кальция и фосфора. Гиперкальциемия ( $> 11,5$  мг/дл, или  $> 2,75$  ммоль/л) наблюдается у 25–30 % пациентов с ММ и обычно осложняет течение болезни. Гиперкальциемия сопровождается появлением таких симптомов, как потеря аппетита, тошнота, рвота. Высокий уровень кальция может вызывать сонливость, спутанность сознания, привести к развитию комы и психических расстройств. Кроме того, гиперкальциемия служит одной из причин почечной недостаточности.

Стернальная пункция при ММ — один из ведущих диагностических методов. Характерным признаком служит выявление в костномозговом пунктате больных двух- и трехъядерных опухолевых клеток, обилие «пламенеющих» плазматических клеток (рис. 3 и 4). Диагноз ММ достоверен при количестве опухолевых плазматических клеток 10 % и более. Нередко наблюдается скопление плазматических клеток, субтотальная и тотальная инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками — морфологически атипичными плазмцитами разной степени зрелости (полиморфные, многоядерные, «пламенеющие» клетки). Наряду со зрелыми плазмцитами могут выявляться плазмобласты, проплазмциты. В одних случаях клетки крупнее нормальных плазмцитов, в других — не отличаются по размеру. Ядра клеток крупнее, чем в норме, и имеют менее конденсированный хроматин, умеренный или широкий ободок резко базофильной цитоплазмы (рис. 5 и 6). В цитоплазме опухолевых клеток иногда обнаруживаются тельца Русселя (преципитаты иммуноглобулинов в клетках).

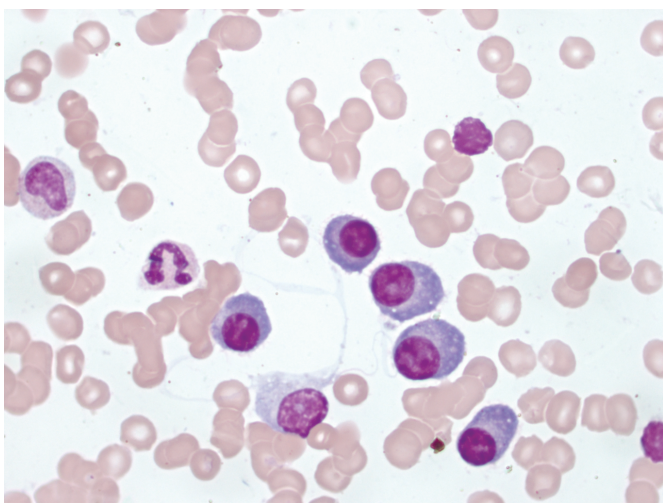
Хотя оценка аспирата костного мозга достаточна для постановки диагноза ММ, трепанобиопсия также бывает необходимой процедурой. Гистологическое изучение трепанобиоптата, во-первых, обеспечивает более надежную оценку плазмноклеточной инфильтрации костного мозга,



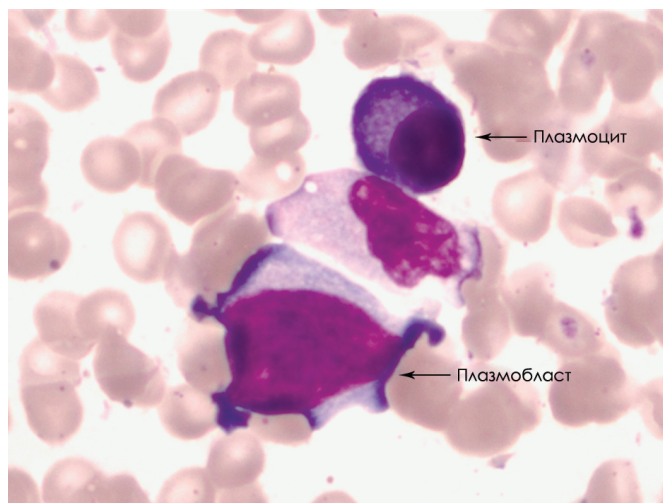
**Рис. 3.** Костный мозг. Трехъядерная опухолевая плазматическая клетка. Окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1000$



**Рис. 4.** Костный мозг. «Пламенеющие» опухолевые плазматические клетки. Окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1000$



**Рис. 5.** Костный мозг. Скопления опухолевых плазматических клеток зрелого вида. Клетки размерами 8–12 мкм. Ядра компактные, расположены эксцентрично. Структура хроматина грубая, цитоплазма базофильная, имеется перинуклеарная зона просветления. Окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1000$



**Рис. 6.** Костный мозг. Опухолевые плазматические клетки разной степени зрелости (плазмобласт — клетка диаметром 16–20 мкм, ядро занимает большую часть клетки, структура хроматина нежная, видны нуклеолы, цитоплазма интенсивно-синего цвета). Окраска по Романовскому—Гимзе,  $\times 1000$

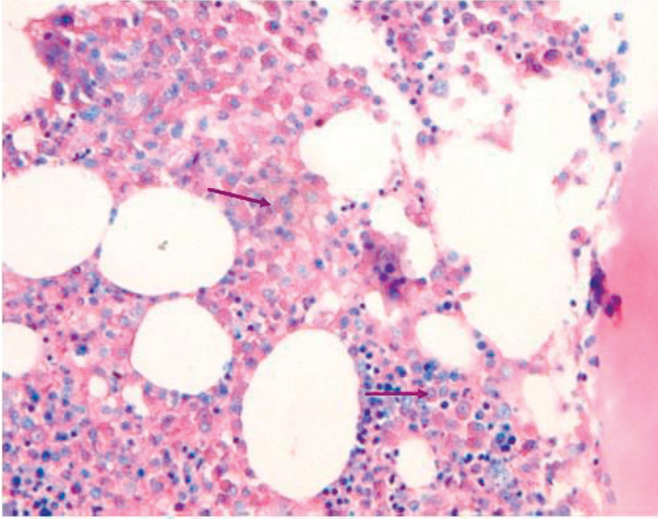
во-вторых, устраняет потребность в повторной аспирации костного мозга в случае его недостаточной информативности [2, 56]. При морфологическом исследовании выявляется нормо- или гипоклеточный костный мозг. Опухолевые плазмоциты в основном имеют строение зрелых клеток, т. е. это клетки с широкой базофильной цитоплазмой и зоной эозинофильного просветления возле ядра, смещенного к периферии клетки.

В зависимости от обнаруженных изменений можно выделить пять типов поражения костного мозга [57]: нодулярный, интерстициальный, интерстициально-эндостальный, интерстициально-нодулярный, диффузный. При нодулярном варианте инфильтрации в кровянистой ткани обнаруживается очаговый инфильтрат плазматических клеток, располагающийся среди жировой ткани с наличием элементов трех ростков гемопоэза на всех стадиях развития. Интерстициальный тип миеломного поражения характеризуется наличием плазматических клеток, диффузно распределенных среди элементов нормального гемопоэза без изменения соотношения с жировой тканью (рис. 7). Число гемопоэтических клеток снижается в зависимости от содержания миеломных клеток в костно-

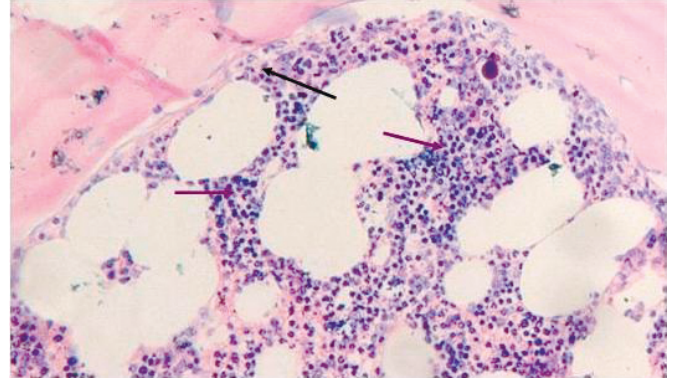
мозговых лакунах. Интерстициально-эндостальная инфильтрация наряду с интерстициальной инфильтрацией костного мозга миеломными клетками характеризуется появлением на эндосте их многослойного пласта (рис. 8). При интерстициально-нодулярном варианте поражения костного мозга одновременно с интерстициальными инфильтратами визуализируются узелковые миеломные очаги, располагающиеся в центральных отделах костномозговых пространств. Диффузный тип поражения устанавливается в случаях массивной инфильтрации опухолевыми клетками интрамедуллярных пространств, что сопровождается редукцией жировой ткани и различной степенью угнетения гемопоэза.

В цитоплазме и ядрах клеток могут быть обнаружены одиночные или множественные ШИК-положительные шаровидные включения, состоящие из иммуноглобулинов. Иммунофенотипически опухолевые миеломные клетки экспрессируют моноклональные цитоплазматические иммуноглобулины, чаще IgG и одну из легких цепей иммуноглобулинов ( $\kappa$  или  $\lambda$ ). Выявляется экспрессия CD38+, CD79 $\alpha$  и CD138+ (рис. 9). Помимо плазматических клеток у больных в костномозговых лакунах





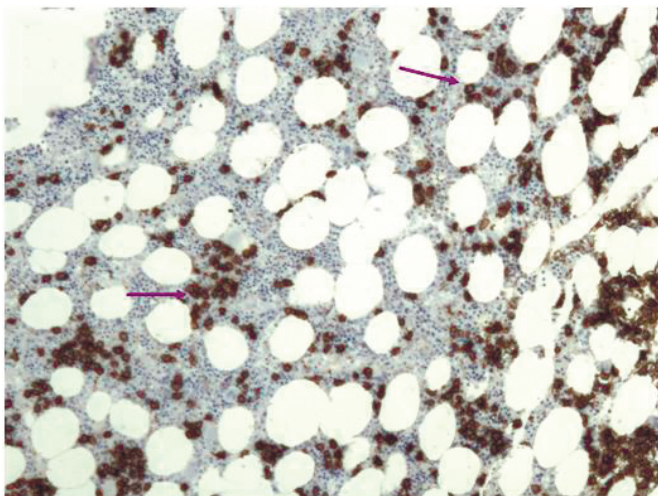
**Рис. 7.** Материал трепанобиопсии подвздошной кости. Интерстициальная инфильтрация костного мозга миеломными клетками (указано стрелками). Окраска азуром II и эозином,  $\times 400$



**Рис. 8.** Материал трепанобиопсии подвздошной кости. Интерстициально-эндостальная инфильтрация костного мозга миеломными клетками (красные стрелки — интерстициальная инфильтрация, черная стрелка — эндостальная инфильтрация). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

трепанобиоптатов определяются элементы трех ростков миелопоэза, однако число их, как правило, снижено. Обнаруживаются участки гладкой или лакунарной резорбции костной ткани различной степени выраженности, иногда в очагах резорбции выявляются остеокласты [2, 57].

Пролиферация опухолевых клеток приводит к развитию нормохромной, нормоцитарной анемии. У 60–70 % больных ММ при первичном обращении обнаруживается снижение уровня гемоглобина ( $< 100$  г/л). Развитие анемии связано как с замещением нормального гемопоэза миеломными клетками, так и с продукцией опухолью факторов, ингибирующих пролиферацию нормальных гемопоэтических клеток. Кроме того, при исследовании мазка периферической крови могут быть специфические находки — слипание эритроцитов в виде монетных столбиков и циркулирующие плазматические клетки. Количество ретикулоцитов обычно низкое, что отражает сниженную пролиферативную активность эритроидных клеток. У больных, получавших алкилирующие препараты, выявляют макроцитарную анемию как следствие нарушений метаболизма ДНК.



