

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Введение

Злокачественные плазмоклеточные новообразования представлены группой нозологий, объединенных наличием структурно и электрофоретически гомогенного (моноклонального) иммуноглобулина в сыворотке периферической крови и/или в моче и характеризующихся неконтролируемой пролиферацией одного клона В-лимфоцитов [1]. Опухолевым субстратом при этом заболевании являются клональные, иммуноглобулинсекретирующие В-клетки терминальной стадии дифференцировки (плазматические клетки) с переключением класса тяжелых цепей иммуноглобулинов. Плазмоклеточные новообразования характеризуются прогрессирующим течением и требуют дифференциальной диагностики на ранних стадиях с целью проведения своевременного лечения, снижения инвалидизации пациентов и увеличения общей выживаемости [2]. Дебют этих заболеваний чаще малосимптомен, изменения в анализах периферической крови и мочи не являются специфичными и часто недооцениваются. Это приводит к задержке постановки диагноза пациенту на срок до 2–4-х лет и значительно ухудшает прогноз. Так, до 40% пациентам с AL-амилоидозом диагноз выставляется более чем через 1 год после появления первых клинических симптомов, когда у 25% пациентов уже имеются необратимые повреждения сердца или почек, и такие пациенты умирают в течение первых 12 месяцев [3].

Цель

Выявить изменения у пациентов с AL-амилоидозом на этапе ранних клинических изменений. Провести анализ иммунофенотипических характеристик клональных плазматических клеток в костном мозге пациентов с амилоидозом, множественной миеломой и другими плазмоклеточными новообразованиями.

Материал и методы исследования

В ретроспективное исследование включены 26 пациентов с диагнозом амилоидоз, из них 14 женщин (53,85%) и 12 мужчин (46,15%) в возрасте от 36 лет до 81 года (медиана 61 год), 28 пациентов с диагнозом множественная миелома, из них 15 женщин (53,6%) и 13 мужчин (46,4%) в возрасте от 42 лет до 86 лет (медиана 69 лет), 12 пациентов с другими плазмоклеточными новообразованиями, из них 6 женщин (50%) и 6 мужчин (50%) в возрасте от 35 лет до 79 лет (медиана 62 года), которым проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов обследования при первичном поступлении в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минска Республики Беларусь. Диагноз амилоидоза подтверждался гистологически путем биопсии фрагмента подкожно-жирового лоскута, почечной ткани и слизистой толстой кишки. Пациентам выполнялся общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, анализ на маркеры повреждения миокарда, иммунофиксация сыворотки крови и мочи, морфологическое и иммунофенотипическое исследование клеток костного мозга. Используемая панель для иммунофенотипической диагностики

включала определение экспрессии CD138, CD56, CD38, CD81, CD27, CD28, CD117, CD20. Статистическая обработка данных исследования проводилась с использованием лицензионного пакета программ «STATISTICA 10». Количественные показатели исследования представлены медианой и квантилями в виде Me (Q25; Q75).

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены показатели периферической крови и мочи у пациентов с AL-амилоидозом. При первичном обращении иммунофиксация белков сыворотки крови с целью выявления парапротеина выполнялась у 9 из 21 пациента с диагнозом AL-амилоидоза. Моноклональный парапротеин был представлен IgG/ λ и легкими цепями λ у 6 пациентов (66,7%), IgA/ λ у одного пациента (11,1%), не был выявлен у двух пациентов (22,2%). Распределение моноклонального парапротеина у пациентов с AL-амилоидозом представлено на рисунке 1. Иммунофиксация белков сыворотки мочи с целью выявления парапротеина выполнялась у 10 из 21 пациента, из них у 3 (30%) пациентов было выявлено наличие белка Бенс-Джонса, у пяти пациентов (50%) белок Бенс-Джонса отсутствовал, у двух пациентов (20%) был выявлен парапротеин, не связанный с белком Бенс-Джонса

