

УДК 616-006.448-085.277.3:611.018.54:615.373

Т.А. Митина¹, А.К. Голенков¹, А.Ю. Барышников², А.В. Караулов³, Е.В. Трифонова¹,
Ю.Б. Черных¹, Е.В. Катаева¹, Т.Д. Луцкая¹, Л.Л. Высоцкая¹, Г.А. Дудина¹, С.Г. Захаров¹,
А.М. Фомин¹, Н.В. Любимова², И.Н. Когарко⁴, Б.С. Когарко⁴

**КИНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ
НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ**

¹ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

²ФБГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁴Научно-исследовательский институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва

Контактная информация

Митина Татьяна Алексеевна, к.м.н., с.н.с. отделения клинической гематологии и иммунотерапии

адрес: 117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая д.20, к.4, кв.301; тел. +7(905)-706-4068

e-mail: mi_69@inbox.ru

Статья поступила: 22.01.2013, принята к печати 01.02.2013.

Резюме

Цель исследования – определить эффективность бортезомибсодержащей химиотерапии множественной миеломы, включая случаи с ХПН на основании определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови.

У 11 больных ММ изучены кинетические параметры остаточной опухоли в межкурсовых интервалах поддерживающего лечения на основании анализа СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки. СЛЦ к и λ определяли с помощью антител к их скрытым детерминантам (Binding Site, UK) на нефелометре (Hitachi-911, Japan).

В первой группе (5 больных) заболевание протекало с сохраненной функцией почек. Концентрацию СЛЦ и отношение к / λ определяли с трехмесячными интервалами в течение 9 мес. Анализ показал, что у 2 из 5 больных по первому контролю отношение исследованных концентраций СЛЦ опухолевого клона к исходным было меньше 1, а к / λ отношение значительно уменьшалось в конечной точке анализа, хотя и носило опухолевый характер. У двух больных отмечено медленное прогрессирование по кинетическим параметрам двух точек исследования и выраженное в конечной точке анализа. Эти данные послужили основанием для изменения терапии. У одной пациентки отмечено кинетическое плато по двум точкам анализа в течение 6 мес. и активация опухолевого роста к 9 месяцам наблюдения. Сохраняющееся отношение к / λ в нормальных значениях и небольшой сдвиг его в зону активации опухолевого роста к 9 месяцу свидетельствовал о сочетании прогрессии ММ и ХПН. Во второй группе (6 пациентов) заболевание сопровождалось развитием ХПН, что потребовало применения гемодиализа у 5 и перитонеального диализа у 1 больного. Эффективность проводимой противоопухолевой терапии оценивали практически в реальном времени после 1 или 2 курсов, учитывая короткий период полураспада СЛЦ. У всех больных отношение исследованных концентраций СЛЦ опухолевого клона к исходным было меньше 1, что свидетельствовало об эффективности лечения. Отношение к / λ, также свидетельствовало о положительных кинетических характеристиках опухоли у наблюдаемых больных. Исследование показало, что ухудшение функции почек под влиянием ХТ не происходило. У одной больной показана эффективность обменного плазмафереза, позволившего снизить концентрацию СЛЦ опухолевого клона на 62% после 5 сеансов лечения.

Проведенное исследование показало высокую эффективность применения бортезомибсодержащей терапии при различных вариантах течения множественной миеломы на основе анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки. Метод определения СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки крови дает возможность оценить изменение кинетических параметров остаточной опухоли раньше стандартных методов, определить прогноз течения болезни и выбрать оптимальный подход к лечению заболевания.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи, бортезомиб.