**Рис. 9.** Материал трепанобиопсии подвздошной кости. Экспрессия CD138 в миеломных клетках (указано стрелками). Иммуногистохимическое исследование,  $\times 200$

Патогенетические факторы, участвующие в развитии анемии при ММ, включают вытеснение клеток нормального кроветворения опухолевыми, снижение числа клеток-предшественниц эритроидного ряда, ослабление реактивности эритроидных элементов на пролиферативные сигналы, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, недостаточную продукцию эритропоэтина, гемодилюцию, обусловленную увеличением объема плазмы вследствие наличия парапротеинов, нарушение утилизации железа (функциональный дефицит железа) и побочное действие противоопухолевой терапии [58, 59]. Многие из этих патогенетических механизмов опосредованы воспалительными цитокинами — ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и интерфероном- $\gamma$ , которые способны подавлять эритропоэз и синтез эритропоэтина. Развитие анемии сопровождается жалобами больных на слабость и быструю утомляемость, бледностью кожных покровов, снижением АД, тахикардией. Нейтропения и тромбоцитопения выявляются обычно на поздних стадиях заболевания. Наблюдается увеличение СОЭ, которая может достигать очень высоких значений (60–80 мм/ч).

Биохимический скрининг включает определение показателей, характеризующих функцию печени и почек, электролиты, кальций и альбумин.

Поражение почек — наиболее частая висцеральная патология (50–90 %) при ММ и одна из основных причин сокращения продолжительности жизни больных [60]. Диагностически значимым считается уровень креатинина в сыворотке более 2 мг/дл ( $> 173$  мкмоль/л). Клетки, секретирующие иммуноглобулины, продуцируют легкие цепи в избытке. Они в большом количестве фильтруются через канальцы почек и вызывают их повреждение вследствие токсического действия. Реабсорбция легких цепей иммуноглобулинов приводит как к повреждению эпителия канальцев и нарушению их функции, так и к образованию цилиндров внутри канальцев с последующей их обструкцией. Важное значение в развитии хронической почечной недостаточности при ММ отводится гиперпродукции легких цепей иммуноглобулинов с их накоплением в дистальных канальцах, последовательному прогрессированию парапротеинемии и протеинурии, дистрофии эпителия почечных канальцев, развитию склероза и рубцовой деформации микроанатомических структур почек [2, 61]. Белок в моче практически полностью представлен легкими цепями. При вовлечении в процесс большого

количества клубочков протеинурия становится неселективной. Избыток легких цепей у больных ММ приводит к формированию амилоидных фибрилл и повышенному отложению их в различных органах. Кроме повышенной экскреции легких цепей факторами, приводящими к нарушению функции почек, являются гиперкальциемия, гиперурикемия, отложение депозитов амилоида, повышенная вязкость крови и рецидивирующая инфекция. Может наблюдаться специфическая инфильтрация почек миеломными клетками. В результате всех этих патологических процессов почки не сморщиваются, а наоборот, увеличиваются в размере. Сморщивание почек при ММ наблюдается редко и объясняется развитием нефроангиосклероза и вторичного амилоидоза [2].

Дополнительное значение имеют такие факторы, как использование нестероидных противовоспалительных средств с целью купирования боли в костях скелета, введение внутривенных контрастных веществ, применение цитостатических лекарственных средств и бисфосфонатов, обладающих нефротоксичностью [62]. Клинические проявления миеломной нефропатии складываются из упорной протеинурии и постепенно развивающейся почечной недостаточности. При этом отсутствуют признаки, характерные для классического нефротического синдрома: отеки, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия.

У больных ММ имеет место дефицит нормальных иммуноглобулинов, что обусловлено, с одной стороны, сниженной продукцией нормальных антител, а с другой — их повышенным разрушением. Предполагают, что снижение продукции нормальных антител связано с появлением у больных ММ популяции циркулирующих регуляторных клеток, действие которых направлено на ограничение роста опухолевых клеток, но параллельно они подавляют синтез нормальных антител. Кроме того, опухолевые клетки секретируют вещество, подавляющее нормальный иммунный ответ В-лимфоцитов на антигенную стимуляцию. Высокий уровень моноклонального иммуноглобулина влечет за собой возрастание более чем в 5 раз катаболизма различных фракций иммуноглобулинов. Наблюдается выраженное снижение активности фагоцитарного процесса и истощение гуморального звена иммунитета. Приобретенная иммунная недостаточность, снижение противоинфекционной защиты организма и уровня нормальных иммуноглобулинов у больных ММ открывают ворота рецидивирующим инфекциям [63]. Наиболее распространены инфекции дыхательной системы и мочевыводящих путей. У 15 % пациентов заболевание дебютирует острой пневмонией, аденовирусной инфекцией, обострением хронического бронхита. Патогенами выступают как грамположительные (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательные (*Klebsiella sp.*, *E. coli*) микроорганизмы. Помимо бактериальных нередко встречаются грибковые и вирусные инфекции. Восприимчивость к инфекциям увеличивается после терапевтических вмешательств. Например, грибковые инфекции, кандидоз ротовой полости нередко возникают после высоких доз дексаметазона, а опоясывающий лишай — на фоне использования содержащих бортезомиб режимов терапии [2, 64].

Амилоидоз развивается у 10–15 % больных ММ. Гиперпродукция моноклональных иммуноглобулинов часто приводит к отложению белковых молекул в виде

амилоида или легких цепей в органах и тканях, что вызывает нарушение их функций. Клиническая картина при любом варианте амилоидоза многообразна и зависит от локализации амилоида. Амилоид при ММ может откладываться в любых органах и тканях, располагаясь только периваскулярно и/или диффузно, но в первую очередь поражаются органы, богатые коллагеном (кожа, сухожилия, суставы, мышцы, адвентиция сосудов). Иногда встречаются одиночные или множественные опухолеподобные амилоидные образования. При AL амилоидозе обычно поражаются миокард, язык, поперечнополосатая и гладкая мускулатура, ЖКТ, запястные связки, кожа, в отличие от вторичного амилоидоза, при котором амилоид часто откладывается в печени, почках, надпочечниках, селезенке. Слабость, утомляемость, потеря массы тела, достигающая 20 кг, различные кожные изменения, синдром запястного туннеля, изменение голоса, макроглоссия, гепатомегалия, одышка, отеки стоп, стеаторея — это наиболее частые клинические проявления амилоидоза легких цепей [2, 65].

При развитии ММ наблюдается пролиферация одного клона плазматических клеток в костном мозге, которые продуцируют один тип иммуноглобулина (М-протеин или парапротеин). Для ММ типично увеличение содержания общего белка в сыворотке. При электрофорезе белков сыворотки М-градиент определяется у 80 % больных ММ в виде характерного пика, а при иммунофиксации — у 93 %. Частота различных иммунохимических вариантов ММ в целом коррелирует с соотношением нормальных иммуноглобулинов у здоровых людей. Вариант IgG выявляется у 60–64 % больных, IgA — у 12,4–15 %, IgD — у 2 %, IgE — у менее 1 %, только легкие цепи (протеинурия Бенс-Джонса) — у 16–18 % [2, 66, 67]. Каппа и лямбда типы парапротеинемий встречаются примерно с равной частотой. При парапротеинемии Бенс-Джонса и IgD-миеломе, как правило, обнаруживают  $\lambda$ -цепи. IgD-миелома чаще встречается у молодых пациентов и характеризуется парапротеинурией, экстрамедуллярными плазмочитомами, почечной дисфункцией и амилоидозом. Эта форма миеломы имеет неблагоприятное течение [68]. Продукция моноклонального IgM более характерна для макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), а при ММ наблюдается чрезвычайно редко (0,5–1,3 %). У 1–3,8 % наблюдается диклоновый тип болезни (IgG + IgA, IgA + IgM, IgG + IgM) [2, 69].

Физические особенности парапротеинов лежат в основе синдрома гипервязкости. Однако этот синдром при ММ наблюдается менее часто, чем при МВ, что обусловлено высокой молекулярной массой молекул IgM. Вероятность развития синдрома гипервязкости возрастает с увеличением содержания парапротеинов в плазме. Так, этот синдром чаще наблюдается при уровне IgG > 10 г/дл, IgA > 7 г/дл и IgM > 5 г/дл. Однако не исключено выявление симптомов гипервязкости и при более низком уровне иммуноглобулинов, что связано с их физико-химическими особенностями. Самыми частыми проявлениями синдрома гипервязкости бывают головная боль, повышенная утомляемость, одышка, кровотечения, кровоизлияния в сетчатку глаза. Высокая вязкость крови приводит к появлению ощущения шума «работающего насоса», нарушению микроциркуляции в сосудах головного мозга и может служить причиной развития парапротеинемической комы. Для этого синдрома характерно

Таблица 4. Стадии множественной миеломы

Стадия	Критерии V.G.M. Durie, S.E. Salmon (1975)	Масса опухолевых клеток (г/м <sup>2</sup> )	ISS-критерии (2005)
I	Совокупность следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемоглобин &gt; 100 г/л</li> <li>• Уровень кальция в сыворотке ≤ 2,88 ммоль/л (нормальный)</li> <li>• Рентгенологически нормальная структура кости (0) или только 1 солитарный очаг деструкции</li> <li>• Низкая степень продукции моноклонального белка:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG при G-миеломе &lt; 50 г/л</li> <li>IgA при A-миеломе &lt; 30 г/л</li> <li>протеинурия Бенс-Джонса &lt; 4 г/24 ч</li> </ul> </li> </ul>	< 600 (низкая)	β2-микроглобулин < 3,5 мг/л, альбумин ≥ 3,5 г/дл
II	Показатели, не соответствующие ни I, ни III стадиям	600–1200 (средняя)	β2-микроглобулин < 3,5 мг/л, альбумин < 3,5 г/дл или β2-микроглобулин ≥ 3,5 мг/л, но < 5,5 мг/л
III	Один или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гемоглобин &lt; 85 г/л</li> <li>• Уровень кальция в сыворотке &gt; 2,88 ммоль/л (выше нормы)</li> <li>• Множественные очаги деструкции в костях скелета (3)</li> <li>• Высокая степень продукции моноклонального белка:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG при G-миеломе &gt; 70 г/л</li> <li>IgA при A-миеломе &gt; 50 г/л</li> <li>протеинурия Бенс-Джонса &gt; 12 г/24 ч</li> </ul> </li> </ul>	> 1200 (высокая)	β2-микроглобулин ≥ 5,5 мг/л
<b>Подстадии</b>	<b>Критерии V.G.M. Durie, S.E. Salmon</b>		
A	Относительно нормальная функция почек (уровень креатинина в сыворотке ≤ 2 мг/дл, или 177 мкмоль/л)		
B	Функция почек нарушена (уровень креатинина в сыворотке > 2 мг/дл, или 177 мкмоль/л)		

ПРИМЕЧАНИЕ. Костные повреждения оцениваются согласно шкале, предложенной V.G.M. Durie и S.E. Salmon (1975): 0 — без изменений, 1 — остеопороз, 2 — умеренные литические повреждения, 3 — выраженные костные деструкции. ISS (International Staging System) — Международная система стадирования.