Таблица 1 – Исследование показателей периферической крови и мочи у пациентов с AL-амилоидозом

Показатель	Количество пациентов, N (%)	Медиана
Анемия	5 (23,8)	116 г/л
Тромбоцитопения	1 (4,8)	64*109/л
Снижение уровня общего белка	14 (66,7)	52 г/л
Снижение IgG	8 (38,1)	4,49 г/л
Увеличение IgG	0	–
Снижение IgA	0	–
Увеличение IgA	2 (9,5)	8,67 г/л
Снижение IgM	4 (19,1)	0,28 г/л
Увеличение IgM	1 (4,8)	3,57 г/л
Увеличение λ -легких цепей	3 (14,3)	307,6 г/л
Снижение λ -легких цепей	5 (23,8)	45,1 г/л
Увеличение κ -легких цепей	0	–
Снижение κ -легких цепей	10 (47,6)	90,9 г/л
Увеличение b2-микроглобулина	14 (66,7)	3,65 мг/л
Снижение уровня кальция	4 (19,1)	2 ммоль/л
Увеличение уровня кальция	1 (4,8)	2,58 ммоль/л
Увеличение щелочной фосфатазы	5 (23,8)	201 Е/л
Увеличение аспаратаминотрансферазы	3 (14,3)	38 Е/л
Увеличение аланинаминотрансферазы	2 (9,5)	69 Е/л
Увеличение креатинина	7 (33,3)	162 мкмоль/л
Увеличение NT-proBNP*	7 (33,3)	731,4 пг/мл
Увеличение I-тропонина	5 (23,8)	785,4 пг/мл
Протеинурия в разовом исследовании мочи	15 (71,4)	3,39 г/л

*У № 5 наличие почечной недостаточности; у всех пациентов отсутствие фибрилляции предсердий.

AL-амилоидоз

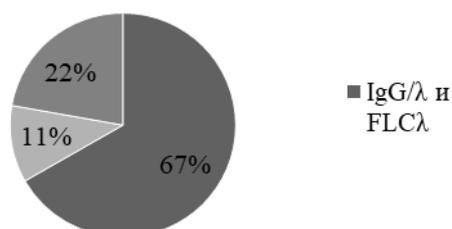


Рисунок 1 – Распределение моноклонального парапротеина у пациентов с AL-амилоидозом

Процент плазматических клеток при иммунофенотипировании у пациентов с амилоидозом составлял от 0,8 до 9,7 (медиана 2,5%), клональных плазматических клеток от 0 до 9,1 (медиана 2,35%), у пациентов с множественной миеломой от 2,4 до 52,4 (медиана 10,5%), клональных плазматических клеток от 1,3 до 51,4 (медиана 10,1%), у пациентов с другими плазмоклеточными новообразованиями от 0,4 до 9,24 (медиана 3,5%), клональных плазматических клеток от 0,4 до 9,24 (медиана 0,82%). Рестрикция легких цепей λ у пациентов с AL-амилоидозом составила 80%, у пациентов с множественной миеломой 25%, соответственно рестрикция легких цепей κ у пациентов с AL-амилоидозом составила 20%, у пациентов с множественной миеломой 75%. Статистическая обработка данных по иммунофенотипической характеристике плазматических клеток у пациентов с амилоидозом, множественной миеломой и другими плазмоклеточными новообразованиями представлена в таблицах 2–3.

Таблица 2 – Иммунофенотипическая характеристика плазматических клеток у пациентов с амилоидозом и множественной миеломой