Т.А. Mitina¹, А.К. Golenkov¹, А.Ю. Baryshnikov², А.В. Karaulov³, Е.В. Trifonova¹,
Yu.B. Chernykh¹, Е.В. Kataeva¹, Т.Д. Lutskaia¹, L.L. Vysotskaya¹, G.A. Dudina¹, S.G. Zakharov¹,
А.М. Fomin¹, N.V. Lubimova², I.N. Kogarko⁴, B.S. Kogarko⁴

**KINETIC PROPERTIES OF RESIDUAL TUMOR
IN DIFFERENT TYPES OF MULTIPLE MYELOMA BASED
ON SERUM IMMUNOGLOBULIN
FREE LIGHT CHAINS ANALYSIS**

¹Governmental budget sponsored healthcare institution Moscow region research institute named after M.F. Vladimirskiy

²FSBI «N.N. Blokhin RCRC» RAMS, Moscow

³I.M. Sechenov First Moscow governmental medical university

⁴N.N. Semenov Governmental research institution of chemical physics of RAS, Moscow

Abstract

Header: kinetics of free light immunoglobulin chains of tumor clone during bortezomib based chemotherapy

Objective: evaluation of bortezomib based chemotherapy of multiple myeloma efficacy, including the cases of chronic renal failure, based on determination of free light immunoglobulin chains serum level.

Kinetic properties of residual tumors were evaluated in 11 patients with MM during the intervals between the maintenance treatment courses. Evaluation was based on the analysis of immunoglobulin free light chains serum levels. Free light chains κ and λ type levels were evaluated using antibodies to their hidden determinants (Binding Site, UK) and the nephelometer (Hitachi-911, Japan).

Patients with preserved renal function were included into the first group (5 patients). The concentration of free light immunoglobulin chains and the κ / λ ratio was evaluated at 3-months intervals during 9 months. It was demonstrated that in 2 of 5 patients the ratio of tumor clone free light chains level to basic level at the first time point was <1 , with significant decrease of κ / λ ratio by the final time point; however, the tumor pattern of ratio persisted. In 2 patients slow progression of kinetic parameters was demonstrated at 2 time points, with significant progression at final time point was demonstrated. These changes were considered indication to treatment change. The plateau level of kinetic parameters at 2 time points (6 months) was demonstrated in 1 female patient; tumor growth progression was demonstrated by 9-th month of follow up. Normal κ / λ ratio with a mild shift to tumor growth activation by 9-th month was indicative of MM and chronic renal failure progression. Patients with chronic renal failure were included into the second group (6 patients). 5 patients were receiving hemodialysis; 1 patient was receiving peritoneal dialysis. Anti-tumor treatment efficacy was evaluated in a real-time mode after 1 or 2 treatment courses, considering the short half-life period of free light immunoglobulin chains. The ratio of immunoglobulin free light changes detected serum levels to basic values were <1 in all patients, thus demonstration treatment efficacy. The κ / λ ratio demonstrated positive kinetic properties of tumor in patients. The study demonstrated that chemotherapy is not associated with renal dysfunction progression. In one patient the efficacy of replacing plasmapheresis was demonstrated – the immunoglobulin free light changes of the tumor clone level decreased by 62% after 5 treatment courses.

Conclusion: the study demonstrated high efficacy of bortezomib based treatment in different types of multiple myeloma based of immunoglobulin free light chains serum level changes. Assessment of immunoglobulin free light chains serum level enables the early evaluation of residual tumor kinetic parameters compared to standard methods. This method enables prediction of disease outcomes and choice of optimum treatment.

Key words: multiple myeloma, free light chains, bortezomib.

Введение

Внедрение в широкую клиническую практику метода анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ Ig) при MM обусловлено их биологическими особенностями и возможностью определения на автоматических анализаторах. В контексте клинического применения анализа СЛЦ следует отметить ряд их особенностей. Прежде всего, это короткое время полураспада, точность определения за счет специфичности диагностических антител против их скрытых детерминант, стабильная воспроизводимость определения их концентраций в сыворотке, связь с фильтрационно-реабсорбционной функцией почек. Способность λ СЛЦ образовывать димеры уменьшает их клиренс в почках, увеличивая концентрацию в крови, что отличает нормальное κ / λ отношение СЛЦ от общих [8]. Синтез СЛЦ при MM с интактной молекулой pIg (IpIg) [2; 7; 9] послужил основанием для использования этого метода диагностики строго полного ответа при лечении MM независимо от иммунохимического варианта болезни и для диагностики доклинического рецидива [7]. Большое клиническое значение имеет применение метода анализа СЛЦ при BJ MM, когда почки еще могут реабсорбировать избыток опухолевого BJ-белка и нет протеинурии перегрузки. Это очень важное положение для клинической практики, в связи с нефротоксичностью СЛЦ. По существу, в этот период течения MM можно оценить предпочтительную перегрузку и начать противоопухолевое лечение для снижения продукции опухолевых СЛЦ и уменьшить риск поражения почек. Короткий период полураспада СЛЦ позволяет оценить ответ на лечение в реальном времени и применить более эффективную терапию при диагностировании резистентности. Этот же метод стал применяться для фармакодинамического анализа комбинаций противоопухолевых препаратов для последующего клинического анализа их эффективности [3]. Учитывая изложенное, предпринято настоящее исследование, направленное на изучение клинического значения анализа СЛЦ при различных вариантах течения MM.

