

«Несекретирующая» множественная миелома  
(обзор литературы и собственные наблюдения)В.В. Рыжко, А.А. Клодзинский, Е.Ю. Варламова, М.С. Сатаева,  
И.Б. Капланская, И.М. Накастоев, О.В. Параскевова

## РЕФЕРАТ

«Nonsecretory» multiple myeloma  
(a review of literature and own data)V. V. Ryzhko, A. A. Klodzinsky, E. Yu. Varlamova,  
M. S. Sataeva, I. B. Kaplanskaya, I. M. Nakastoev,  
O. V. Paraskevova

## SUMMARY

«Nonsecretory» multiple myeloma (NSMM) is a rare variant of the classic form of multiple myeloma (MM) and accounts for 1% to 5% of all cases of MM. New data using a recently developed serum free light chain assay suggest that only about one fourth of NSMM cases may be truly nonsecretory. The definition, classification and diagnostic criteria of NSMM should be modified. The prognosis and treatment for conventionally defined NSMM is believed to be no different than that of MM in general.

We describe a 60-year-old man who initially had edges and back pain that were thought to be due to osteoporosis. One year later, lytic edges lesions were detected with computed tomography. No monoclonal gammopathy was found in the serum or urine, but free light chain assays showed a low-level  $\kappa$  light chains. Also a cytoplasmic  $\kappa$  light chains were detected by immunohistochemical techniques and flow cytometry. Treatment consisted of bortezomib, melphalan and prednisone. The patient responded favorably. The level of free light chain became normal after the fourth course.

## Keywords:

«nonsecretory» multiple myeloma, free light chain assays, translocation t(11;14).

Hematology Research Center RAMS, Moscow

Контакты: [ajberex@gmail.com](mailto:ajberex@gmail.com)

Принято в печать: 26 августа 2010 г.

«Несекретирующая» множественная миелома (НММ) — редкий вариант классической множественной миеломы, встречающийся в 1–5% случаев. Не так давно внедрение анализа свободных легких цепей сыворотки позволило установить, что лишь 25% случаев НММ являются истинно несекретирующими. Определение, диагностические критерии и классификация НММ нуждаются в уточнении. Прогноз и тактика терапии при НММ и классических вариантах заболевания не различаются.

Приводится описание клинического наблюдения мужчины 60 лет, у которого заболевание дебютировало с болью в поясничной области и ребрах, первоначально объясняемой остеопорозом. Через год после начала заболевания при проведении компьютерной томографии были обнаружены литические очаги в ребрах. Моноклональная гаммапатия по данным иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи отсутствовала, но было выявлено небольшое повышение уровня свободных легких  $\kappa$ -цепей. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании и проточной цитометрии костного мозга было подтверждено депонирование  $\kappa$ -цепей в цитоплазме. Терапия включала бортезомиб, мелфалан и преднизолон. Лечение имело положительный эффект. Уровень свободных легких цепей нормализовался после 4-го курса терапии.

## Ключевые слова

«несекретирующая» множественная миелома, исследование свободных легких цепей иммуноглобулинов, транслокация t(11;14).

## ВВЕДЕНИЕ

Секрецией (от лат. *secretio* — отделение) называют выделение химических веществ из клетки. При множественной миеломе (ММ), основным субстратом которой являются моноклональные плазматические клетки, секретируются высокомолекулярные соединения: полные молекулы иммуноглобулинов или их фрагменты — легкие цепи.

В 1958 г. Н. Serge и соавт. впервые описали вариант ММ без диспротеинемии и протенинурии, который в настоящее время называется «несекретирующей» ММ [1]. По всей видимости, полное отсутствие секреции

при ММ либо вообще невозможно, либо встречается довольно редко, намного реже, чем это представлялось каких-нибудь 10 лет назад. Еще реже, чем «несекретирующая», встречается «непродуцирующая» ММ (рис. 1), при которой атипизм опухолевых клеток столь велик, что нарушается одна из важнейших функций плазмодита — синтез антител.

Слова «несекретирующая» и «непродуцирующая» взяты в кавычки не случайно. Идея подобного написания не нова. Оно было использовано еще в 1972 г. G. L. River и соавт. [3]. Возможно, это звучит несколько высокопарно, но кавычки в данном случае — дань раз-

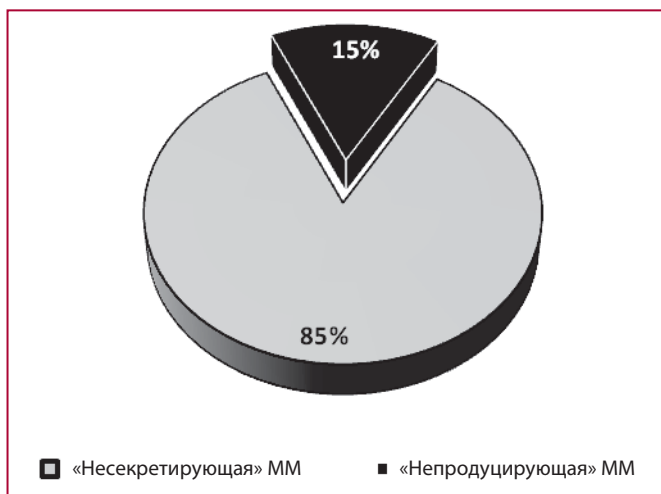


Рис. 1. Соотношение вариантов множественной миеломы, при которых стандартные методы иммунохимического анализа не выявляют моноклональную секрецию (по [2])

витию медицинской науки и технологии иммунохимического анализа и свидетельство условности отсутствия секреции или продукции иммуноглобулинов и их фрагментов. Чувствительность исследования в течение последних 50 лет непрерывно увеличивается (рис. 2). Если в 50-е годы прошлого века к «несекретирующей» миеломе относили все случаи заболевания, при которых в сыворотке отсутствовал М-градиент и в моче не выявлялся белок Бенс-Джонса, то с введением в практику иммунофиксации в 1970–1980-е годы, когда появилась возможность выявлять следовые количества моноклональных иммуноглобулинов и их фрагментов, частота случаев ММ без секреции уменьшилась. Внедрение количественного определения свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке делает «несекретирующую» миелому еще более редким заболеванием и приводит к необходимости пересмотра самого определения этой разновидности ММ.

### ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Имунохимическое выявление моноклональных иммуноглобулинов (Ig) в биологических жидкостях основано на сочетании методов электрофореза (ЭФ) и иммунофиксации (ИФ) [6]. Как правило, исследуется сыворотка и образец концентрированной суточной мочи. Диагностическим признаком моноклональной секреции при этом служит обнаружение электрофоретически гомогенного белка (М-градиента), вступающего в реакцию с антисыворотками к изотипическим антигенным детерминантам Ig, что дает возможность охарактеризовать класс тяжелой цепи и тип легкой цепи моноклональных Ig. Как правило, в сыворотке выявляются полные молекулы иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), а в моче — моноклональные свободные легкие цепи (белок Бенс-Джонса). Совершенствование носителей, протоколов исследования и реагентов для ЭФ и ИФ постепенно повышало чувствительность исследования. В настоящее время чувствительность выявления полных моноклональных Ig в сыворотке при сочетании методов ЭФ/ИФ достигает 0,15–0,5 г/л, а белка Бенс-Джонса в моче — 15–20 мг/л. Все случаи ММ с уровнем секреции ниже указанных границ чувствительности применявшихся иммунохимических методов до недавнего времени относили к «несекретирующей» ММ.

Однако с внедрением в диагностическую практику в последние годы метода количественного определения СЛЦ в сыворотке (Freelight) появилась возможность значительно повысить чувствительность выявления низкого уровня секреции белка Бенс-Джонса. При данном методе с помощью



Рис. 2. Поэтапное повышение чувствительности иммунохимического выявления белка Бенс-Джонса в сыворотке (по [4, 5])

нефелометрии или турбидиметрии (в зависимости от анализатора) измеряется концентрация сывороточных свободных к- и λ-цепей и определяется их соотношение. Смещение соотношения в сторону к-цепей свидетельствует о секреции белка Бенс-Джонса к, в сторону λ-цепей — белка Бенс-Джонса λ. Чувствительность метода при определении СЛЦ достигает нескольких миллиграммов на 1 л сыворотки [7]. С помощью этого метода приблизительно в  $\frac{2}{3}$  случаев «несекретирующей» ММ, по данным авторов, выявляется следовая секреция белка Бенс-Джонса [8].

Возможность повышения чувствительности при определении белка Бенс-Джонса крайне важна при «несекретирующей» ММ, т. к. для данного варианта ММ характерна продукция именно моноклональных СЛЦ, что подтверждается исследованиями внутриклеточных Ig у этих больных. Необходимость высокочувствительного метода для обнаружения следовой секреции белка Бенс-Джонса объясняется двумя обстоятельствами: период полувыведения из циркуляции для СЛЦ составляет 2–6 ч, что препятствует накоплению в сыворотке; при отсутствии поврежденных клеток канальцевого эпителия реабсорбируют из первичной мочи и затем полностью расщепляют весь парапротеин при его низкой секреции, поэтому во вторичную мочу (т. е. в материал для стандартного иммунохимического исследования) в необходимом количестве он не попадает. В то же время установление даже следовой секреции белка Бенс-Джонса имеет определенное клиническое значение как для правильной диагностики, так и для своевременного выявления осложнений заболевания, в частности болезни отложения моноклональных СЛЦ (БОЛЦ) и AL-амилоидоза. Генез этих осложнений обусловлен образованием депозитов моноклональных СЛЦ в разных органах и тканях организма, главным образом в почках, что может привести к развитию нефропатии. В ряде сообщений обсуждались случаи «несекретирующей» ММ с наличием внутрислизистых цепей Ig, отсутствием иммунохимически выявляемого парапротеина и признаками БОЛЦ или AL-амилоидоза [9, 10]. Например, при отсутствии секретируемого парапротеина имелись признаки болезни отложения Ig (неамилоидные депозиты в почках) с выраженным структурным сходством вариабельного региона Vκ IV типа легких цепей в миеломных клетках и в почечных депозитах [10].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «НЕСЕКРЕТИРУЮЩАЯ» МИЕЛОМА

Несмотря на то что во многих случаях так называемой несекретирующей миеломы при использовании современных чувствительных методов иммунохимического анализа можно выявить моноклональные легкие цепи в сыворотке и/или изменения отношения к/λ, данный термин не теряет своего значения [4, 11], хотя его содержание при этом претерпевает изменения. Причина сохранения термина заключается в его клинической целесообразности: диагностика заболевания при отсутствии определяемой стандартным иммунохимическим исследованием моноклональной секреции является

более сложной, чем при классических вариантах. Кроме того, мониторинг эффективности терапии заболевания и его течения также имеет ряд особенностей.

Таким образом, «несекретирующая» миелома — особый редкий вариант классической ММ, характеризующийся отсутствием определяемой при стандартном иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи (ЭФ, ИФ) секреции моноклональных иммуноглобулинов и/или их легких цепей при одновременном снижении концентрации нормальных Ig. Чувствительные методы иммунохимического анализа (количественная нефелометрия, турбидиметрия) при «несекретирующей» миеломе в среднем в 68 % случаев позволяют выявить повышение концентрации СЛЦ сыворотки или изменение соотношения  $\kappa/\lambda$  [4, 5, 11].

### ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

«Несекретирующая» ММ — довольно редкий вариант заболевания. Ее частота составляет не более 1–5 % всех случаев ММ [4, 5]. Анализ СЛЦ сыворотки крови позволяет во многих случаях «несекретирующей» миеломы выявить повышение содержания одной из легких цепей и изменение соотношения  $\kappa/\lambda$ , подтверждая тем самым наличие пролиферата моноклональных Ig-секретирующих клеток.

В самом крупном на сегодняшний день исследовании, проведенном в Великобритании в 2001 г., у 19 (67,8 %) из 28 пациентов с «несекретирующей» миеломой было выявлено ненормальное соотношение  $\kappa/\lambda$  [5, 11]. А исследователи из клиники Мейо обнаружили моноклональные СЛЦ у всех 5 пациентов с впервые диагностированной «несекретирующей» ММ.