также нарушение периферического кровотока, которое может приводить к развитию трофических язв и гангрены конечностей. Парапротеинемия вызывает кровоточивость, в основе которой лежат дисфункция тромбоцитов из-за большого количества антител, фиксирующихся на цитоплазматической мембране этих клеток, и изменения плазменных компонентов гемостаза. Если парапротеины обладают свойствами криоглобулинов, то гипервязкость может сопровождаться синдромом Рейно. Развитие синдрома гипервязкости отягощает течение почечной недостаточности [2].

Классификация ММ всегда отличалась от других заболеваний. В 1975 г. V.G.M. Durie и S.E. Salmon [70] была предложена классификация, основанная на представлении об опухолевой прогрессии и корреляции между массой опухоли, определяемой по продукции парапротеина, и клиническими проявлениями (табл. 4). Исходя из предложенной градационной системы, у больных с I стадией наблюдается низкая продукция М-протеина, а масса опухолевых клеток менее 600 г/м<sup>2</sup>. Для II стадии болезни характерна средняя скорость продукции М-протеина, масса опухолевых клеток соответствует 600–1200 г/м<sup>2</sup>. При III стадии ММ имеет место высокая продукция парапротеина, а опухолевая масса превышает 1200 г/м<sup>2</sup>. Значение функции почек в определении прогноза заболевания нашло свое отражение в подразделении каждой из трех групп на подгруппы А и В в зависимости от уровня сывороточного креатинина.

В клинической классификации Durie—Salmon применяются стандартные лабораторные исследования. При использовании в лечении ММ высокодозной химиотерапии и новых лекарственных средств данная классификация мало пригодна для определения прогноза заболевания. Пациентов с I стадией не более 10 %, а ее критерии сопоставимы с таковыми для тлеющей ММ; эти больные в лечении не нуждаются. Еще одна сложность —

субъективный характер интерпретации литических повреждений при определении II и III стадий.

В настоящее время наиболее признанной и широко используемой в клинической практике является Международная система стадирования ММ (International Staging System — ISS), в основе которой лежит определение двух показателей: уровня β2-микроглобулина и альбумина [72].

Для создания такой классификации было тщательно обследовано более 11 000 больных ММ из 17 гематологических центров Азии, Африки, Европы и Северной Америки, которые получали стандартную или высокодозную химиотерапию. После анализа многочисленных клинико-лабораторных показателей и расчета выживаемости больных ММ была разработана новая система стадирования (табл. 4). Выяснилось, что ISS улучшает предыдущую систему стратификации ММ и позволяет более убедительно прогнозировать течение болезни [72].

Однако и ISS имеет ограничения [73]. В ней не используются цитогенетические и молекулярные маркеры опухоли. В эру растущего числа методов лечения, содержащих новые препараты с различными механизмами действия, ISS оказалась не очень чувствительной и не позволяет выделить больных с высоким риском. Классификация ISS, равно как и Durie—Salmon, недостаточно отражает прогноз течения ММ при проведении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга [74].

Исследования последних лет показали, что анализ хромосомных нарушений позволяет более надежно стратифицировать больных на группы риска. Появление новых технологий молекулярной генетики, основанных преимущественно на гибридизации *in situ* нуклеиновых кислот, значительно расширило возможности хромосомной диагностики. Метод FISH позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии макси-

мальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения. Объектом исследования в данном случае являются особенности нуклеотидного состава конкретной хромосомы или ее отдельного участка.

В многоцентровом исследовании [75] было проанализировано прогностическое значение ряда цитогенетических аномалий del(13), t(11;14), t(4;14), гипердиплоидии, транслокации гена MYC и del(17p) (табл. 5). Медиана наблюдения за больными ММ составила 41 мес. Одномерный анализ показал отрицательное влияние на показатели бессобытийной и общей выживаемости del(13), t(4;14), отсутствия гипердиплоидии, del(17p), в то время как t(11;14) и транслокации MYC не имели прогностического значения [75, 76]. Например, медиана бессобытийной выживаемости при указанном периоде наблюдения (41 мес.) при t(4;14) составила 20,6 мес., при del(17p) — 15 мес., медиана общей выживаемости — 41,3 и 22 мес. соответственно, в то время как медианы бессобытийной и общей выживаемости при гипердиплоидии были максимальными (37 и 82 мес. соответственно). Однако многомерный анализ продемонстрировал достоверное прогностическое значение только t(4;14) и del(17p), а при сопоставлении с ISS — уровня  $\beta$ 2-микроглобулина более 4 мг/л. Группа пациентов без этих признаков была наиболее прогностически благоприятной (расчетная общая 4-летняя выживаемость 83%). Экспрессия генов профилирования (GEP) выявляется у 15% больных ММ и также свидетельствует о высоком риске [77].

В связи с этим в настоящее время с помощью традиционного цитогенетического и FISH-исследований пациентов распределяют на группы стандартного, промежуточного и высокого риска (табл. 6) [78, 79].

По результатам исследования разных авторов, медиана выживаемости больных из группы стандартного риска составляет 3–6 лет, в то время как при высоком риске — менее 3 лет [76–81].

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ММ относится к плазмноклеточным опухолям, которые характеризуются быстрым увеличением клона плазматических клеток в костном мозге и продукцией моноклонального иммуноглобулина. Течение таких заболеваний может варьировать от спокойного, как при моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), до симптоматической миеломы с поражением костей скелета, подавлением функции костного мозга и развитием почечной недостаточности. Дифференциальный диагноз

**Таблица 5.** Частота генетических нарушений у больных с впервые выявленной множественной миеломой [75]

Хромосомные и молекулярные маркеры	Число больных	
	абс.	%
del(13)	936	48
t(11;14)(q13;q32)	746	21
t(4;14)(p16;q32)	716	14
Гипердиплоидия	657	39
Транслокации MYC	571	13
del(17p)	532	11

**Таблица 6.** Стратификация больных с впервые выявленной множественной миеломой на группы риска [78, 79]

Высокий риск	Промежуточный риск	Стандартный риск
del(17p)	t(4;14)*	Все другие признаки, которых нет в первой и второй группах: гипердиплоидия t(11;14) t(6;14)
t(14;16)	del(13)	
t(14;20)	Гиподиплоидия	
Экспрессия генов профилирования (GEP)	ИМПК $\geq$ 3%	
FGFR3/MMSET, GEP		
MAF/MAF-B)		

\* Пациенты с t(4;14), уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина < 4 мг/л, гемоглобина 100 г/л и более относятся к группе промежуточного риска. Прогноз хуже, если t(4;14) сочетается с высоким уровнем  $\beta$ 2-микроглобулина. ИМПК — индекс метки плазматических клеток.

ММ строится на основе анализа результатов общих и специальных лабораторных исследований и клинических данных. Следует иметь в виду, что плазмцитоз в сочетании с умеренно выраженной парапротеинемией может наблюдаться при целом ряде заболеваний и реактивных состояний, причем спектр диагностических ошибок может быть достаточно широким [82].

**Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере они определяются нарушением продукции кроветворных клеток, высоким уровнем циркулирующего М-протеина, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений в костях скелета (главным образом, плоских) и нарушением функции почек.**

Следует в первую очередь обратить внимание на наличие **трех основных критериев**, которые являются ведущими в диагностике ММ [91, 95].

**1. Выявление в пунктате костного мозга 10% и более опухолевых плазматических клеток (при цитофлуориметрии более 90% с опухолевым фенотипом CD138+) или обнаружение плазмноклеточной опухоли (плазмцитомы).**

**2. Выявление моноклонального иммуноглобулина (М-протеина) методом иммуноэлектрофореза сыворотки и/или суточной мочи.** Продуцируемый злокачественными клетками моноклональный иммуноглобулин идентифицируется при электрофорезе сывороточных белков как острый пик в  $\gamma$ - или (реже)  $\beta$ -области, но иногда можно видеть два пика — и в  $\gamma$ -, и в  $\beta$ -области (особенно при IgA-миеломе) [2]. При IgA-миеломе величина М-протеина 20–25 г/л эквивалентна М-протеину 30 г/л при IgG-миеломе. Для практических целей используется одно значение, а именно 30 г/л, которое обычно наблюдается при ММ [83]. Для определения сывороточных иммуноглобулинов применяется также качественный нефелометрический метод. **Однако электрофорез и нефелометрия непригодны при низком содержании моноклонального белка. В таких ситуациях «золотым стандартом» считается метод иммунофиксации. Иммунофиксация рекомендуется при гипогаммаглобулинемии и отсутствии М-протеина при электрофорезе сывороточных белков у пациентов с подозрением на ММ.** Нередко у больных ММ моноклональный белок отсутствует, наблюдается гипогаммаглобулинемия, но при электрофоретическом исследовании мочи выявляется повышенная экскреция легких  $\kappa$ - или  $\lambda$ -цепей иммуноглобулинов; эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. Для скрининга мочевого протеина (необходим сбор мочи в течение 24 ч) также используют электрофорез и

иммунофиксацию [83]. Иммунофиксацию необходимо выполнить, если даже при исследовании мочи белок не выявляется, а при электрофорезе мочи нет характерного пика. При миеломе Бенс-Джонса содержание общего белка в сыворотке мало отличается от нормальных значений или снижено. Однако в моче у этих больных всегда выявляется белок Бенс-Джонса.

В последнее время для определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке предлагается метод Freelite, который обладает более высокой чувствительностью по сравнению со стандартными методами (электрофорез белков сыворотки, иммунофиксация) и рекомендуется у всех пациентов с впервые выявленными плазмноклеточными дискразиями. Измерение сывороточных свободных легких цепей очень важно у пациентов с несекретирующей ММ (с негативной сывороточной и мочевого иммунофиксацией) и у больных с низким уровнем моноклонального белка в сыворотке и/или моче (слабосекретирующая миелома) [84]. Определение свободных легких цепей показано пациентам с солитарной плазмноклеточной и тлеющей (асимптоматической) миеломой, т. к. выявление их патологических значений указывает на высокий риск прогрессии в симптоматическую миелому [85, 86]. Референсный интервал для легких  $\kappa$ -цепей составляет 3,3–19,4 г/л, а для  $\lambda$  — 5,7–26,3 г/л. В норме соотношение  $\kappa/\lambda$  равно 0,26–1,65. При наличии клона  $\kappa$  —  $\kappa/\lambda > 1,65$ , клона  $\lambda$  —  $\kappa/\lambda < 0,26$ . Концентрация легких цепей в сыворотке и соотношение  $\kappa/\lambda$  коррелируют с величиной опухолевой массы [87].

### 3. Дисфункции, обусловленные повреждением органов или тканей, что обозначается как CRAB:

**С** (Calcium) — гиперкальциемия (кальций  $> 2,75$  ммоль/л или на 0,25 ммоль/л выше верхней границы нормы);

**Р** (Renal) — нарушение функции почек (креатинин в сыворотке  $> 2$  мг/дл, или  $> 173$  ммоль/л);

**А** (Anaemia) — нормохромная, нормоцитарная анемия (гемоглобин  $< 100$  г/л или на 20 г/л меньше нижней границы нормы);

**В** (Bone) — поражение костей скелета (очаги лизиса, тяжелая остеопения, патологические переломы, компрессия тел позвонков с уменьшением их высоты).

Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции ( $> 2$  эпизодов в течение 12 мес.) [88].

Экспертами международной рабочей группы по множественной миеломе с участием ведущих ученых мира определены критерии плазмноклеточных расстройств, которые представлены в табл. 7 [88, 89, 90, 91].

Следует помнить о несекретирующей миеломе (3% пациентов с симптоматической миеломой), для которой характерны выявление в пунктате костного мозга 10% и более плазматических клеток и признаки CRAB-синдрома. Однако при несекретирующей миеломе моноклонального белка нет ни в сыворотке, ни в моче, что подтверждают результаты иммунофиксации. Почечная недостаточность наблюдается редко. Необходимо определение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке (метод Freelite), что позволяет выявить их увеличение у  $2/3$  больных несекретирующей ММ [92].

Наибольшие трудности могут возникать при проведении дифференциальной диагностики между ММ и моноклональными гаммапатиями неясного генеза/неопре-

деленного значения (Monoclonal gammopathy of undetermined significance — MGUS). MGUS означает присутствие моноклонального белка в сыворотке или моче у пациентов без ММ, МВ, амилоидоза и других сходных плазмноклеточных или лимфолиферативных расстройств. Всем пациентам с MGUS рекомендуется определение сывороточных свободных легких цепей [93]. Зачастую MGUS носят «доброкачественный» характер. Под «доброкачественной» парапротеинемией понимают наличие парапротеина в сыворотке здоровых (или больных) людей без прогрессирующего злокачественного заболевания лимфоплазмноклеточной природы. При «доброкачественной» парапротеинемии предполагается наличие в организме в течение длительного времени особого, синтезирующего этот белок, клона клеток, не проявляющих агрессивных свойств злокачественной опухоли. Парапротеинемия может наблюдаться у больных сахарным диабетом, хроническим бронхитом, с патологией печени и другими заболеваниями, при которых связь с возникновением парапротеинемии отсутствует. Распространенность MGUS увеличивается с возрастом: 1,0–1,7% среди лиц 50–59 лет и 3–5% — старше 70 лет [91, 94]. «Доброкачественные» парапротеинемии чаще всего принадлежат к классу G, типу  $\kappa$ . Главный диагностический критерий «доброкачественной» парапротеинемии — отсутствие прогрессирования, сохранение устойчивого уровня моноклонального белка в течение длительного времени без развития дополнительных симптомов. В целом понятие «доброкачественности» при MGUS носит условный характер.

Диагностическими критериями MGUS признаны следующие (табл. 7): уровень сывороточного М-протеина менее 30 г/л, содержание плазматических клеток в пунктате костного мозга менее 10%, отсутствие признаков CRAB-синдрома (анемии, гиперкальциемии, очагов лизиса в костях скелета и признаков почечной недостаточности). Важное значение имеет стабильность уровня парапротеина, поэтому обязательны повторные его исследования с интервалом 4–6 мес. В отличие от ММ, при которой наблюдается снижение содержания нормальных иммуноглобулинов, у лиц с «доброкачественной» парапротеинемией их уровень обычно остается в пределах нормы. Нормальное содержание иммуноглобулинов и низкая концентрация парапротеина в отсутствие других признаков, характерных для ММ, позволяют предположить наличие «доброкачественной» парапротеинемии. Присутствие моноклональных легких цепей в моче свидетельствует о ММ. Однако у  $1/3$  больных MGUS выявляется небольшое количество моноклональных легких цепей в моче, что не является фактором прогрессии в ММ. У некоторых пациентов обнаруживается высокая протеинурия Бенс-Джонса ( $> 1$  г/24 ч). Такая белковая аномалия называется идиопатической и представляется фактором высокого риска ММ или первичного системного амилоидоза. Между тем у части пациентов такое состояние остается стабильным в течение многих лет, и требуется лишь наблюдение [95]. Электрофоретическое исследование мочи дополняет исследование сыворотки [96].

Исследование костного мозга занимает важное место в диагностике MGUS. Как уже указывалось выше, диагностическим признаком ММ считают выявление атипичных двух- или трехъядерных плазматических

Таблица 7. Диагностические критерии плазмноклеточных расстройств [88, 89, 90, 91, 94]

Расстройства	Критерии
<b>Моноклональные гаммапатии неопределенного значения — MGUS</b> (наличие 3 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сывороточный моноклональный белок &lt; 30 г/л</li> <li>2. Опухолевые плазматические клетки в костном мозге &lt; 10 %</li> <li>3. Отсутствие органных повреждений (CRAB — гиперкальциемии, дисфункции почек, анемии, костных деструкций или, в случае IgM MGUS, нет анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии)</li> </ol>
<b>Тлеющая (асимптоматическая) миелома</b> (наличие 2 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Моноклональный белок (IgG или IgA) ≥ 30 г/л и/или опухолевые плазматические клетки в костном мозге ≥ 10 %</li> <li>2. Отсутствие органных повреждений (CRAB)</li> </ol>
<b>Симптоматическая MM</b> (наличие 3 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Опухолевые плазматические клетки в костном мозге ≥ 10 %</li> <li>2. Присутствие в сыворотке и/или моче моноклонального белка (за исключением больных с несекретирующей MM)</li> <li>3. Органные повреждения (CRAB): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперкальциемия: уровень кальция в сыворотке 11,5 мг/дл (&gt; 2,75 ммоль/л)</li> <li>• Дисфункция почек: уровень креатинина в сыворотке &gt; 2 мг/дл (&gt; 173 ммоль/л)</li> <li>• Анемия: нормохромная, нормоцитарная с уровнем гемоглобина на 20 г/л меньше нижней границы нормы или уровнем гемоглобина &lt; 100 г/л</li> <li>• Повреждения костей: очаги лизиса, тяжелая остеопения, компрессионные переломы (уточняются с помощью MPT или КТ)</li> </ul> </li> <li>4. Другие симптомы: гипервязкость, амилоидоз, частые бактериальные инфекции (&gt; 2 эпизодов в течение 12 мес.)</li> </ol>
<b>Макроглобулинемия Вальденстрема</b> (наличие 3 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Моноклональный белок IgM (независимо от уровня М-протеина)</li> <li>2. Лимфоплазмоцитоидная инфильтрация костного мозга ≥ 10 % с типичным иммунофенотипом опухолевых лимфоидных клеток (Cylg+ (IgM), CD38+, CD138+, CD19+, CD20+, CD79α+, CD5-, CD10-, CD23-), что исключает другие лимфопролиферативные заболевания, в т. ч. хронический лимфолейкоз и лимфому из клеток зоны мантии</li> <li>3. Органные повреждения (анемия, тромбоцитопения, конституциональные симптомы, гипервязкость, лимфаденопатия или гепатоспленомегалия)</li> </ol>
<b>Тлеющая макроглобулинемия Вальденстрема, асимптоматическая</b> (наличие 2 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сывороточный моноклональный белок IgM ≥ 30 г/л и/или лимфоплазмоцитоидная инфильтрация костного мозга ≥ 10 %</li> <li>2. Отсутствие органных повреждений</li> </ol>
<b>Солитарная плазмцитомма</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Биопсия солитарного очага в кости или мягких тканях с выявлением плазмноклеточной опухоли</li> <li>2. Нормальная картина костного мозга без клональных плазматических клеток</li> <li>3. Отсутствие М-протеина в сыворотке и/или моче, подтвержденное иммунофиксацией (небольшой М-компонент может иногда присутствовать)</li> <li>4. Отсутствие изменений в костях скелета при рентгенологическом исследовании и MPT (за исключением одиночного очага при солитарной плазмцитомме кости). При экстрамедуллярной плазмцитомме нет изменений в костях скелета, но есть мягкотканная опухоль из клональных плазматических клеток</li> <li>5. Отсутствие органных повреждений (CRAB)</li> </ol>
<b>POEMS-синдром:</b> <b>Р</b> — полинейропатия, <b>О</b> — органомагалия, <b>Е</b> — эндокринопатия, <b>М</b> — моноклональная гаммапатия, <b>С</b> — кожные изменения (наличие 4 критериев)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Выявление моноклональных плазмноклеточных расстройств (обычно λ-тип)</li> <li>2. Периферическая нейропатия</li> <li>3. Один из 3 больших признаков: склеротические изменения костей, болезнь Кастлемана, высокий уровень VEGF</li> <li>4. Один из 6 малых признаков: органомагалия, отеки, эндокринопатия (исключая сахарный диабет и гипотиреоз), типичные изменения кожи, отек зрительного нерва, тромбоцитоз, полицитемия</li> </ol>

клеток, суммарное количество которых должно быть не менее 10 %. Обнаруживаются скопления плазматических клеток в виде пластов при отсутствии признаков иммунного ответа. Обнаружение моноклональных плазматических клеток иммунопероксидазным методом свидетельствует в пользу MM. В качестве дополнительного исследования при установлении диагноза MGUS используется метод мечения плазматических клеток тимидином (при MGUS индекс метки менее 1 %), метод проточной цитометрии, позволяющий провести иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга (CD38, CD138, CD79α, CD19, CD56, CD28, CD117, sIg). Обнаружено, что хотя моноклональные опухолевые клетки и выявляются при MGUS, число их существенно ниже, чем у больных MM ( $p < 0,0001$ ). Более 3 % плазматических клеток с нормальным иммунофенотипом обнаруживают только у 1,5 % больных MM и у 98 % пациентов с моноклональными гаммапатиями [97].

Следует помнить о возможной злокачественной трансформации MGUS. В 20 % случаев при дальнейшем

наблюдении у пациентов диагностируют MM (наиболее частый вариант — примерно 16 %), MB или другие злокачественные моноклональные гаммапатии [98]. Однако парапротеинемия может существовать годами и даже десятилетиями без перехода в злокачественное заболевание. Риск прогрессии MGUS в MM и сходные заболевания составляет 1 % в год [99]. Интервал времени от выявления М-протеина до заболевания колеблется от 1 до 32 лет (медиана 10,6 года), а относительный риск по сравнению с контрольной популяцией равен 25,0 для прогрессии в MM, 8,4 — в амилоидоз, 46,0 — в MB, 2,4 — в другие формы неходжкинских лимфом и 8,5 — в плазмцитому. Установлено, что при содержании в костном мозге 6–9 % плазматических клеток риск трансформации в MM в 2 раза выше, чем при их уровне 5 % и менее [100]. У пациентов с IgM- и IgA-протеинемией риск прогрессии выше, чем при IgG-протеинемии. Отмечен высокий риск MM и неходжкинских лимфом, причем независимо от времени выявления у больных М-градиента при электрофорезе сывороточных белков [101, 102]. При всех трех

типах MGUS [92] риск злокачественной трансформации выше у женщин, чем у мужчин. Риск трансформации меньше у пожилых пациентов. Важна концентрация сывороточного М-протеина. Так, риск прогрессии в 4–6 раз выше у пациентов с М-протеином 25 г/л, чем 5 г/л. [103]. По результатам 2 крупных исследований [104, 105], у всех больных ММ на начальной стадии заболевания предшествовала MGUS, причем у 75 % пациентов повышенный уровень М-протеина определялся в течение 8 лет и более.