Материалы и методы

В исследование включены 11 больных с MM, которые подписали информированное согласие, среди них секрета интактной молекулы pIg (IpIg) установлена у 3, изолированная BJ у 3, смешанная (BJ+pIg) у 5. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия ($n=6$) или отсутствия ($n=5$) ХПН. Всем больным проводили стандартные гематологические и иммунохимические исследования. Концентрацию СЛЦ определяли в сыворотке крови с помощью антител к их скрытым детерминантам (Binding Site, UK) на нефелометре (Hitachi-911, Japan).

Взятие образцов крови осуществляли сразу после курса лечения или 3-кратно в течение поддерживающего лечения. Образцы замораживали при -40°C и хранили до проведения исследования.

Результаты

В табл. 1 представлены результаты исследований больных MM, прошедших фазу индукционного ХТ-лечения и достигших плато на различных объемах остаточной опухоли. Всем больным была назначена поддерживающая ХТ. Кинетическая характеристика остаточной опухоли осуществлялась на основании определения концентрации СЛЦ в течение 9 мес. каждые 3 мес. Использовали отношение концентраций СЛЦ опухолевого клона в каждом временном интервале к исходному значению. Важной характеристикой персистирующего опухолевого клона и функции почек являются показатели κ / λ отношения концентраций СЛЦ, которое определяли в качестве исходных значений и в конечной точке исследования.

В клиническом примере MM1-1 представлены результаты лечения больной с MM 3 ст. IgG λ +BJ λ , у которой было достигнуто плато опухоли и удерживалось с помощью поддерживающей ХТ (курс VM). Через 3 мес. отмечено нарастание концентрации опухолевых СЛЦ (оСЛЦ) λ -типа в 2,4 раза, через 6 мес. дальнейшего роста не было (2,3 раза) и через 9 мес. их концентрация повысилась в 3,4 раза от исходных значений.

Таблица 1

Фармакокинетика остаточной опухоли при ММ на основании анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови в течение 9 мес. лечения

	Диагноз	Срок болезни до исследования, мес	Кинетическая фаза болезни до исследования	Отношение концентраций оСЛЦ от исходных в интервалах, мес			Динамика к/л отношения	ХТ
				3	6	9		
ММ1-1	ММ 3ст Gλ+BJλ	90	плато	2,4	2,3	3,4	0,27→0,25	VM
ММ1-2	ММ 3ст Gκ	48	плато	0,92	—	—	33,6→26,4	VMP
ММ1-3	ММ 3ст Gκ+BJκ	30	плато	0,98	—	—	8,5→8,2	VM
ММ1-4	ММ 3ст Gκ	24	плато	2,1	2,6	3,0	29,8→92,4	VT → RVP
ММ1-5	ММ 3ст Gκ	48	плато	1,3	1,8	17,8	0,55→3,6	VMP

Анализ к/л отношения показал, что оно не изменялось в течение всего периода наблюдения и оставалось в пределах нормальных значений. Неселективное нарастание оСЛЦ в этом случае без изменения к/л отношения в динамике свидетельствовало о формировании ХПН за 5 мес. до клинических проявлений и стандартных лабораторных показателей азотемии (креатинин сыворотки крови увеличился с 97 до 700 мкмоль/л).