Мы обследовали с помощью метода Freelight группу из 12 больных с «несекретирующей» ММ. 3 пациента находились в дебюте заболевания, 9 — до начала исследования уже было проведено несколько курсов терапии. У одного из ранее не леченных пациентов мы нашли умеренное повышение концентрации СЛЦ- $\kappa$  с выраженным сдвигом соотношения СЛЦ- $\kappa/\lambda$  в сторону  $\kappa$ , т. е. секрецию белка Бенс-Джонса  $\kappa$ . Кроме того, у 2 пациентов в момент прогрессии заболевания белок Бенс-Джонса был выявлен как при стандартном исследовании, так и методом Freelight, у двух других моноклональные СЛЦ определялись только методом Freelight.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Диагностика «несекретирующей» ММ сложна, и время от появления клинических симптомов до установления диагноза может составлять от 1 до 12 мес. [12]. Международная рабочая группа по ММ и специалисты клиники Мейо предложили практически идентичные диагностические критерии, которые в отношении «несекретирующей» миеломы требуют некоторых уточнений [13, 14]. Для установления диагноза «несекретирующей» ММ необходимо соответствие двум критериям:

1) содержание моноклональных плазматических клеток в костном мозге не менее 10 %;

2) признаки органной дисфункции, которые не могут быть объяснены другими, помимо плазмноклеточной опухоли, причинами (мнемоническая аббревиатура CRAB):

- гиперкальциемия (hyperCalcemia) — повышение уровня сывороточного кальция более 2,8 ммоль/л (11,5 мг/дл);
- почечная недостаточность (Renal insufficiency) — повышение уровня креатинина более 173 мкмоль/л;
- анемия (Anemia) — нормохромная, нормоцитарная анемия с уровнем гемоглобина менее 100 г/л;

- остеодеструкции (Bone lesions) — остеолитические очаги, остеопороз или патологические переломы.

В отличие от других вариантов ММ при «несекретирующей» ММ почечная недостаточность развивается редко, но принципиально возможна [15].

Обязательным критерием является наличие моноклональной пролиферации плазматических клеток. Помимо цитологического и гистологического исследований костного мозга для первичной диагностики «несекретирующей» ММ обязательными должны считаться иммунологические методы исследования: проточная цитометрия клеток костного мозга и иммуногистохимическое исследование. Наиболее важными маркерами, имеющими дифференциально-диагностическое значение, служат CD138, CD38, CD56, цитоплазматические и поверхностные IG и, особенно, экспрессия  $\kappa$ - и  $\lambda$ -легких цепей [2].

Важным методом исследования при «несекретирующей» ММ является иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи. Во-первых, исследование позволит подтвердить отсутствие моноклональной секреции, выявляемой иммуноэлектрофорезом и ИФ. Во-вторых, в большинстве случаев «несекретирующей» ММ отмечается вторичный гуморальный иммунодефицит. В-третьих, исследование СЛЦ сыворотки крови примерно в 68 % случаев заболевания позволяет выявить повышение содержания одной из легких цепей. В норме коэффициент  $\kappa/\lambda$  составляет 0,26–1,65. Повышение коэффициента более 1,65 свидетельствует об избытке  $\kappa$ -цепей, а снижение менее 0,26 —  $\lambda$ -цепей [5, 13, 14].

Выявление поражения костей при «несекретирующей» миеломе имеет даже большее значение, чем при других вариантах заболевания, поскольку при этом варианте недоступен привычный инструмент контроля эффективности терапии — уровень моноклональной секреции по данным иммуноэлектрофореза. Распространенность остеодеструктивного процесса является одним из немногих способов оценки результативности лечения при «несекретирующей» ММ.

Рентгенографическое исследование костей по-прежнему широко применяется в диагностике ММ, но считается недостаточно чувствительным методом. «Золотым стандартом» диагностики и, особенно, контроля эффективности терапии при «несекретирующей» ММ на сегодняшний день служит комбинация позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с низкодозовой компьютерной томографией (КТ) [16].

### КЛАССИФИКАЦИЯ

Система классификации Durie—Salmon для «несекретирующей» ММ в первоначальном виде не была оптимальной, поскольку одним из основных учитываемых параметров в этой системе служил уровень моноклональной секреции. Поэтому стадирование «несекретирующей» ММ лучше проводить с использованием Международной системы стадирования (International staging system, ISS) (табл. 1) или модифицированной классификации Durie—Salmon PLUS (табл. 2), учитывающей распространенность остеодеструктивного процесса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или ПЭТ.

Таблица 1. Международная система стадирования множественной миеломы (ISS) [14, 17]

Стадия	Альбумин сыворотки крови, г/л	$\beta_2$ -микроглобулин сыворотки крови, мг/л
I	$\geq 35$	$< 3,5$
II	$\geq 35$	3,5–5,5
	$< 35$	$\geq 5,5$
III	$< 30$	$\geq 5,5$

Таблица 2. Система стадирования множественной миеломы по Durie—Salmon PLUS (по [16–18])

Стадия	Кальций, ммоль/л	Гемоглобин, г/л	Количество очагов деструкции по данным МРТ/ПЭТ
IA (тлеющая или индолентная ММ)	< 2,6	> 100	Может быть солитарная плазмоцитома или одиночный очаг деструкции
IB	< 2,6	> 100	0–4
IIA или B	2,6–3,0	85–100	5–20
IIIA или B	≥ 3,0	< 85	> 20 или тяжелое диффузное поражение костей

Субклассификация:

A — сохранная функция почек (уровень креатинина < 177 мкмоль/л)

B — нарушение функции почек (уровень креатинина ≥ 177 мкмоль/л)

### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И МЕХАНИЗМЫ УТРАТЫ СЕКРЕЦИИ

Основная масса опухолевых клеток при «несекретирующей» ММ так же, как и при классическом варианте заболевания, является аналогом плазмочитов и, по всей вероятности, не имеет характерных морфологических и иммунофенотипических особенностей [12, 19]. Функциональные отличия плазматических клеток при «несекретирующей» ММ обусловлены их генетическими поломками, которые происходят на этапе соматических гипермутаций и реаранжировки генов Ig.

На сегодняшний день наиболее известной и изученной цитогенетической аномалией при «несекретирующей» ММ является транслокация t(11;14)(q13;q32). При t(11;14) разрыв на хромосоме 11 происходит в локусе bcl-1 (B-cell lymphoma 1), расположенном в области 11q13, который в результате этого переносится на хромосому 14 в локус тяжелой цепи Ig (14q32) [20].

Данная транслокация описана при многих лимфопролиферативных заболеваниях, таких как мантийноклеточная лимфома, пролимфоцитарный лейкоз, лимфома селезенки с виллезными лимфоцитами, фолликулярная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома [20]. Общей особенностью В-клеток, несущих t(11;14)(q13;q32), служит лимфоплазмочитарная направленность дифференцировки (чаще при образовании IgM) и низкий уровень моноклональной секреции [20, 21].

При «несекретирующей» ММ t(11;14)(q13;q32) встречается в 83 % случаев [21]. В отличие от прогностически неблагоприятной мантийноклеточной лимфомы, практически в 100 % случаев имеющей t(11;14) с гиперэкспрессией циклина D1, прогноз при ММ с данной цитогенетической аномалией, наоборот, улучшается и общая выживаемость, особенно при проведении интенсивной химиотерапии, увеличивается [21, 22].