Поскольку уровень М-протеина служит фактором риска прогрессии в ММ, необходимо контролировать содержание плазматических клеток в костном мозге. Примерно у 5 % больных с симптоматической ММ их менее 10 %, но обычно это связано с неравномерным распределением опухолевых клеток в костном мозге либо с неудачной пункцией грудины. У таких пациентов целесообразна трепанобиопсия подвздошной кости для оценки опухолевой инфильтрации костного мозга с повторной его аспирацией. Примерно у 1/3 больных MGUS обнаруживается патологическое соотношение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов, что считается показателем высокого риска прогрессии. Основываясь на величине пика М-протеина, изотипа тяжелых цепей и соотношения свободных легких цепей, S.V. Rajkumar и соавт. [92] предложили модель для прогнозирования трансформации MGUS в ММ, включив в нее соотношение  $\kappa/\lambda < 0,25$  или  $> 4$ , величину М-градиента 15 г/л и более и MGUS иного типа, нежели IgG. Риск прогрессии в течение 20 лет у пациентов с 0, 1, 2 или 3 факторами риска составил 5, 21, 37 или 58 % соответственно.

Если у пациента обнаруживается уровень М-протеина 30 г/л и более и/или содержание плазматических клеток в костном мозге 10 % и более, то следует помнить и об асимптоматической (тлеющей) ММ. Эти пациенты могут иметь небольшое количество М-протеина в моче и снижение концентрации нормальных иммуноглобулинов в сыворотке, но низкий индекс пролиферативной активности плазматических клеток. Важно отметить, что у больных с тлеющей миеломой не выявляются признаки CRAB-синдрома (см. табл. 7). Случаи, относящиеся по классификации Durie—Salmon к I стадии, включаются в эту категорию и считаются асимптоматическими. Биологически случаи асимптоматической миеломы сходны с MGUS. Специфическое лечение таким больным не показано, они подлежат наблюдению вплоть до прогрессирования. Наблюдение должно включать регулярные осмотры (обычно 1 раз в 3 мес.) с определением уровня парапротеина в сыворотке и моче. Время до прогрессии составляет 3–4 года. Между тем независимым фактором риска, как уже указывалось выше, признано патологическое соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке. R.A. Kyle и соавт. [106] предложили для прогнозирования трансформации использовать три показателя: патологическое соотношение  $\kappa/\lambda$ , содержание плазматических клеток 10 % и более и сывороточный М-протеин 30 г/л и более. У пациентов с 1, 2 или 3 факторами показатель 5-летней прогрессии составил 25, 51 и 76 % соответственно.

Солитарные плазмоцитомы кости встречаются редко (3–5 % всех случаев плазмноклеточных неоплазий). Диагноз костной (оссальной) плазмоцитомы устанавливают в тех случаях, когда опухоль локализуется в кости без

каких-либо других признаков заболевания, характерных для системного поражения при ММ [107]. Заболевание наблюдается чаще у пациентов более молодого возраста (медиана 55 лет) по сравнению с ММ и чаще у мужчин, чем у женщин (65 vs 35 %). Солитарные очаги локализуются в основном в позвонках и длинных трубчатых костях. Отмечается боль в местах повреждения скелета — в спине, ребрах, позвонках, в области патологических переломов.

Диагноз солитарной плазмоцитомы должен быть доказан морфологически (биопсия пораженной кости) (см. табл. 7). Такому больному необходимо провести весь комплекс исследований с целью выявить возможную генерализацию процесса (рентгенография костей скелета, МРТ, ПЭТ-КТ). Следует отметить, что современные методы исследования нередко позволяют обнаружить секрецию моноклональных иммуноглобулинов у больных с солитарными плазмоцитомами. В 50 % случаев удается выявить небольшое количество М-протеина в сыворотке или моче. Длительная персистенция М-протеина ( $\geq 50$  г/л) считается фактором риска прогрессии в ММ. Кроме того, имеет значение размер солитарного очага. Так, при размере плазмоцитомы более 5 см риск трансформации достаточно высокий [108].

Важное значение отводится изучению свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке больных. Так, по данным D. Dingli и соавт. [85], патологическое соотношение  $\kappa/\lambda$  было обнаружено у 47 % больных с солитарной плазмоцитомой, что ассоциировалось с высоким риском трансформации в ММ ( $p = 0,039$ ). Риск прогрессии в течение 5 лет у пациентов с патологическим соотношением свободных легких цепей составил 44 %, в то время как при нормальном соотношении — 26 %. В целом трансформация в ММ наблюдается практически у 50 % пациентов с плазмоцитомой кости. Однако убедительных доказательств в пользу химиотерапии нет. Около 25–40 % больных с солитарной плазмоцитомой имеют свободную от болезни выживаемость, равную 10 годам. Генерализация опухолевого процесса может наступить через 15–20 лет.

Внекостная (экстремедуллярная) плазмоцитома — это солитарная плазмоцитома, которая исходит из мягких тканей [109]. В большинстве случаев экстремедуллярная плазмоцитома мягких тканей, протекающая с поражением верхних дыхательных путей и полости рта, считается локализованной плазмноклеточной пролиферацией с низким риском трансформации в ММ. Могут поражаться также ЖКТ, ЦНС, щитовидная железа, молочная железа, яички. Диагноз основывается на выявлении моноклональных плазматических клеток в экстремедуллярных очагах и отсутствии данных за ММ (см. табл. 7). Плазмоцитома может быть локальной или метастазировать в регионарные лимфатические узлы. В отличие от плазмоцитомы кости, прогрессия экстремедуллярной плазмоцитомы наблюдается у 15 % пациентов [110].

Плазмноклеточный лейкоз составляет 2–5 % всех плазмноклеточных неоплазий [111]. Различают две формы плазмноклеточного лейкоза: первичный и вторичный, когда картина лейкоза обнаруживается при прогрессировании заболевания в поздних стадиях ММ. Считается, что диагноз плазмноклеточного лейкоза не вызывает сомнений в том случае, если содержание циркулирующих плазматических клеток в крови более 20 %, а абсолютное их число превышает  $2 \times 10^9/\text{л}$  с высокой экспрессией CD56 [112].

У преобладающего большинства больных наблюдается гиперлейкоцитоз, анемия, нейтро- и тромбоцитопения. Первичный плазмноклеточный лейкоз встречается примерно в 60 % случаев, в более молодом возрасте, чаще у женщин (62 %), характеризуется болью в костях (40 %), психическими нарушениями (42 %), кровотечениями (54 %), увеличением селезенки (21 %), печени (25 %), иногда обнаруживается лимфаденопатия и небольшое содержание М-протеина в сыворотке. У 56 % больных выявляется почечная недостаточность с высоким уровнем креатинина в сыворотке. Часто наблюдается гиперкальциемия, которая ухудшает прогноз заболевания [113]. У большинства больных плазмноклеточным лейкозом выявляются различные числовые хромосомные aberrации [114]. По данным исследования N.C. Gutierrez и соавт. [115], при плазмноклеточном лейкозе чаще наблюдалась полная или частичная утрата ряда хромосом: 3q — 80 % случаев при плазмноклеточном лейкозе vs 28 % при ММ; хромосомы 16 — в 80 vs 12 % случаев соответственно. Кроме того, регистрировались делеции 2q и 6p. При агрессивном течении выявляются гиподиплоидность и мутации p53 (56 % больных первичным плазмноклеточным лейкозом, у 85 % больных вторичным лейкозом обнаруживается делеция 17p). Сообщается также о делеции хромосомы 13 и транслокациях, вовлекающих хромосомы 1, 16 и (часто) 14 [116, 117]. Продолжительность жизни больных при первичном лейкозе более длительная, чем при вторичном.

Трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике ММ, особенно в случае выявления моноклонального IgM и МВ. Макроглобулинемия Вальденстрема — это редкое лимфолиферативное заболевание, которое характеризуется продукцией сывороточного моноклонального IgM и лимфоплазмцитойдной инфильтрацией костного мозга [118, 119]. Медиана возраста больных примерно 65 лет. По крайней мере 25 % больных имеют асимптоматическую форму МВ, 50 % из них требуется лишь наблюдение, они не нуждаются в лечении в течение 3 лет, а 1 из 10 больных — в течение 10 лет [120].

Макроглобулинемия Вальденстрема характеризуется, с одной стороны, опухолевой пролиферацией специфических лимфоидных элементов в костном мозге (> 10 % с типичным иммунофенотипом), селезенке, печени, лимфоузлах, с другой — присутствием моноклонального IgM в сыворотке (независимо от уровня М-протеина) (табл. 7). В цитологических препаратах костного мозга преобладают крупные лимфоциты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно выявить ШИК-положительные белковые включения моноклонального IgM. Наряду с этим обнаруживается много моноцитойдных клеток, напоминающих клетки при инфекционном мононуклеозе. Клеточный состав полиморфен и включает малые лимфоциты, плазмцитойдные лимфоциты (клетки с обильной базофильной цитоплазмой, но типичным для малого лимфоцита ядром), а также плазматические клетки, часть которых содержит в ядре ШИК-положительное включение (так называемые тельца Датчера) [121]. Иммунофенотип характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов CD20 и CD79a, в то время как CD5, CD10, CD23 отсутствуют. Плазматические клетки экспрессируют CD38, CD138. Лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия считаются характерными (хотя и необязательными) признаками.

Клиническая картина складывается из конституциональных признаков, включающих слабость или усталость вследствие анемии, лихорадку, ночную потливость или потерю массы тела [122]. Остеодеструктивный процесс наблюдается у 5–6 % больных МВ и более часто лишь на конечных этапах течения болезни. Цитологическое исследование не всегда информативно, учитывая трудность получения достаточного количества костного мозга при пункции вследствие фиброза стромы. В связи с этим для диагностики МВ необходима трепанобиопсия.

При тлеющей МВ уровень сывороточного IgM 30 г/л и более и/или 10 % и более лимфоплазмцитойдных клеток в костном мозге при отсутствии симптомов анемии, конституциональных симптомов, гипервязкости, лимфаденопатии или гепатоспленомегалии [119]. Биологически большинство случаев МВ сходно с IgM MGUS, но риск прогрессии в симптоматическую МВ гораздо больше.

ROEMS — это английская аббревиатура, предложенная в 1980 г. P.A. Wardwick и соавт. для обозначения редкого паранеопластического синдрома, обычно возникающего при плазмноклеточных дискразиях и реже при болезни Кастлемана, ее плазмноклеточном варианте. Первые буквы обозначают наиболее характерные признаки: P (polyneuropathy) — полинейропатия, O (organomegaly) — органомегалия, E (endocrinopathy) — эндокринопатия, M (M-protein) — моноклональная гаммапатия, S (skin changes) — кожные изменения. Средний возраст больных 51 год. Клинические проявления ROEMS-синдрома весьма разнообразны. Одним из ведущих признаков этого синдрома служит полинейропатия, обусловленная демиелинизацией и аксональной дегенерацией нервных волокон. Первые жалобы больных — слабость, парестезии, зябкость конечностей. Наиболее часто отмечается увеличение печени и селезенки. У 60 % больных обнаруживают увеличенные лимфоузлы. Описано увеличение размеров сердца, реже выявлялись поражение легких по рестриктивному типу, легочная гипертензия с расширением правых отделов сердца. Эндокринопатии встречаются у 84 % больных и наиболее часто проявляются в виде гипогонадизма: снижение уровня тестостерона у мужчин, нарушение полового влечения, нарушение менструального цикла у женщин. Могут отмечаться и другие эндокринные расстройства, в частности сахарный диабет и гипотиреоз. Кожные симптомы характеризуются генерализованной пигментацией без специфических изменений в биоптате. Типично огрубение волосяного покрова, могут появляться изменения пальцев по типу «барабанных палочек». Для ROEMS-синдрома характерно выявление легких цепей  $\lambda$ , уровень моноклонального парапротеина (либо IgG, либо IgA) обычно низкий [123, 124]. Типичным лабораторным признаком ROEMS-синдрома является повышение уровня VEGF в крови. Основные диагностические критерии ROEMS-синдрома представлены в табл. 7.