Во втором и третьем наблюдениях ММ1-2 и ММ1-3 (ММ3ст. pIgGκ и ММ3ст. pIgGκ+BJκ) проводили поддерживающее лечение курсами VMP с интервалами по 3 мес., что сохраняло плато на достаточно высоком объеме остаточной опухоли. В четвертом и пятом наблюдениях ММ1-4 и ММ1-5 (у обеих больных вариант ММ 3 ст. pIgGκ) плато поддерживали курсами VT и VMP соответственно. После 3 мес. отмечено нарастание концентрации оСЛЦ в обоих наблюдениях (в 2,1 и 1,3 раза соответственно). К 9 мес. наблюдения в обоих случаях зафиксировано прогрессирование заболевания как по избирательному нарастанию оСЛЦ, так и по к/л отношению с 29,8 до 92,4 в одном наблюдении и с 0,55 до 3,6 в другом. Следует отметить, что в случае ММ1-4, за период исследования отмечено увеличение опухолевого парапротеина в 1,03 раза, за это же время увеличение концентрации оСЛЦ было более чем в 3 раза. Таким образом, данные наблюдения показали, что с помощью метода определения СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки можно получить важную для клиники информацию о кинетике опухолевого роста при ММ. В двух представленных наблюдениях была зафиксирована стабилизация кинетического плато на разных объемах опухоли, что свидетельствует о хорошем терапевтическом эффекте VMP-программы, применявшейся в режиме поддерживающего лечения. Это позволило предотвратить прогрессирование резистентной ММ. В двух других наблюдениях зафиксировано прогрессирование болезни, что послужило основанием для изменения программы лечения.

Из данных табл. 2 видно, что у всех обследуемых пациентов заболевание протекало с выраженной миеломной нефропатией. У 3 из 6 больных диагностирована изолированная BJκ-протеинурия, у остальных отмечено сочетание BJκ+pIgGκ (n=2) и BJλ+pIgDλ. У всех больных степень нефропатии была тяжелой, что потребовало проведения гемодиализа у 5 лиц, а в одном наблюдении был применен перитонеальный диализ. В первом наблюдении ММ2-1 (ММ 3Вст. BJκ) 11-дневные курсы VMP

проводили в сочетании с перитонеальным диализом. Анализ кинетики СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки показал снижение концентрации опухолевой к СЛЦ на 78 % сразу после завершения курса. Этот показатель означает эффективную противоопухолевую фармакодинамику программы VMP, определенную практически в реальном времени. Важным показателем является кинетика неопухолевой λ СЛЦ, указывающий на ее снижение на 73% при исходном повышении. Опираясь на наши предыдущие исследования [3], можно говорить о высокой противоопухолевой избирательности велкейсодержащих программ. В таком случае, снижение концентрации λ СЛЦ в данном наблюдении может указывать на тенденцию к восстановлению функции почек по возросшему клиренсу λ СЛЦ. У второй больной ММ2-2 (ММ3В ст. BJκ+pIgGκ) заболевание дебютировало с ОПН, что потребовало проведения гемодиализа. В дальнейшем сохранялась компенсированная ХПН без ГД. Лечение по протоколу VMP позволило получить полную ремиссию, подтвержденную иммунохимическими исследованиями с отрицательной иммунофиксацией, что сопровождалось нормальной концентрацией СЛЦ. Проведенное исследование позволило подтвердить кинетическое плато остаточной опухоли на уровне минимального объема. В наблюдении ММ2-3 (ММ 3В ст. IgDλ+BJλ) по анализу кинетики СЛЦ видна эффективность программы PAD. В результате проведенного курса лечения концентрация оСЛЦ-λ снизилась на 17 %. При этом концентрация неопухолевой к-СЛЦ увеличилась в 2 раза, что, вероятно, связано с нарушенным их клиренсом в почках под влиянием токсического действия цитостатиков. В наблюдении ММ2-4 (ММ3В ст. BJκ+pIgGκ) заболевание проявилось с ОПН, которая была купирована ГД. Анализ 2 курсов лечения велкейдом показал селективное снижение концентрации оСЛЦ-κ в сыворотке на 37 %. При этом, к/л отношение имело существенную тенденцию к нормализации (с 11,2 до 7,0). Концентрация неопухолевых СЛЦ-λ находилась в пределах нормальных значений, что указывало на сохраненную функцию почек. В дальнейшем после 3 курсов лечения велкейдом у больного был получен очень хороший частичный ответ [7].