Отсутствие продукции цепей IgH при «несекретирующей» ММ теоретически может быть вызвано нарушениями на различном уровне (геномном, транскрипции, трансляции) или быть следствием быстрой деградации вновь синтезированного белка, что приводит к заключению об отсутствии синтеза.

При ММ плазматические клетки, как правило, несут функционально перестроенный VH-(DH)-JH с соматическими гипермутациями. В подавляющем большинстве случаев дефект синтеза IgH связан со сбоями при реаранжировке генов. Выявлены нарушения процессов изотипического переключения, которые могут быть следствием хромосомных транслокаций, делеции функционального аллеля VH-(DH)-JH, биаллельной делеции JH-региона, неполной перестройки DJH, в ряде случаев связанной с делецией аллельного локуса, дефектной перестройки регионов JH и CH, возникновения аномальных стоп-кодонов, мутаций, связанных со сдвигом рамки считывания (frameshift-мутаций) и структурно значимых точечных мутаций [7, 10, 23]. С молекулярными данными согласуются результаты,

полученные с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ*: подавляющее большинство миеломных линий, не секретирующих IgH, содержат хромосомные транслокации. Таким образом, абберации на уровне ДНК — основная причина отсутствия продукции IgH при ММ.

В то же время A. Sakai и соавт. у большинства обследованных пациентов с «несекретирующей» IgH-негативной ММ обнаружили нарушения транскрипции IGH (цит. по [23]).

Гораздо менее изучены причины нарушения продукции легких цепей. Однако доказан синтез абберантных моноклональных L-цепей, обусловленный мутациями гена, кодирующего константный регион молекулы, а также генов, кодирующих VL-домен [23]. Описан случай ММ Бенс-Джонса с измененной посттрансляционной модификацией легкой цепи (укорочение), связанной с необычным расщеплением сигнальной пептидазой [23].

В ситуациях, когда Ig синтезируется, но не секретируется, речь идет о синтезе структурно-дефектных белков, транспорт которых из клетки нарушен. Для секреции белка требуется правильная пространственная укладка и образование субъединиц в случае четвертичной структуры. Полипептиды, не способные к этому, задерживаются в эндоплазматической сети (ЭПС) белками-шаперонами и впоследствии расщепляются в протеосомах. Но иногда белки остаются и накапливаются в просвете ЭПС. Эта ситуация хорошо известна в случае клеток Мотта, дефектных по секреции Ig, вследствие чего цистерны ЭПС в этих клетках заполнены молекулами Ig. Судьба белка зависит от структурных особенностей, в частности экспозиции тиоловых групп, необходимых для образования дисульфидных связей с белками матрикса ЭПС. Следующая ступень регуляции секреции — шапероны, белки, которые обеспечивают правильную укладку и окончательную конформацию синтезируемых белков, а также их транспорт через ЭПС. В транспорте Ig принимает участие BiP, который связывается с IgH, особенно прочно с CH1-доменом, если тяжелая цепь не находится в комплексе с легкой цепью. Связывание свободной тяжелой цепи с BiP включает механизм ее перемещения в протеосомы и расщепление полипептида. Свободные легкие цепи в отличие от тяжелых не образуют прочной связи с BiP (связывающий иммунопротеин) и могут секретироваться клеткой в виде мономеров или димеров.

D. Sogiu и соавт. описали 74-летнего пациента с «несекретирующей» ММ, имевшего транслокацию t(11;14)(q13;q32) [24]. У пациента при иммуногистохимическом исследовании с использованием антител к свободным легким цепям в цитоплазме миеломных клеток белок Бенс-Джонса не выявлялся. В то же время высокоспецифичные антитела к доменам C<sub>κ</sub> и V<sub>κ</sub> легкой цепи позволили обнаружить в цитоплазме белок Бенс-Джонса κ-типа.

У больного κ-легкая цепь в плазматических клетках была необычной. Во-первых, она была более тяжелой. Ее масса составляла 26 кДа, тогда как обычно масса κ-мономеров этого класса не превышает 23 кДа. Во-вторых, она была длиннее — состояла не из 106, а из 128 аминокислотных остатков. В-третьих, имелись выраженные аномалии

пространственной укладки легкой цепи, обусловленные изменениями в ее первичной структуре. В норме в положении 194 и 214 к-цепи должны быть остатки цистеина, благодаря которым образуются внутренние и внешние дисульфидные мостики. У пациента к-цепь утратила цистеиновые остатки в этих положениях, что привело к сворачиванию цепи с образованием инертной компактной структуры, которая не способна к межмолекулярному взаимодействию. Аномалии трехмерной структуры к-цепей привели к задержке полипептида молекулярным шапероном BiP (белок теплового шока Hsp70) [10, 25]. В дальнейшем к-цепи накапливались в клетке и подвергались лизису с участием протеасом.

Образование аномальной к-цепи в описываемом случае было обусловлено мутацией со сдвигом рамки и потерей нормального стоп-кодона в положении 187, причем в гене не варибельного, а константного региона [23].

Таким образом, при «несекретирующей» ММ вследствие мутаций генов Ig синтезируются аномальные легкие и/или тяжелые цепи, не способные к сборке в полные молекулы и к секреции из клетки.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика при «несекретирующей» ММ достаточно сложна. Основная жалоба пациентов — обычно оссалгия. При проведении дополнительных исследований выявляются очаги деструкции в костях. Подобные изменения могут встречаться при достаточно широком круге заболеваний, среди которых наиболее часты злокачественные опухоли различной локализации с метастатическим поражением костей (рак простаты, молочной железы, легкого и др.), гиперпаратиреоз, опухоли с первичной локализацией в костях, в т. ч. ММ.

Отсутствие повышения СОЭ и белка Бенс-Джонса в моче по данным качественной пробы зачастую может заставить исключить ММ. Однако эти лабораторные методы довольно грубые и малочувствительные. При наличии необъяснимого остеодеструктивного процесса, особенно распространенного, пациенту в обязательном порядке должно быть проведено иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи и исследование костного мозга (цитологическое и гистологическое).

В случае отсутствия детектируемой моноклональной секреции и при выявлении увеличения количества плазматических клеток в костном мозге можно предполагать наличие «несекретирующей» ММ. Косвенным подтверждением наличия парапротеинемического гемобластоза служит снижение уровня нормальных Ig, наблюдающееся у большинства пациентов с «несекретирующей» ММ [26].