Значительный полиморфизм клинических проявлений ММ, особенно в начальных стадиях, нередко приводит к диагностическим ошибкам. Больные длительно обследуются и лечатся у разных специалистов. Поскольку большинство больных — это лица пожилого возраста, то жалобы их на боль в спине, иногда за грудиной (в области грудины) часто трактуются врачами как проявления пояснично-крестцового радикулита, остеохондроза с корешковым синдромом, спондилолистеза [2]. Следует



отметить, что наиболее часто отмечается боль в спине. У 20 % взрослых наблюдается периодически рецидивирующая боль в спине длительностью 3 дня и более. Это нередко и бывает причиной диагностических ошибок. Безусловно, боль в спине может быть связана с любым другим патологическим процессом, который затрагивает чувствительные окончания нервов: грыжа межпозвоночного диска, узкий позвоночный канал и т. д. [125]. Об истинных же причинах таких симптомов врач иногда остается в неведении до тех пор, пока клинические проявления не станут диагностически значимыми, а время для назначения своевременной специфической терапии, таким образом, оказывается упущенным.

Необходимо помнить, что поражение костей скелета наблюдаются при целом ряде заболеваний. Так, избыток или недостаток секреции гормонов ведет к нарушению метаболизма костной ткани, развитию остеопороза и высокому риску переломов костей. Одно из ведущих мест в структуре вторичного остеопороза занимают болезни эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность). Наиболее сходные изменения, напоминающие ММ, наблюдаются при гиперпаратиреозе (ГПТ). При этом заболевании в патологический процесс вовлекаются кости и почки, наблюдается гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Гиперпаратиреоз — заболевание, связанное с патологической продукцией паратиреоидного гормона гиперплазированными или опухолево-измененными околощитовидными железами. ГПТ встречается преимущественно у лиц в возрасте 20–50 лет. Поражение костной системы — один из постоянных симптомов ГПТ. Характерным ранним признаком ГПТ служит боль в пораженных участках скелета, особенно в стопах, области трубчатых костей, связанных с ходьбой, переменной позы, пальпацией измененных участков. На поздних стадиях заболевания доминируют деформация скелета, частые патологические переломы. Рентгенологически выявляется распространенный остеопороз, характеризующийся равномерной зернистостью, мелкофокусным миллиарным рисунком. Встречаются кисты с множественными перемычками, которые содержат гигантоклеточную или фиброретикулярную ткань. Весьма характерны явления субпериостальной резорбции — поднадкостничного рассасывания костного вещества, чаще всего в концевых фалангах костей. В большинстве случаев происходят изменения в костях позвоночника — от незначительной деминерализации позвонков до «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков. Патогномоничны эпюлиды верхней и нижней челюстей [126].

Почки в патологический процесс вовлекаются более чем у 60 % больных ГПТ, однако чаще это поражение протекает в виде мочекаменной болезни. Позднее доминирует нефрокальциноз, прогрессирующая хроническая почечная недостаточность и уремия, артериальная гипертензия. В отличие от ММ при ГПТ нередко наблюдаются язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, что связано с повышением под воздействием ГПТ секреции гастрина и соляной кислоты [126]. Диагностическое значение имеют изменения органов зрения — обзвествления в области век, кератопатия. Прямым и более информативным методом диагностики является определение в крови уровня паратгормона, который при ГПТ всегда повышен.

Некоторые трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике болезни Педжета, которая наблюдается у лиц пожилого и старческого возраста, приводит к активной деструкции и интенсивному обновлению костной ткани. На фоне хорошего общего состояния больных вдруг начинает беспокоить боль в костях. Однако рентгенологически не удается выявить остеопороз, наоборот, перестроенная кость имеет множественные участки уплотнения с характерным «ватным» рисунком. Чаще поражаются кости черепа и подвздошные кости. Функция почек не страдает [127].

Обнаружение увеличенной СОЭ наводит врача на мысль об опухоли неуточненной локализации. Наличие белка в моче предположительно указывает на патологию почек (хронический гломерулонефрит, пиелонефрит), что может вести к необоснованным диагностическим (нередко опасным) процедурам, например, проведению экскреторной урографии [2, 82]. В том случае, если пожилой пациент предъявляет жалобы на боль за грудиной (в области грудины), необходимы выяснение характера болевого синдрома, анамнеза заболевания, тщательный осмотр, включающий аускультацию сердца, определение ЧСС и АД, выполнение ЭКГ. Это позволяет исключить ишемическую болезнь сердца. В практике работы врачей-гастроэнтерологов боль за грудиной приходится дифференцировать с болью, связанной с различными заболеваниями пищевода, особенно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [128].

Правильная оценка жалоб пациента, осмотр и проведение минимального числа исследований уже на догоспитальном этапе позволяют врачу заподозрить ММ. В качестве скрининга у больных с оссалгией следует рекомендовать рентгенографию костей скелета, а при обнаружении белка в моче — исследование мочи на присутствие белка Бенс-Джонса. При увеличенной СОЭ показаны электрофорез белков сыворотки для выявления М-градиента и определение хотя бы основных сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) [2, 129]. Этих исследований вполне достаточно для постановки предварительного диагноза. Безусловно, для уточнения диагноза больному необходимо выполнить пункцию костного мозга, трепанобиопсию, исследование различных классов сывороточных иммуноглобулинов и свободных легких цепей. В то же время при солитарной (костной или внекостной) плазмцитоме пунктат костного мозга, как правило, не изменен. В этих случаях диагностические сомнения могут быть разрешены лишь при пункции (биопсии) обнаруженного образования и выявлении типичной картины опухоли из плазматических клеток. Имеются описания отдельных случаев ММ, которая дебютировала поражением легких, увеличением лимфатических узлов, появлением мягкотканых опухолевых образований на грудной стенке, конечностях, в молочных железах, брюшной полости, лобной области, краниально и интракраниально с поражением черепно-мозговых нервов, области нижней челюсти, орбиты, а также синдромом Шегрена, клиникой мезентериального панникулита и т. д. [2].

Множественные поражения костей, сопровождающиеся плазмклеточной инфильтрацией костного мозга и парапротеинемией, встречаются при некоторых формах рака в случае метастазирования в кости и костный мозг. Так, метастазы в костях со сходной рентгенологической картиной наблюдаются у 65–80 % больных раком

молочной железы, 65–75 % — простаты, 30–40 % — легкого, 40 % — почки, 20–25 % — мочевого пузыря, 60 % — щитовидной железы [130, 131].

Как уже указывалось выше, метастазы в кости подразделяют на литические, остеобластические и смешанные в соответствии с рентгенологической картиной очага поражения. Для ММ характерно выявление литических очагов. Между тем, например, при раке молочной железы наблюдаются смешанные остеобластические и остеолитические метастазы в костях скелета, а при раке простаты — остеобластические.

Парапротеинемия у больных раком иногда наблюдается не только при метастазах опухоли, но и без них. Отмечен повышенный, нормальный и пониженный уровень общего белка сыворотки, но в среднем уровень протеинемии значительно ниже, чем при ММ. Обнаруживаются парапротеины различных классов, но чаще класса G. Причины парапротеинемии у больных раком разнообразны. При некоторых формах рака вокруг опухоли и в ней самой образуется плазмноклеточная инфильтрация. Например, при гипернефроме с метастазами в костном мозге выявляется повышенное содержание плазматических клеток. Нередко различные заболевания печени, в т. ч. гепатоцеллюлярный рак с метастазами в костях, а также хронический гепатит и цирроз печени сопровождаются диспротеинемией [132]. При болезнях печени находят поликлональную гипергаммаглобулинемию, которая отражает характерную для некоторых форм хронического гепатита и цирроза печени плазмцитарную или, реже, лимфоидную реакцию костного мозга. Плазмноклеточная инфильтрация костного мозга обнаруживается у 90 % пациентов с хроническими заболеваниями печени, причем количество плазматических клеток колеблется от 2 до 9,6 %. Гипергаммаглобулинемия обуславливает гиперпротеинемия у 10–15 % больных. Следует отметить, что для определения характера пролиферации (опухолевая или реактивная) важно установить клональность клеток, исследовать экспрессию легких цепей иммуноглобулинов в цитоплазме плазмцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что плазмноклеточная инфильтрация в сочетании с парапротеинемией и оссалгический синдром наблюдаются при многих патологических процессах и зачастую бывает сложно своевременно установить правильный диагноз. Спектр возможных диагностических ошибок достаточно велик. При верификации диагноза множественной миеломы в первую очередь следует ориентироваться на результаты пункции костного мозга и/или остеолитические очаги, костные и мягкотканые опухоли, данные электрофореза сыворотки и/или мочи с регистрацией моноклонального иммуноглобулина, признаки CRAB-синдрома, что позволяет исключить ряд сходных по клинической картине и лабораторным признакам заболеваний. При подозрении на множественную миелому в программу обследования необходимо включать разнообразные тесты и зачастую изучать их в динамике. Целесообразно проводить обследование больных с использованием всех доступных методов, включая иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга, методы мечения плазматических клеток тимидином, иммунофиксацию, изоэлектрическое фокусирование, проточную цитометрию, исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке и др.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор подтверждает отсутствие скрытых конфликтов интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Harousseau J.-L., Dreyling M., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncology* 2010; 21(Suppl. 5): v155–7.
2. Бессмельцев С.С., Абдукадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007.
3. Bessmeltsev S.S., Abdukadyrov K.M. *Mnozhestvennaya miyeloma. Sovremennyy vzglyad na problemu [Multiple myeloma. Current view of the problem].* Almaty, 2007.
4. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(18): 1860–73.
5. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia* 2009; 23(12): 2210–21.
6. Anderson K.C. Targeted therapy for multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 2001; 38: 286–94.
7. Barker H.F., Ball J., Drew M. et al. The role of adhesion molecules in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 1992; 8: 189–96.
8. Харченко М.Ф., Бессмельцев С.С. Значение протеогликанов в патогенезе множественной миеломы. *Биомед. журн. Medline.ru.* 2010; 11: 404–23. Kharchenko M.F., Bessmeltsev S.S. *Znacheniy proteoglikanov v patogeneze mnozhestvennoy miyelomy [Significance of proteoglycans in pathogenesis of multiple myeloma. In: Biomed. jourн.]. Biomed. zhurn. Medline.ru.* 2010; 11: 404–23.
9. Stringer S.E. The role of heparan sulfate proteoglycans in angiogenesis. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34: 451–3.
10. Andersen N., Standal T., Nielsen J. et al. Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. *Br. J. Haematol.* 2004; 128: 210–7.
11. Klein B., Tarte K., Jourdan M. et al. Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells. *Int. J. Hematol.* 2003; 78: 106–13.
12. Mahtouk K., Cremer F., Reme T. et al. Heparan sulfate proteoglycans are essential for the myeloma cell growth activity of EGF-family ligands in multiple myeloma. *Oncogene* 2006; 25: 7180–91.
13. Purushothaman A., Uyama T., Kobayashi F. Heparanase-enhanced shedding of syndecan-1 by myeloma cells promotes endothelial invasion and angiogenesis. *Blood* 2010; 115: 2449–57.
14. Damiano J.S., Gress A.E., Hazlehurst L.A. et al. Cell adhesion mediated drug resistance: Role of integrins and resistance to apoptosis in human myeloma cell lines. *Blood* 1999; 93: 1658–67.
15. Damiano J.S., Dalton W.S. Integrin-mediated drug resistance in multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2000; 38: 71–81.
16. Shain K., Landowski T., Dalton W.S. Cellular adhesion via Beta 1 integrins increases c-FLIP<sub>L</sub> levels and inhibits CD95/Fas-mediated apoptosis in hematologic malignancies: A mechanism of immune evasion. Submitted. 2001.
17. Davies F.E., Anderson K.C. Novel therapeutic targets in multiple myeloma. *Eur. J. Hematol.* 2000; 64: 359–67.
18. Anderson K.C. Targeted therapy for multiple myeloma. *Semin. Hematol.* 2001; 38: 286–94.
19. Klein B., Zhang X., Lu Z. Interleukin-6 in multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863–7.
20. Karin M., Cao Y., Greten F.R., Li Z.W. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 301–10.
21. Barlogie B., Epstein J., Selvanayagam P., Alexanian R. Plasma cell myeloma — new biological insights and advances in therapy. *Blood* 1998; 73: 865–70.
22. Fonseca R., Oken M.H., Harrington D. et al. deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. *Leukemia* 2001; 15: 981–6.
23. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B. et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(7): 2562–7.
24. Mohamed A.N., Bentley G., Bonnett M.L. et al. Chromosome aberrations in a series of 120 multiple myeloma cases with abnormal karyotypes. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 1080–7.
25. Chesi M., Nardini E., Lim R.C. et al. The t(4;14) translocation in multiple myeloma dysregulates both FGFR 3 and novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998; 92: 3025–34.
26. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L. et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1949–52.
27. Avet-Loiseau H., Minvielle S., Mellerin M.P. et al. 14q32 chromosomal translocations: A hallmark of plasma cell dyscrasias? *Hematol. J.* 2000; 1: 292–4.
28. Fonseca R., Debes-Marun C.S., Picken E.B. et al. The recurrent IgH translocations are highly associated with nonhyperdiploid variant multiple myeloma. *Blood* 2003; 102(7): 2562–7.

28. Avet-Loiseau H., Facon T., Daviet A. et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res. 1999; 59: 4546–50.
29. Shaughnessy J.Jr., Cabren A.Q. Cyclin D<sub>3</sub> at 6h21 is deregulated by recurrent chromosome translocation to immunoglobulin loci in multiple myeloma. Blood 2001; 98: 217–23.
30. Santra M., Zhan F., Tian E. et al. A subset of multiple myeloma harboring the t(4;14)(p16;q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains an IGH/MMSET fusion transcript. Blood 2003; 101: 2374–6.
31. Broyl A., Hose D., Lokhorst H. et al. Gene expression profiling for molecular classification of multiple myeloma in newly diagnosed patients. Blood 2010; 116: 2543–6.
32. Sawyer J.R., Lukacs J.L., Thomas E.L. et al. Multicolour spectral karyotyping identifies new translocation and a recurring pathway for chromosome loss in multiple myeloma. Br. J. Haematol. 2000; 112: 1–9.
33. Bednarek A.K., Keck-Waggoner C.L., Daniel R.L. et al. WWOX, the FRA16D gene, behaves as a suppressor of tumor growth. Cancer Res. 2001; 61: 8068–73.
34. Shou Y., Martelli M.L., Gabrea A. et al. Diverse karyotypic abnormalities of the c-myc locus associated with c-myc dysregulation and tumor progression in multiple myeloma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 228–33.
35. Shaughnessy J.Jr., Tian E., Sawyer J. et al. High incidence of chromosome 13 deletion in multiple myeloma detected by multiprobe interphase FISH. Blood 2000; 96: 1505–11.
36. Fonseca R., Oken M.H., Harrington D. et al. deletions of chromosome 13 in multiple myeloma identified by interphase FISH usually denote large deletions of the q arm or monosomy. Leukemia 2001; 15: 981–6.
37. Boersma-Vreugdenhill G.R., Kuipers J., Bast B.J. Breakpoint analysis of a novel recurrent chromosomal translocation t(14;20)(q32;q12) in a human multiple myeloma cell line. VIII<sup>th</sup> International Myeloma Workshop. Banff, Alberta, Canada, 2001: 124.
38. Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J. et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. Leukemia 2009; 23: 2210–21.
39. Walker B.A., Leone P.E., Chiecchio L. et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. Blood 2010; 116: e56–65.
40. Hanamura I., Stewart J.P., Huang Y. et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. Blood 2006; 108: 1724–32.
41. Liu P.C., Leong T., Quam L. et al. Activating mutations of N- and K-ras in multiple myeloma show different clinical associations — analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group phase III trial. Blood 1996; 88: 2699–706.
42. Urashima M., Teoh G., Ogata A. et al. Characterization of p16(INK4A) expression in multiple myeloma and plasma cell leukemia. Clin. Cancer Res. 1997; 3: 2173–9.
43. Dimopoulos M., Kyle R., Fermand J.-P. et al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus. Panel 3. Blood 2011; 117(18): 4701–5.
44. Baur-Melnyk A., Buhmann S., Durr H.R., Reiser M. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. Eur. J. Radiol. 2005; 55(1): 56–63.
45. Moulouopoulos L.A., Gika D., Anagnostopoulos A. et al. Prognostic significance of magnetic resonance imaging of bone marrow in previously untreated patients with multiple myeloma. Ann. Oncol. 2005; 16(11): 1824–8.
46. 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.
47. Durie B.G., Waxman A.D., D'Angelo A., Williams C.M. Whole-body FDG PET identifies high-risk myeloma. J. Nucl. Med. 2002; 43(11): 1457–63.
48. Sezer O. Myeloma bone disease. Hematology 2005; 10(Suppl. 1): 19–24.
49. Piarse R.N., Sordillo E.M., Yaccoby S. et al. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/osteoprotegerin cytokine axons to trigger bone destruction and promote tumor progression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 11581–6.
50. Heider U., Langelotz C., Jakob C. et al. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand on bone marrow plasma cells correlates with osteolytic bone disease in patients with multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2003; 9: 1436–40.
51. Seidel C., Hirtner O., Abildgaard N. et al. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. Blood 2001; 98: 2269–71.
52. Abe M., Hiura K., Wilde J. et al. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. Blood 2002; 100: 2195–202.
53. Zannettino A.C., Farrugia A.N., Kortessidis A. et al. Elevated serum levels of stromal-derived factor-1alpha are associated with increased osteoclast activity and osteolytic bone disease in multiple myeloma patients. Cancer Res. 2005; 65: 1700–9.
54. Tian E., Zhan F., Walker R. et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 2483–6.
55. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд). Онкогематология 2008; 3: 52–62.
- Bessmeltsev S.S., Karyagina Ye.V., Stelmashenko L.V. i dr. Chastota, kharakteristika i metody lecheniya perifericheskoy neyropatii u bolnykh mnozhestvennoy miyelomoy, poluchayushchikh bortezomib (velkeyd) [Incidence, characteristics, and methods of therapy for peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma treated with bortezomib (Velcade)]. In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2008; 3: 52–62.
56. Rajkumar S.V., Fonseca R., Dispenzieri A. et al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. Am. J. Hematol. 2001; 68(4): 269–75.
57. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С. Оценка опухолевой инфильтрации костного мозга при множественной миеломе по результатам исследования трепанобиоптатов. Вестн. гематол. 2009; 5(1): 49–50.
- Rugal V.I., Bessmeltsev S.S. Otsenka opukholevoy infiltratsii kostnogo mozga pri mnozhestvennoy miyelome po rezul'tatam issledovaniya trepanobiop'tatov [Assessment of bone marrow tumor infiltration based on trephine biopsy findings. In: Hematol. bullet.]. Vestn. gematol. 2009; 5(1): 49–50.
58. Людвиг Х., Остерберг А. Анемия и терапия эритропоэтином при множественной миеломе. Анемия у онкологических больных. 2002; 1(Вып. 1): 3–10.
- Lyudvig Kh., Osterborg A. Anemiya i terapiya eritropoetinom pri mnozhestvennoy miyelome [Anemia and erythropoietin therapy in multiple myeloma. In: Anemia in cancer patients]. Anemiya u onkologicheskikh bolnykh. 2002; 1(Вып. 1): 3–10.
59. Бессмельцев С.С., Гусева С.А. Современные принципы лечения анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Украин. журн. гематол. та трансфузиол. 2009; 1: 5–17.
- Bessmeltsev S.S., Guseva S.A. Sovremennyye printsipy lecheniya anemii u patsientov s onkogematologicheskimi zabolevaniyami. Ukrain. zhurn. gematol. ta transfuziol. 2009; 1: 5–17.
60. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S. Renal insufficiency in multiple myeloma: Basic mechanisms in its development and methods for treatment. Renal Fail. 1996; 18(1): 139–46.
61. Faïman B.M., Spong J., Tariman J.D. Renal Complications in Multiple Myeloma and Related Disorders: Survivorship Care Plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board. Clin. J. Oncol. Nurs. 2011; 15(4): 66–76.
62. Бессмельцев С.С. Бисфосфонаты и их роль в лечении множественной миеломы. Украин. журн. гематол. та трансфузиол. 2011; 1: 5–18.
- Bessmeltsev S.S. Bisfosfonaty i ikh rol v lechenii mnozhestvennoy miyelomy [Bisphosphonates and their role in therapy for multiple myeloma. In: Ukraine journal of hematology & transfusion]. Ukrain. zhurn. gematol. ta transfuziol. 2011; 1: 5–18.
63. Чубукина Ж.В., Бубнова Л.Н., Бессмельцев С.С. и др. Неспецифические факторы защиты и гуморальный иммунитет у больных множественной миеломой. Мед. экстрем. ситуаций 2012; 2: 93–8.
- Chubukina Zh.V., Bubnova L.N., Bessmeltsev S.S. i dr. Nespetsificheskiye faktory zashchity i gumoralnyy immunitet u bolnykh mnozhestvennoy miyelomoy. Med. ekstrem. situatsiy 2012; 2: 93–8.
64. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Степанова Н.В. и др. Бортезомиб (велкейд) и мелфалан с преднизолоном в лечении множественной миеломы у пожилых больных. Онкогематология 2010; 2: 40–5.
- Bessmeltsev S.S., Stelmashenko L.V., Stepanova N.V. i dr. Bortezomib (velkeyd) i melfalan s prednizolonom v lechenii mnozhestvennoy miyelomy u pozhylykh bolnykh [Bortezomib (Velcade) and melfalan combined with prednisolone in therapy for multiple myeloma in older patients. In: Oncohematology]. Onkogematologiya 2010; 2: 40–5.
65. Noel C., Ales D.O., Jasmine T. et al. Multiple Myeloma-Associated Amyloidosis Manifesting as Fulminant Hepatic Failure. South Med. J. 2001; 94(10) [http://www.medscape.com/viewarticle/415092\\_5](http://www.medscape.com/viewarticle/415092_5)
66. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia 2009; 23(2): 215–24.
67. Blade J., Lust J.A., Kyle R.A. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy, and survival in a series of 53 cases. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 2398–404.
68. Reece D.E., Vesole D.H. Outcome of Patients With IgD and IgM Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective CIBMTR Study Clinical Lymphoma. Myel. Leuk. 2010; 10(6): 458–63.
69. Avet-Loiseau H., Garand R., Lode L. et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. Blood 2003; 101: 1570–1.
70. Durie B.G.M., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842–54.
71. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G.M. et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 3412–20.
72. Tuchman S.A., Sagar Lonial. High-Risk Multiple Myeloma: Does it Still Exist? Clin. Lymph. Myel. Leuk. 2011; 11(1): S70–6.

- 73.** Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3–9.
- 74.** Hari P.N., Zhang M.J., Roy V. et al. Is the international staging system superior to the Durie-Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia* 2009; 23: 1528–34.
- 75.** Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P. et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007; 109: 3489–95.
- 76.** Dimopoulos M.A., Kastritis E., Christoulas D. et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (MM) with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: Abstract 958.
- 77.** Sawyer J., Shaughnessy J.D., Haussler J. et al. Gene expression profiling (GEP) in multiple myeloma (MM): Distinguishing relapses with high-risk transformation from those with sustained low risk. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 15s (suppl; abstr. 8122).
- 78.** Kumar S.K., Mikhael J.R. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84(12): 1095–110.
- 79.** Fonseca R., Blood E., Rue M. et al. Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma. *Blood* 2003; 101(11): 4569–75.
- 80.** Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005; 106(8): 2837–40.
- 81.** Dispenzieri A., Rajkumar S.V., Gertz M.A. et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted therapy (mSMART). *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82: 323–41.
- 82.** Бессмельцев С.С. Диагностика и дифференциальная диагностика множественной миеломы. *Вопр. онкол.* 2004; 4: 406–16.  
*Bessmeltsev S.S.* Diagnostika i differentsialnaya diagnostika mnozhestvennoy miyelomy [Detection and differential diagnosis of multiple myeloma. In: *Issues of oncol.*]. *Vopr. onkol.* 2004; 4: 406–16.
- 83.** Kyle R.A. Sequence of testing for monoclonal gammopathies: serum and urine assays. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1999; 123(2): 114–8.
- 84.** Drayson M., Tang L.X., Drew R. et al. Serum free light chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97(9): 2900–2.
- 85.** Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood* 2006; 108(6): 1979–83.
- 86.** Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(2): 785–9.
- 87.** Katzmann J.A., Clark R.J., Abraham R.S. et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem.* 2002; 48: 1437–44.
- 88.** Smith A., Wisloff F., Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br. J. Haematol.* 2006; 132(4): 410–51.
- 89.** Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(1): 3–9.
- 90.** Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Kyle R. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenstrom macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 693–703.
- 91.** Drayson M., Tang L.X., Drew R. et al. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001; 97: 2900–2.
- 92.** Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light ration is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106(3): 812–7.
- 93.** Kyle R.A. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma: implications for progression to overt multiple myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 1997; 11: 71–87.
- 94.** International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol.* 2003; 121(5): 749–57.
- 95.** Kyle R.A., Greipp P.R. 'Idiopathic' Bence Jones proteinuria: long-term follow-up in seven patients. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 564–7.
- 96.** Diop P.A., Haudrechy D., Sylla-Niang M. et al. Laboratory diagnosis of monoclonal gammopathies. Prospective study of 14 cases in Dakar, Senegal. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1998; 91: 242–6.
- 97.** Sezer O., Heider U., Zavrski I., Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow cytometric characteristics of plasma cells. *Haematologica* 2001; 86: 837–43.
- 98.** Gandara D.R., Mackenzie M.R. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy. *Med. Clin. N. Am.* 1988; 72(5): 1155–68.
- 99.** Weber D., Wang L.M., Delasalle K. et al. Risk factors for early progression of asymptomatic multiple myeloma. *Hematology J.* 2003; 4(Suppl. 1): S31.
- 100.** Cesana C., Klersy C., Barbarano L. et al. Prognostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1625–34.
- 101.** Vachon C.M., Kyle R.A., Therneau N.M. et al. Increased risk of monoclonal gammopathy in first-degree relatives of patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2009; 114: 785–7.
- 102.** Rajkumar S.V., Kyle R.A., Buadj F.K. Advances in the diagnosis, classification, risk stratification, and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance: implications for recategorizing disease entities in the presence of evolving scientific evidence. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(10): 945–8.
- 103.** Kyle R.A., Therneau T.M., Rajkumar S.V. et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 564–9.
- 104.** Landgren O., Kyle R.A., Pfeiffer R.M. et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113(22): 5412–5.
- 105.** Weiss B.M., Abadie J., Verma P. et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113(22): 5418–21.
- 106.** Kyle R.A., Remstein E., Therneau T.M. et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2582–90.
- 107.** Mouloupoulos L.A., Dimopoulos M.A., Weber D. et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1311–5.
- 108.** Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M. et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: Impact of tumor size on outcome. *Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 50: 113–20.
- 109.** Knowling M.A., Harwood A.R., Bergsagel D.E. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 255–62.
- 110.** Alexiou C., Kau R.J., Dietzfelbinger H. et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999; 85: 2305–14.
- 111.** McKenna R.W., Kyle R.A., Kuehl W.M. et al. Plasma cell neoplasms. In: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al., 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: 200–13.
- 112.** Costello R., Sainty D., Bouabdallah R. et al. Primary plasma cell leukaemia: a report of 18 cases. *Leuk. Res.* 2001; 25: 103–7.
- 113.** Vela-Ojeda J., Garcia-Ruiz E, Eparza M.A., Rosas-Cabral A. et al. Intermediate doses of melphalan and dexamethasone are better than vincristine, adriamycin, and dexamethasone (VAD) and polychemotherapy for the treatment of primary plasma cell leukaemia. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 362–7.
- 114.** Lebovic D., Zhang L., Alsina M. et al. Clinical Outcomes of Patients With Plasma Cell Leukemia in the Era of Novel Therapies and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Strategies: A Single-Institution Experience. *Clin. Lymph. Myel. Leuk.* 2012; 11(6): 507–11.
- 115.** Gutierrez N.C., Hernandez J.M., Garcia J.L. et al. Differences in genetic changes between multiple myeloma and plasma cell leukemia demonstrated by comparative genomic hybridization. *Leukemia* 2001; 5: 840–5.
- 116.** Tiedemann R.E., Gonzalez-Paz N., Kyle R.A. et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia. *Leukemia* 2008; 22: 1044–52.
- 117.** Chang H., Qi X., Yeung J. et al. Genetic aberrations including chromosome 1 abnormalities and clinical features of plasma cell leukemia. *Leuk. Res.* 2009; 33: 259–62.
- 118.** Dierlamm T., Laack E., Dierlamm J. IgM myeloma: a report of four cases. *Ann. Hematol.* 2002; 81: 136–9.
- 119.** Owen R.G., Treon S.P., Al-Katib A. et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30(2): 110–5.
- 120.** Gertz M.A. Waldenstrom macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(5): 411–6.
- 121.** Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2006.
- 122.** Krivolapov Yu.A., Leyenman Ye.Ye. Morfologicheskaya diagnostika limfom [Morphologic diagnosis of lymphomas]. Spb.: Izdatelsko-poligraficheskaya kompaniya «Kosta», 2006.
- 123.** Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia [review]. *Semin. Oncol.* 2003; 30(2): 116–20.
- 124.** Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Пожарисский К.М. и др. Болезнь Кастлемана и POEMS-синдром, их проявления и взаимосвязь. В кн.: *Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011: 360–83.*  
*Mikhaylov A.M., Bessmeltsev S.S., Pozharisskiy K.M. i dr. Bolezn Kastlemana i POEMS-sindrom, ikh proyavleniya i vzaimosvyaz. V kn.: Redkiye gematologicheskkiye bolezni i sindromy. Pod red. M.A. Volkovoy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011: 360–83.*
- 125.** Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Пожарисский К.М. и др. Болезнь Кастлемана и POEMS-синдром, их проявления и взаимосвязь. В кн.: *Редкие гематологические болезни и синдромы. Под ред. М.А. Волковой. М.: Практическая медицина, 2011: 360–83.*  
*Mikhaylov A.M., Bessmeltsev S.S., Pozharisskiy K.M. i dr. Bolezn Kastlemana i POEMS-sindrom, ikh proyavleniya i vzaimosvyaz. V kn.: Redkiye gematologicheskkiye bolezni i sindromy. Pod red. M.A. Volkovoy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011: 360–83.*
- 126.** Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице, вызванных компрессионной радикулопатией. *Справ. поликлин. врача* 2002; 4: 28–32.  
*Alekseyev V.V.* Diagnostika i lecheniye boley v poyasnitse, yuzvannykh kompressionnoy radikulopatiyey [Diagnosis and treatment of lower back pain caused by compression radiculopathy. In: *Desk book of polycl. doctor*]. *Sprav. poliklin. vracha* 2002; 4: 28–32.

- 126.** Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум паблишинг, 1998.  
*Balabolkin M.I. Endokrinologiya [Endocrinology]. M.: Universum publishing, 1998.*
- 127.** Колондаев А.Ф., Балберкин А.Ф. Болезнь Педжета (деформирующий остит). Врач 2003; 4: 13–6.  
*Kolodayev A.F., Balberkin A.F. Bolezn Pedzheta (deformiruyushchiy ostit) [Paget's disease (osteitis deformans)]. In: Medical practitioner]. Vrach 2003; 4: 13–6.*
- 128.** Васильев Ю.В. Боль за грудиной: дифференциальная диагностика и лечение. Consilium medicum (Приложение). 2002; 3: 3–5.  
*Vasilyev Yu.V. Bol za grudinoj: differentsialnaya diagnostika i lecheniye [Retrosternal pain, differential diagnosis and treatment. In: Consilium medicum (Addendum)]. Consilium medicum (Prilozheniye). 2002; 3: 3–5.*
- 129.** Бессмельцев С.С. Клиническая трактовка увеличенной скорости оседания эритроцитов практикующим врачом (Часть 1). Вестн. гематол. 2005; 2: 54–62.  
*Bessmeltsev S.S. Klinicheskaya traktovka uvelichennoy skorosti osedaniya eritrotsitov praktikuyushchim vrachom (Chast 1). Vestn. gematol. 2005; 2: 54–62.*
- 130.** Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat. Rev. 2001; 27: 165–76.
- 131.** Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat. Rev. Cancer 2002; 2: 584–93.
- 132.** Fukutomi M. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13: 1083–8.