В наблюдении ММ2-5 (ММ 3Вст. BJκ, ХПН 4 ст.) в дебюте заболевания диагностирована терминальная стадия ХПН, требовавшая заместительной почечной терапии. В результате противоопухолевого лечения и ГД функция почек была частично восстановлена и стабилизирована.

Таблица 2

Кинетическая характеристика остаточной опухоли у больных ММ, осложненной ХПН на основании анализа СЛЦ в процессе лечения

Диагноз	Осложнение	Диализ		Количество курсов		Отношение концентрации оСЛЦ к исходной	к/λ **		Длительность Наблюдения, мес
		тип	продолжение	всего	оценено		до	после	
ММ2-1 мм 3 ст ВЖк	ХПН	ПД	+	4 VMP	1 VMP	0,22	2,35	1,9	6→
мм2-2 мм 3 ст Гк+ВЖк	ОПН, ХПН	ГД	–	8 VMP	1 VMP	0,95	1,2	1,2	70→
мм2-3 мм 3 ст Dλ+ВЖλ	ХПН	ГД	+	2 PAD	2 PAD	1,06 → 0,83	0,08	0,23	2→
мм2-4 мм 3 ст Гк+ВЖк	ОПН	ГД	–	8 V	2 V	0,67→0,63	11,2	7,0	2→
мм2-5 мм 3 ст ВЖк	ХПН	ГД	++	8 VMP →V	2V	0,55→0,65	13,7	5,5	60↓
мм2-6 мм 3 ст ВЖк	ХПН	ГД	+	4 VMP V ОБПФ	ОП + 2 VMP	0,38 0,18	7,8	1,7	6→

*возобновление ГД после перерыва;

** N к/λ-отношения 0,6 (0,31–1,2)

ГД был прекращен на 1,5 года, однако, впоследствии возобновлен. Анализ концентрации СЛЦ в процессе монотерапии велкейдом показал селективное снижение оСЛЦ-к после курса на 45 %. При этом концентрация неопухолевых СЛЦ-λ была на уровне средних значений нормы. Учитывая тяжелую степень ХПН с уровнем клубочковой фильтрации от 2 до 4 мл/мин, массивную суточную протеинурию до 5 г нормальную концентрацию неопухолевых антителпродуцентов следует рассматривать как ложноположительную, связанную с накоплением λ-СЛЦ в сыворотке за счет нарушенного их метаболизма в почках, скрывающую иммунодефицит.

В наблюдении ММ2-6 (ММ3В ст. ВЖк) заболевание проявилось с тяжелой ХПН, потребовавшей постоянного ГД. Был также применен плазмообмен (5 процедур за 12 дней). За каждую процедуру удаляли около 1 объема циркулирующей плазмы с соответствующим замещением донорской. В дальнейшем проводили противоопухолевую терапию (монотерапия велкейдом и курсы VMP) в сочетании с гемодиализом. В результате ПО концентрации оСЛЦ-к была снижена на 62 %, а после одного курса VMP, проведенного сразу после ОП концентрация оСЛЦ-к была снижена еще на 20 %. Следует отметить, что значение неопухолевых СЛЦ-λ были несколько выше верхней границы нормы. Это свидетельствовало о сохраняющемся нарушении метаболизма СЛЦ в почках, связанных с их поражением, а снижение уровня оСЛЦ-к под влиянием лечения может уменьшать риск их дальнейшего повреждения.

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет оценить клиническое значение анализа СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки у больных ММ в процессе лечения. Изучено две группы больных ММ:

- 1 – с сохраненной функцией почек (n=5),
- 2 – с миеломной нефропатией (n=6).