Отсутствие явной парапротеинемии, устанавливаемой при стандартном иммунохимическом исследовании, при наличии плазмодитоза в костном мозге помимо «несекретирующей» ММ принципиально возможно еще в нескольких случаях: при IgD-ММ, когда уровень секреции может быть чрезвычайно мал и выявляться только в ИФ, при AL-амилоидозе, БОЛЦ, РОEMS-синдроме [9, 27]. Тем не менее качественно проведенное иммунохимическое исследование и особенности клинической картины (остеодеструкции малохарактерны для других плазмоклеточных пролифераций) позволяют избежать диагностических ошибок.

### ПРОГНОЗ И ТЕЧЕНИЕ

Медиана выживаемости пациентов с «несекретирующей» ММ составляет 38 мес. и сопоставима с аналогичным показателем при других вариантах ММ [26]. Течение «несе-

кретирующей» ММ несколько отличается от классических вариантов заболевания. Часто встречающиеся при ММ тубулярная нефропатия с развитием хронической почечной недостаточности, AL-амилоидоз, БОЛЦ при «несекретирующей» ММ также возможны, но наблюдаются крайне редко, в казуистических случаях [9, 15, 26, 27]. Тем не менее информация о потенциальной возможности поражения почек при «несекретирующей» ММ имеет практическое значение. Так же как и при других вариантах ММ, необходимы жесткие ограничения в использовании нефротоксичных препаратов. Отсутствие моноклональной секреции при ММ не должно быть разрешающим фактором применения нестероидных противовоспалительных или парентеральных йодсодержащих рентгеноконтрастных средств.

Так же как и при других вариантах ММ, при «несекретирующей» ММ возможна трансформация в плазмоклеточный лейкоз. Описан и первичный «несекретирующий» плазмоклеточный лейкоз [28].

### ТЕРАПИЯ И КРИТЕРИИ ОТВЕТА

Лечение «несекретирующей» ММ проводится аналогично другим вариантам заболевания. Раньше единственным методом оценки эффективности терапии был анализ уменьшения выраженности оссалгического синдрома, распространенности остеодеструктивного процесса и количества плазматических клеток в костном мозге. Все эти показатели довольно субъективные и нестандартизованные.

Количественное определение СЛЦ высокочувствительными методами открыло новые возможности не только в диагностике «несекретирующей» ММ, но и в мониторинге терапии [11], однако разработка специфических критериев ответа на лечение для пациентов с «несекретирующей» ММ — дело будущего. Повышение уровня СЛЦ в сыворотке имеет и прогностическое значение, предсказывая прогрессирование ММ и более плохую общую выживаемость [29].

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

#### Случай 1

Пациент В., 1949 г. р., наблюдается в Гематологическом научном центре РАМН с апреля 2009 г. Болен с мая 2008 г. Задержка от времени появления первых симптомов до установления нозологического диагноза составила почти 12 мес. При физической нагрузке (ремонт автомобиля) появилась выраженная боль в ребрах. С течением времени болевые ощущения распространились на всю грудную клетку и поясничную область. Боль была ноющей, усиливалась при поворотах, движении, в покое затихала. Проводилась мануальная терапия, магнитотерапия без особого эффекта. В начале февраля 2009 г. упал, поскользнувшись на льду, с высоты собственного роста. В течение 2 мес. дважды был госпитализирован в неврологические отделения клинических больниц с диагнозом «поясничные остеохондроз, острая люмбагия».

В клинических анализах крови и мочи отклонений от нормы выявлено не было, СОЭ 21 мм/ч. Белок Бенс-Джонса в качественной реакции в моче не обнаружен. Рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника, костей таза была малоинформативна: обнаружены неспецифические изменения — признаки остеопороза, остеоартроза, снижение высоты тел позвонков ( $L_1$  и  $L_{II}$ ), которые не противоречили диагнозу.

Тем не менее проводимое лечение было неэффективным. При КТ грудного сегмента в ребрах были обнаружены литические очаги, в связи с чем в программу диагностического поиска была включена ММ.

**Таблица 3.** Количественное исследование белков сыворотки пациента В. от 13.04.2009 г.

Показатель	Значение	Норма	Метод
IgG, МЕ/мл	40	95–235	РИД
IgA, МЕ/мл	18	55–250	
IgM, МЕ/мл	14	60–405	
κ/λ	2,2	1,1–2,9	
Криоглобулины	Нет	Нет	Инкубация при 4 °С
ЦИК, у.е.	4	< 66	Осаждение в ПЭГ (микрометод)
κ-СЛЦ, мг/л	34,2	3,3–19,4	Неконкурентная кинетическая
λ-СЛЦ, мг/л	4,27	5,7–26,3	турбидиметрия в ближнем
κ/λ-СЛЦ	8,0	0,26–1,65	инфракрасном диапазоне

**Сокращения:** РИД — радиальная иммунодиффузия; ПЭГ — полиэтиленгликоль.

В миелограмме количество плазматических клеток составило 38 % (рис. 3). Клетки были атипичными, встречались двух- и трехядерные, а также плазмобласты.

Интересные результаты были получены при иммунохимическом исследовании сыворотки и мочи. Патологических градиентов при электрофоретическом исследовании белков сыворотки и мочи обнаружено не было. ИФ была также негативной. При этом наблюдался глубокий гуморальный иммунодефицит со снижением концентрации Ig всех основных классов (табл. 3). Решающим было исследование концентрации СЛЦ в сыворотке, выявившее повышение уровня κ-цепей до 34,2 мг/л (при норме до 19,4 мг/л), снижение концентрации λ-цепей до 4,27 мг/л (при нижней норме 5,7 мг/л) и выраженное смещение соотношения СЛЦ κ/λ, составившее 8,0 (при норме 0,26–1,65). Таким образом, было показано наличие низкого уровня секреции белка Бенс-Джонса κ-типа.

Казалось бы, такое незначительное превышение нормальных значений не должно иметь какого-либо клинического значения и не может приниматься всерьез. Тем не менее продуцирование миеломными клетками легких цепей именно κ-типа было подтверждено двумя независимыми методами: во-первых, проточной цитометрией, выявившей среди клеток костного мозга клетки, клональные по κ-цепи с иммунофенотипом CD45+/CD38(high)+/CD138+/CD19–/CD56+/CD79a+. При этом κ-цепь экспрессировалась в цитоплазме клеток. Во-вторых, при иммуногистохимическом исследовании костного мозга также обнаружено большое количество клеток, несущих на себе маркеры, характерные для плазмочитов и экспрессирующие легкие цепи κ-типа в цитоплазме (рис. 4).