Экспрессия CD	Множественная миелома	Амилоидоз
CD56+	19	21
CD56–	9	5
Значение критерия хи-квадрат = 1.170 Уровень значимости p = 0.280		
CD81+	16	5
CD81–	12	21
Значение критерия хи-квадрат = 8.154 Уровень значимости p = 0.005 Критерий φ = 0.389; сила связи – средняя Критерий V Крамера = 0.389; сила связи – средняя Критерий К Чупрова = 0.389; сила связи – средняя Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.362; сила связи – средняя Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.512; сила связи – относительно сильная		
CD27+	15	22
CD27–	13	4
Значение критерия хи-квадрат = 6.023 Уровень значимости p = 0.015 Критерий φ = 0.334; сила связи – средняя Критерий V Крамера = 0.334; сила связи – средняя Критерий К Чупрова = 0.334; сила связи – средняя Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.317; сила связи – средняя Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.448; сила связи – относительно сильная		
CD28+	8	14
CD28–	20	12

Окончание таблицы 2

Экспрессия CD	Множественная миелома	Амилоидоз
Значение критерия хи-квадрат = 3.567 Уровень значимости $p = 0.059$		
CD117+	21	20
CD117-	7	6
Значение критерия хи-квадрат = 0.027 Уровень значимости $p < 0.869$		
cy kappa+	21	6
cy kappa-	7	20
Значение критерия хи-квадрат = 14.538 Уровень значимости $p < 0,001$ Критерий $\phi = 0.519$; сила связи – относительно сильная Критерий V Крамера = 0.519; сила связи – средняя Критерий К Чупрова = 0.519; сила связи – средняя Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.461; сила связи – относительно сильная Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.651; сила связи – сильная		
cy lambda+	7	20
cy lambda-	21	6
Значение критерия хи-квадрат = 14.538 Уровень значимости $p < 0,001$ Критерий $\phi = 0.519$; сила связи – относительно сильная Критерий V Крамера = 0.519; сила связи – средняя Критерий К Чупрова = 0.519; сила связи – средняя Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.461; сила связи – относительно сильная Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.651; сила связи – сильная		
cy IgG+	18	10
cy IgG-	10	16
Значение критерия хи-квадрат = 3.601 Уровень значимости $p = 0.058$ Критерий $\phi = 0.258$; сила связи – средняя Критерий V Крамера = 0.258; сила связи – средняя Критерий К Чупрова = 0.258; сила связи – средняя Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.354; сила связи – средняя		

Таблица 3 – Иммунофенотипическая характеристика плазматических клеток у пациентов с амилоидозом и другими плазмоклеточными новообразованиями

Экспрессия CD	Другие плазмоклеточные новообразования	Амилоидоз
CD56+	4	21
CD56-	8	5
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.00857 Уровень значимости $p < 0,05$ Критерий $\phi = 0.465$; сила связи – относительно сильная Критерий V Крамера = 0.465; сила связи – относительно сильная Критерий К Чупрова = 0.465; сила связи – относительно сильная Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.421; сила связи – относительно сильная Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.596; сила связи – относительно сильная		
CD81+	1	5
CD81-	11	21
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.64259 Уровень значимости $p > 0,05$		

Окончание таблицы 3

Экспрессия CD	Множественная миелома	Амилоидоз
CD27+	8	22
CD27-	4	4
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.23195 Уровень значимости $p > 0,05$		
CD28+	5	14
CD28-	7	12
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.51170 Уровень значимости $p > 0,05$		
CD117+	4	20
CD117-	8	6
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.01439 Уровень значимости $p < 0,05$ Критерий $\phi = 0.420$; сила связи – относительно сильная Критерий V Крамера = 0.420; сила связи – относительно сильная Критерий К Чупрова = 0.420; сила связи – относительно сильная Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.387; сила связи – средняя Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.548; сила связи – относительно сильная		
cy kappa+	6	6
cy kappa-	6	20
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.13858 Уровень значимости $p > 0,05$		
cy lambda+	2	20
cy lambda-	10	6
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.00096 Уровень значимости $p < 0,05$ Критерий $\phi = 0.567$; сила связи – относительно сильная Критерий V Крамера = 0.567; сила связи – относительно сильная Критерий К Чупрова = 0.567; сила связи – относительно сильная Коэффициент сопряженности Пирсона (C) = 0.493; сила связи – относительно сильная Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') = 0.698; сила связи – сильная		
cy IgG+	3	10
cy IgG-	9	16
Точный критерий Фишера (двусторонний) = 0.48587 Уровень значимости $p > 0,05$		

По результатам статистической обработки, выявление и сохранение экспрессии CD27, CD81, cy lambda >10% на плазматических клетках у пациентов с амилоидозом выше, чем у пациентов с множественной миеломой; сохранение экспрессии CD56, CD117, cy lambda >10% на клональных плазматических клетках у пациентов с амилоидозом выше, чем у пациентов с другими плазмоклеточными новообразованиями.

Выводы

Ранними лабораторными признаками AL-амилоидоза являются протеинурия, обнаружение моноклонального парапротеина в сыворотке крови и мочи, наличие клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10,0%, рестрикция легких цепей λ при проведении иммунофенотипирования, выявление белка Бенс-Джонса в моче, снижение общего белка, повышение маркеров повреждения миокарда.

Применение иммунофенотипирования плазматических клеток важно для уточнения клональности aberrантного клона. Амилоидоз и множественная миелома демонстрируют схожие клинические фенотипы. Доля клональных плазматических клеток костного

мозга была значительно ниже у пациентов с амилоидозом (медиана 2,35%) в сравнении с группой множественной миеломой (медиана 10,1%).

Сохранение экспрессии CD27, CD81 и выявление κ lambda на клональных плазматических клетках, как критерий раннего выявления амилоидоза, является статистически значимым у пациентов с амилоидозом ($p < 0.05$).

Сохранение экспрессии CD56, CD117 и выявление κ lambda на клональных плазматических клетках, как критерий раннего выявления амилоидоза, является статистически значимым у пациентов с амилоидозом ($p < 0.05$).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гальцева, И. В. Множественная миелома: нюансы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни методом многоцветной проточной цитометрии / И. В. Гальцева, К. А. Никифорова, Ю. О. Давыдова // Клиническая онкогематология. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 366.
2. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations / R. Al Hamed, A. H. Bazarbachi, A. Bazarbachi [et al.]. // Blood Cancer J. – 2021. – Vol. 11. – 97 p.
3. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis / K. L. McCausland, M. K. White, S. D. Guthrie [et al.]. // Patient. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 207–216.

УДК 616.155.392.8-036.11-036.8-085.28:615.065

А. А. Соколов-Воропаев

Научные руководители: к.м.н., доцент И. А. Искров, к.м.н., доцент И. Ю. Лендина

Государственное учреждение

«Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

г. Минск, Республика Беларусь

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ИМЕЮЩИХ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ДОБАВЛЕНИЕМ ВЕНЕТОКЛАКСА

Введение

Венетоклакс является селективным ингибитором белка BCL-2, участвующего в апоптозе клеток. В 2020 году препарат одобрен для применения у пожилых пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) в сочетании с гипометилирующими препаратами или низкими дозами цитарабина [1]. Также венетоклакс применяется для лечения рецидивных и рефрактерных форм ОМЛ [2]. По данным DiNardo et al в сравнении с монотерапией азациитидином добавление венетоклакса улучшило показатели полной ремиссии (66.4% против 28.3%) и медиану общей выживаемости (14.7 против 9.6 месяцев) у пациентов, которым противопоказано проведение интенсивной химиотерапии [3]. Частыми тяжелыми осложнениями на фоне применения азациитидина с венетоклаксом являются глубокая тромбоцитопения, нейтропения и инфекционные осложнения [4].

Цель

Оценить общую выживаемость пациентов с ОМЛ, имеющих тяжелые побочные эффекты на фоне специфической терапии в комбинации с венетоклаксом.

Материал и методы исследования

В когортное проспективное исследование включено 26 взрослых пациентов с ОМЛ, которые получали или получают на момент анализа терапию венетоклаксом в комбинации с гипометилирующими агентами, низкими дозами цитарабина или руксолитинибом с ноября 2022 года по март 2025 года на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Для ста-