Больные 1 группы находились в программах индукционного и поддерживающего ХТ лечения. Больным 2 группы наряду с противоопухолевой ХТ проводили ГД и ОП. Важно отметить, что у больных 1 группы ММ с IgG диагностирована у 3 из 5. В этой группе не было изолированной ВЖ ММ. Во второй группе у 3 больных установлена изолированная ВЖ ММ, у остальных 3 смешанная форма. Это подтверждает данные о том, что ВЖ протеинурия является фактором повышенного риска поражения почек при ММ [6]. Анализируя результаты исследования СЛЦ больных 1 группы, следует отметить их большое значение для понимания кинетической характеристики остаточной опухоли в течение 9 месяцев по 3-месячным интервалам. Все больные 1 группы имели длительные периоды предлеченности (от 24 до 90 мес.) и их состояние на момент исследования расценивали как кинетическое плато на различных объемах остаточной опухоли. Всем пациентам проводили поддерживающую ХТ 1 раз в 3 мес. Оценивая кинетическую активность остаточной опухоли, можно сказать, что кинетическое плато зафиксировано у 2 больных по 3-месячному интервалу оценки. В этих наблюдениях отношения концентраций оСЛЦ по первому кинетическому контролю к исходным не превышают 1,0. Исследование величины опухолевого клона в конечной точке анализа по к/λ отношению свидетельствовало о его уменьшении. Эти наблюдения указывают на эффективность поддерживающей терапии VMP. В 2 других наблюдениях больных 1 группы можно говорить о кинетической нестабильности плато остаточной опухоли. Уже по первому кинетическому контролю было отмечено нарастание концентраций оСЛЦ и увеличение их отношения к исходным значениям. В конечной точке отсчета эти значения еще больше увеличивались. Это подтверждалось также анализом к/λ-отношения в конечной точке исследования, свидетельствующем об увеличении объема опухолевого клона. Полученные результаты послужили основанием для пе-

ревода одного больного в программу VMP-индукции, в другом наблюдении была применен протокол RVP.

Значительные трудности для анализа результатов представляет наблюдение MM1-1 (MM 3ст. G λ + BJ λ). Исходные концентрации κ и λ СЛЦ, а также κ/λ -отношение свидетельствовали о гематологической ремиссии. Дальнейшее наблюдение показало нарастание СЛЦ опухолевого клона (λ) в конечной точке исследования наряду с повышением значений неопухолевой СЛЦ.

Следовательно, в данном наблюдении, наряду с начинающейся прогрессией болезни диагностирована доклиническая ХПН, ранним признаком которой явилось нарушение клиренса СЛЦ в почках и неселективное их накопление в крови с небольшим сдвигом κ/λ -отношения в зону активации опухолевого роста.

Таким образом, оценивая кинетическую характеристику остаточной опухоли у 5 больных MM1 группы, на основании анализа СЛЦ сывороточных Ig в течение 9 месяцев наблюдения, следует отметить высокую клиническую значимость этого метода (обладающего большей чувствительностью, чем стандартные иммунохимические исследования). Прежде всего, удалось подтвердить состояние кинетического плато у больных MM с IgG. У больных со смешанным типом pIg кинетическая стабильность остаточной опухоли должна быть определена не только по динамике интактного pIg, но также по BpIg.

В данном наблюдении у двух подобных больных зафиксирована минимальная прогрессия по 3-месячной точке контроля, которая нарастала в последующем, что потребовало в дальнейшем изменения программ лечения. Полученные результаты показали, что важно обращать внимание при анализе СЛЦ на селективный характер их повышения, при котором можно идентифицировать активацию кинетики остаточной опухоли. При неселективном нарастании СЛЦ можно думать о развитии ХПН, как правило, связанной с прогрессией заболевания. Эмпирически взятые точки отсчета в нашем исследовании, по которым оценивали кинетику опухоли на основании анализа СЛЦ, позволили выделить клинически важный 3-месячный период. За этот срок среди исследованных больных было диагностировано 2 начинающихся прогрессии заболевания, 1 случай начала прогрессии и начала ХПН, в двух случаях – стабильная кинетика остаточной опухоли.

У 6 больных 2 группы с MM, осложненной нефропатией, мониторинг кинетики остаточной

опухоли проводили с учетом влияния ХПН на клиренс СЛЦ Ig сыворотки. В момент исследования всем больным проводилась индукционная или поддерживающая ХТ, 3 из 6 ГД, а в одном случае ПД. 2 пациентам ГД проводили в начале заболевания в связи с ОПН, которая была купирована. Оценивая результаты противоопухолевого лечения в сочетании с ГД можно отметить противоопухолевый ответ у всех больных, зафиксированный после одного или 2 курсов ХТ. В одном наблюдении кинетика оСЛЦ после курса VMP по существу отражала противоопухолевую фармакодинамику в реальном времени и высокую чувствительность опухоли к данному виду терапии [1].