В настоящее время пациент завершил 8 курсов терапии по программе VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). В составе комплексной сопроводительной терапии применялись бисфосфонаты (золедроновая кислота 4 мг/мес.). После 3-го курса наблюдалось значительное уменьшение выраженности болевого синдрома, расширение двигательного режима пациента. В пунктате костного мозга количество плазматических клеток уменьшилось до 1,6 %, а концентрация κ-СЛЦ нормализовалась (7,13 мг/л), как и соотношение СЛЦ κ/λ (0,8).

После 4-го курса терапии белок Бенс-Джонса при анализе СЛЦ не выявлялся. В течение всего времени наблюдения сохранялась гипогаммаглобулинемия, в связи с чем пациент получал соответствующую заместительную терапию.

На наш взгляд, важной особенностью у пациента была селективная клубочковая протеинурия, признаки которой стабильно выявлялись практически при всех иммунохимических исследованиях. Данный признак может указывать на развитие у пациента AL-амилоидоза или БОЛЦ. κ-цепи

являются, как правило, мономерами с более низкой молекулярной массой, чем цепи λ-типа, и имеют более высокий клиренс [11], что, с одной стороны, приводит к их более быстрому удалению из кровотока, а с другой — к более высокому содержанию в ультрафильтрате. В дальнейшем мы планируем провести дообследование пациента для исключения депонирования амилоидных масс или легких цепей. Интересно, что при описанных в литературе случаях AL-амилоидоза и БОЛЦ при «несекретирующей» ММ также были выявлены отложения κ-цепей [9, 23]. Это при том, что в 75 % случаев в состав амилоидных фибрилл входят легкие цепи λ-типа [30].

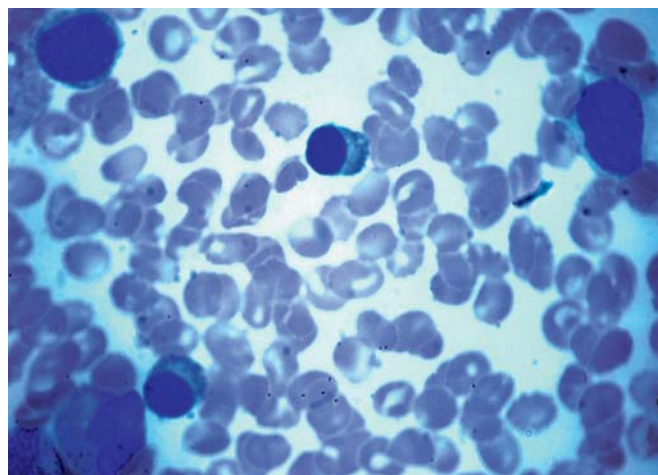
Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложности в диагностике «несекретирующей» ММ, значение исследования СЛЦ сыворотки для подтверждения диагноза и мониторинга эффективности терапии.

## Случай 2

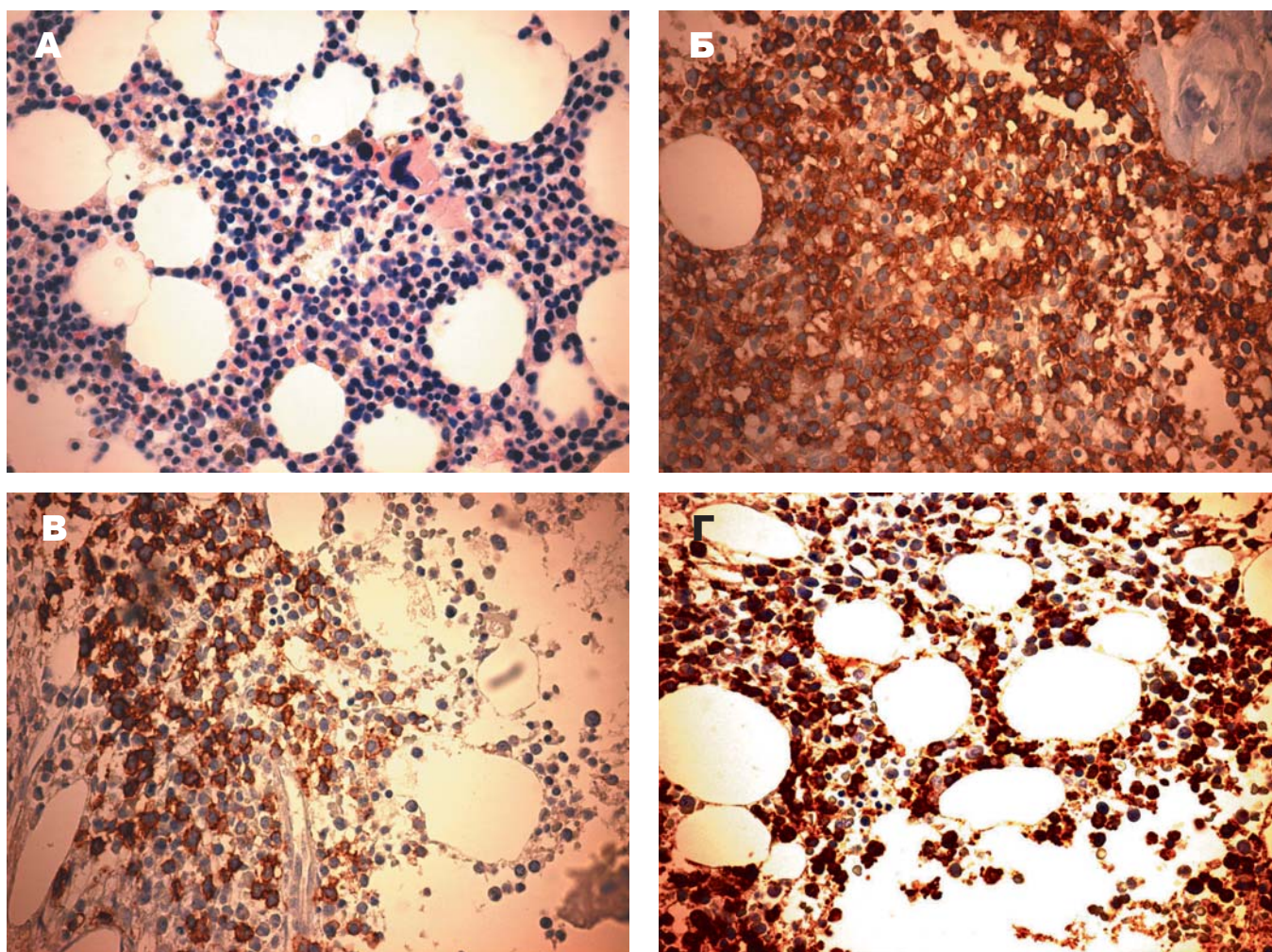
Пациентка Ч., 1974 г. р., поступила в Гематологический центр РАМН в марте 2009 г. с подозрением на «несекретирующую» ММ. Считала себя больной с конца 2007 г., когда появилась боль в межлопаточной области, плечевом поясе, поясничной области. Был диагностирован остеохондроз, по поводу чего получала соответствующую терапию, включавшую нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, мелоксикам, нимесулид), физиопроцедуры (магнитотерапия), массаж, новокаиновые блокады. Эффект лечения был нестойкий: боль уменьшалась только после приема анальгетиков. В лабораторных анализах отклонений от нормы не было.

В 2009 г. в связи с увеличением интенсивности болевого синдрома было проведено дообследование и при рентгенологическом исследовании грудного отдела позвоночника впервые выявлены очаги остеодеструкции на фоне диффузного остеопороза. Заподозрена ММ. На этот период времени появились изменения в крови: нормохромная, нормоцитарная анемия (гемоглобин 87 г/л), тромбоцитопения ( $70 \times 10^9/\text{л}$ ), наличие нормобластов (9:100) и повышение СОЭ до 62 мм/ч. В биохимическом анализе крови, за исключением повышения активности лактатдегидрогеназы до 1312 ЕД/л, патологических сдвигов не выявлялось.

При иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи у пациентки не обнаружено моноклональной секреции, что подтверждено в ИФ и при анализе концентрации СЛЦ. Гуморальный иммунодефицит также отсутствовал. Заподозрена «несекретирующая» ММ, хотя значительное повышение СОЭ, отсутствие снижения уровня нормальных Ig свидетельствовали против данного диагноза.



**Рис. 3.** Плазматические клетки в пунктате костного мозга у пациента В. Окраска гематоксилином и эозином, бол. ув.



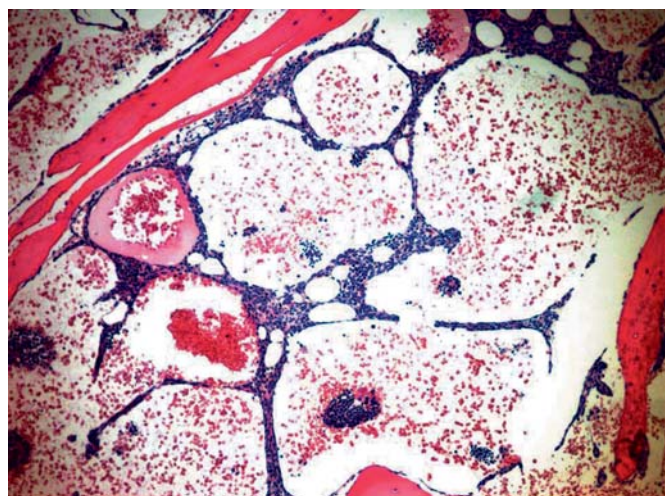
**Рис. 4.** Гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга пациента В.:

А — немногочисленные клетки с морфологией, характерной для типичных плазмочитов. В поле зрения имеется несколько мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, бол. ув.; Б — более 75% клеток экспрессируют CD38, бол. ув.; В — количество клеток, экспрессирующих CD138, намного превосходит количество клеток, имеющих морфологию плазмочита; Г — многочисленные клетки с цитоплазматической экспрессией  $\kappa$ -цепей, бол. ув.

Цитологическое и гистологическое исследования костного мозга не подтвердили наличия плазмклеточной пролиферации. Костный мозг был малоклеточный, при этом лишь в одном мазке был выявлен комплекс клеток, подозрительный на атипичные. Решающими были результаты гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости, в котором в широких костномозговых полостях обнаружены лишь кровоизлияния и поля сосудистой опухоли, подозри-

тельной на гемангиоэпителиому, тогда как клетки нормального гемопоэза практически не определялись (рис. 5).

Поскольку наиболее интенсивный болевой синдром локализовался в грудном отделе позвоночника, выполнены КТ и МРТ данной области. Был выявлен компрессионный перелом тела Th<sub>v</sub> со смещением костных отломков как наружу, так и в просвет спинномозгового канала и паравертебральное мягкотканное образование на этом же уровне, муфтообразно охватывающее спереди тело позвонка, размером 40 × 12 мм. Кроме того, практически на всем протяжении позвоночного столба определялись множественные очаги деструкции костной ткани, имеющие в Th<sub>vii</sub> (слева) и S<sub>i</sub> (справа) паравертебральные мягкотканые компоненты. Пациентка проконсультирована в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина и Московском научно-исследовательском онкологическом институте (МНИОИ) им. П.А. Герцена. В соответствии с рекомендациями онкологов пациентке в условиях ГНЦ РАМН под КТ-контролем была выполнена биопсия Th<sub>v</sub> и одновременно проведена вертебропластика. К сожалению, биоптат был малого объема, что снижало его диагностическую значимость. Кроме того, несмотря на проведенные лечебные мероприятия, у пациентки сохранялась интенсивная костная боль, требовавшая обезболивания наркотическими анальгетиками, вызывающими лишь кратковременный эффект. С середины апреля появились признаки нарушения функции тазовых органов. Поскольку «несекретирующая» ММ была исключена, для дальнейшего лечения и обследования паци-



**Рис. 5.** Гистологическое исследование костного мозга пациентки Ч. Окраска гематоксилином и эозином, бол. ув.

ентка была переведена в МНИОИ им. П. А. Герцена, где был верифицирован диагноз гемангиомы позвонков, проведена вертебропластика.

Гемангиома (от греч. *haima* — кровь и *angeon* — сосуд) — доброкачественная опухоль, развивающаяся из сосудистой стенки, представляет собой конгломерат тонкостенных сосудов.

Подавляющее большинство гемангиом позвонков протекает бессимптомно и случайно выявляется при обследованиях (рентгенография, КТ). Только 0,9–1,2 % этих гемангиом сопровождаются клинической симптоматикой [31]. Гемангиомы — доброкачественные образования, но их малигнизация также возможна. Хирургическое лечение может быть успешным, но не лишено опасности из-за угрозы сильного кровотечения. По этой же причине крайне нежелательны биопсия и прокол, которые при поражении позвонка могут осложниться тяжелой гематомиелией. Для лечения гемангиом позвонков используется малоинвазивная методика чрескожной вертебропластики [32]. Кроме того, гемангиомы чувствительны к лучевой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение чувствительности методов иммунохимического исследования делает «несекретирующую» миелому более редкой. Тем не менее в случаях, когда ИФ отрицательная, а количественный анализ СЛЦ позволяет выявить повышение одной из них, в настоящее время все равно продолжают использовать термин «несекретирующая» ММ. И это не вызывает удивления, поскольку диагностировать подобную мало секретирующую миелому столь же сложно, как и абсолютно не секретирующую. При «несекретирующей» ММ установить диагноз, в т. ч. дифференциальный, оценить результаты лечения сложнее, чем при большинстве других вариантов ММ. Имеются различия и в течении заболевания. Такие распространенные осложнения ММ, как тубулярная нефропатия, AL-амилоидоз, болезнь отложения легких/тяжелых цепей, при «несекретирующей» ММ возможны, но очень редки. В то же время тактика выбора терапии и продолжительность жизни при «несекретирующей» ММ не отличаются от таковых при других вариантах болезни. Сопоставима и частота развития гуморального иммунодефицита, а также инфекционных осложнений — основной причины летальности.

«Несекретирующая» ММ при всей схожести с «классическими» вариантами болезни все же достаточно обособлена. Это заболевание-загадка. Какие должны быть генетические поломки, чтобы плазматическая клетка перестала выполнять одну из своих важнейших функций — секрецию иммуноглобулинов? Эти поломки довольно однотипны, или могут быть самые разные варианты, затрагивающие не только гены тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов. Когда происходят эти мутации? Только ли при реарранжировке генов иммуноглобулинов? И еще много других вопросов. Из всех иммунохимических вариантов ММ при «несекретирующей», вероятно, имеются самые выраженные генетические нарушения, и изучение этой формы позволит в дальнейшем расширить наши представления о патогенезе других парапротеинемических гемобластозов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Serre H., Cazal P., Izarn P., Jaffiol C. Plasmacytoma multiple a forme osseuse pure sans dysprotidemie et sans proteinurie. Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1958; 74: 191–5.
2. Middela S., Kanse P. Nonsecretory multiple myeloma. Indian J. Orthop. 2009; 43(4): 408–11.

3. River G.L., Tewksbury D.A., Fudenberg H.H. «Nonsecretory» multiple myeloma. Blood 1972; 40(2): 204–6.
4. Katzmann J.A., Abraham R.S., Dispenzieri A. et al. Diagnostic Performance of Quantitative and Free Light Chain Assays in Clinical Practice. Clin. Chem. 2005; 51(5): 878–81.
5. Shaw G.R. Nonsecretory plasma cell myeloma — becoming even more rare with serum free light-chain assay. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130: 1212–5.
6. Варламова Е.Ю. Иммунохимическая диагностика парапротеинемий. В кн.: Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. М., 2001: 411–20.
7. Жеребцова В.А. Детекция и мониторинг клональных перестроек генов тяжелых цепей иммуноглобулинов у больных множественной миеломой: Автореф. дис. [канд. мед. наук. М., 2008.
8. Bradwell A.R. Serum free light chain analysis, 5th edn. UK, 2008; 312.
9. Gafumbegete E., Richter S., Jonas L. et al. Nonsecretory multiple myeloma with amyloidosis. A case report and review of the literature. Virchows Arch. 2004; 445: 531–6.
10. Decourt C., Galea H.R., Sirac Ch., Cogne M. Immunologic basis for the rare occurrence of true nonsecretory plasma cell dyscrasias. J. Leuk. Biol. 2004; 76: 528–36.
11. Drayson M.T., 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.
12. Abdalla I.A., Tabbara I.A. Nonsecretory multiple myeloma. South. Med. J. 2002; 95(7): 761–4.
13. The 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: 749–57.
14. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009; 23(1): 3–9.
15. Kumar S.K., Sohal P.M., Kohli H.S. Acute renal failure due to cast nephropathy in nonsecretory myeloma: a case report and review of the literature. Int. Urol. Nephrol. 2005; 37: 351–3.
16. Lutje S., de Rooy J.W.J., Croockewit S. et al. Role of radiography, MRI and FDG-PET/CT in diagnosing, staging and therapeutical valuation of patients with multiple myeloma. Ann. Hematol. 2009; 88: 1161–8.
17. Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2008; 19(2): 1155–7.
18. Durie B.G.M. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of Durie/Salmon plus staging system. Eur. J. Cancer 2006; 42(11): 1539–43.
19. Paraskevas F. B lymphocytes. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Ed. by G.R. Lee, J. Foerster et al., 10th edn. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1999: 464–96.
20. Brito-Babapulle V., Ellis J., Matutes E. et al. Translocation t(11;14)(q13;q32) in chronic lymphoid disorders. Genes Chromos. Cancer 1992; 5(2): 158–65.
21. Avel-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(4): 1570–1.
22. Moreau Ph., Facon T., Leleu X. et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. Blood 2002; 100(5): 1579–83.
23. Gonzalez D., van der Burg V., Garcia-Sanz R. et al. Immunoglobulin gene rearrangement and the pathogenesis of multiple myeloma. Blood 2007; 110: 3112–21.
24. Coriu D., Weaver K., Schell M. et al. A molecular basis for nonsecretory myeloma. Blood 2004; 104(3): 829–31.
25. Davis D.P., Khurana R., Meredith S. et al. Mapping the major interaction between binding protein and Ig light chains to sites within the variable domain. J. Immunol. 1999; 163: 3842–50.
26. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin. Proc. 2003; 78: 21–33.
27. Blade J., Kyle R.A. Nonsecretory myeloma, immunoglobulin D myeloma, and plasma cell leukemia. Hematol. Oncol. Clin. N. Am. 1999; 13(6): 1259–72.
28. Kawada E., Shinonome S., Saitoh T. et al. Primary nonsecretory plasma cell leukemia: a rare variant of multiple myeloma. Ann. Hematol. 1999; 78: 25–7.
29. Khoriaty R., Hussein M.A., Faiman B. et al. Prediction of Response and Progression in Multiple Myeloma With Serum Free Light Chains Assay: Corroboration of the Serum Free Light Chain Response Definitions. Clin. Lymph. Myel. Leuk. 2010; 10(1): E10–3.
30. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. Kidney Int. 2002; 61: 1–9.
31. Воронович И.П., Пашкевич Л.А. Опухоли позвоночника. Минск, 2000: 240.
32. Балберкин А.В., Морозов А.К., Шавырин Д.А. Отдаленные результаты оперативного лечения доброкачественных опухолей грудного и поясничного отдела позвоночника у взрослых. Вестн. травм. и ортопед. 2004; 2: 63–7.