Важно подчеркнуть, что при этом снижалась или оставалась нормальной концентрация неопухолевой СЛЦ, что могло быть расценено как фактор благоприятного прогноза в улучшении функции почек. В действительности, снижение концентрации оСЛЦ и уменьшение их пассажа через почки предотвращает дальнейшее развитие феномена cast-нефропатии [4; 5].

В то же время, снижение оСЛЦ под влиянием ХТ и повышение концентрации неопухолевой (поликлональной) СЛЦ может говорить о повреждении почек цитостатиками и нарушении их клиренса. Важно так же подчеркнуть возможность подтверждения строгого полного ответа по концентрации СЛЦ и по κ/λ -отношению у больных с отрицательной иммунофиксацией и компенсированной ХПН.

Анализ полученных данных дает основание считать клинически оправданным применение экстракорпоральных методов удаления из циркуляции, повреждающих почки СЛЦ опухолевого клона. Применение в нашем исследовании ОП у больной с ХПН, находящейся на программном ГД, позволило существенно снизить концентрацию оСЛЦ, а последующая VMP-терапия еще больше уменьшила их концентрацию. При этом метаболизм неопухолевой СЛЦ улучшался до значений верхней границы нормы, что могло прогнозировать в дальнейшем стабилизацию функции почек.

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что клинический анализ концентрации СЛЦ Ig сыворотки может в реальном времени дать фармакодинамическую характеристику ХТ лечения, определять прогрессию/рецидив раньше стандартной диагностики, определять влияние ХТ и экстракорпоральной элиминации СЛЦ на функцию почек.

Литература

1. Барышников А.Ю., Иншаков А.Н., Трифонова Е.В. и др. Фармакодинамическое моделирование *in vitro* клинической эффективности флударабина при резистентных формах хронического лимфолейкоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – Т. 8, №4. – С. 25–28.
2. Голенков А.К., Митина Т.А., Луцкая Т.Д. и др. Клиническое значение анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки при множественной миеломе с различным ответом на химиотерапию // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 71–5.
3. Голенков А.К., Митина Т.А., Когарко И.Н. и др. Фармакодинамическая характеристика эффективности велкейда при резистентной и рецидивной множественной миеломе на основе анализа свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 7. – С. 37–41.
4. Митина Т.А., Голенков А.К., Луцкая Т.Д. и др. Эффективность лечения больных множественной миеломой, осложненной почечной недостаточностью, бортезомибсодержащими программами в сочетании с гемодиализом // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 12–6.
5. Bradwell A.R., Evans N.D., Chappell M.J. et al. Rapid removal of free light chain from serum by hemodialysis for patients with myeloma kidney // Blood. – 2005. – 106 (11). – 3482: 972a

6. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead T.P. et al. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma // Lancet. – 2003. – 361. – P. 489–91.
7. Durie B.G.M. The importance of the new international uniform response criteria for multiple myeloma // Am.J. Hematol. Oncol. – 2007. – 6(5). – P. 15–8.
8. Katzmann J.A., Clarke R.J., Abraham R.S. et al. Serum Referens intervals and diagnostic ranges for free κ and free λ immunoglobulin light . Relative sensitivity for detection of monoclonal light chains // Clin. Chem. – 2002. – 48. – P. 1437–44.
9. Mead T.P., Carr-Smith H.D., Drayson M.T. et al. Strum free light chains for monitoring multiple myeloma // Br. J. Haematology. – 2004. – 126. – P. 348–54.

Список сокращений

ГД	–	гемодиализ
ПД	–	перитонеальный диализ
ОП	–	обменный плазмаферез
оСЛЦ	–	СЛЦ опухолевого клона
СЛЦ	–	свободные легкие цепи
ММ	–	множественная миелома (multiple myeloma)
ХТ	–	химиотерапия
RVP	–	ревлимид, велкейд, преднизолон
VM	–	велкейд, мелфалан
VMP	–	велкейд, мелфалан, преднизолон
VT	–	велкейд, талидомид

НАУЧНЫЕ ЖУРНАЛЫ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН

