

УДК 616-006.441:616.15-079

СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ

© Н.В. Любимова, А.Н. Данилов, Т.А. Турко, О.М. Вотякова

Ключевые слова: к-СЛЦ; λ -СЛЦ; сыворотка крови; моноклональные гаммапатии.

Представлены данные сравнительного анализа концентраций к- и λ -СЛЦ и их соотношения в сыворотке крови 126 больных моноклональными гаммапатиями в возрасте 23–80 лет и 60 практически здоровых людей в возрасте 25–82 лет. В исследуемые группы вошли 87 больных множественной миеломой (ММ) с секрецией интактного иммуноглобулина (ММИГ), 18 – ММ Бенс-Джонса, 7 – несекретирующей ММ, 6 – плазмцитомой, 8 – моноклональной гаммапатией неясного генеза (МГНГ). Концентрацию свободных легких цепей (СЛЦ) (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 наборами реактивов «Freelite Human Lambda» и «Freelite Human Kappa» (The Binding Site Ltd, UK). Для оценки точности метода были проведены исследования в трех сывороточных образцах с различными концентрациями к- и λ -СЛЦ. Вариабельность метода не превышала допустимой для этого типа анализа величины коэффициента вариации (10 %). Новый иммунохимический метод показал высокую аналитическую чувствительность, превосходящую таковую у электрофоретических методов более чем в 100 раз. Наиболее часто повышение концентрации СЛЦ наблюдалось в сыворотке крови пациентов с ММИГ, ММ Бенс-Джонса и плазмцитомой. Диагностическая чувствительность определения СЛЦ в сыворотке крови пациентов иммунотурбидиметрическим методом достигала 90,5 %. Сочетание используемого нами метода и электрофоретического исследования белков сыворотки крови и иммунофиссации позволяло выявить моноклональную гаммапатию в 98,8 % случаев. Представленные данные продемонстрировали высокую специфичность, аналитическую и диагностическую чувствительность иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ в сыворотке крови.

Моноклональные плазмпролиферативные заболевания включают широкий спектр патологических состояний – от доброкачественной моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ) до потенциально излечимой солитарной плазмцитомы и угрожающих жизни множественной миеломы (ММ) и амилоидоза легких цепей. После неходжкинских лимфом ММ является наиболее часто встречаемой формой гемобластозов. Парапротеин, секретируемый злокачественным клоном ММ, может быть представлен в виде молекул интактного иммуноглобулина (ММИГ), свободных легких цепей (СЛЦ), а также их сочетания [1]. Плазматические клетки синтезируют 5 изоформ тяжелых цепей и два типа СЛЦ – к- и λ -СЛЦ, при этом клеток, продуцирующих к-СЛЦ, в два раза больше. В отличие от λ -СЛЦ, представляющих собой димер (50 kDa), молекулы к-СЛЦ являются мономером (25 kDa). Оба типа СЛЦ способны образовывать высокополимеризованные формы. Нормальные и патологические плазматические клетки продуцируют больше легких цепей (до 40 %), чем тяжелых, что позволяет обеспечить соответствующую конформацию ММИГ в процессе их синтеза. СЛЦ, не вошедшие в состав ММИГ, высвобождаются в циркуляторное русло, а затем фильтруются и метаболизируются почками в зависимости от их молекулярной массы. к-СЛЦ проходят через гломерулярный фильтр со значительно большей скоростью, чем λ -СЛЦ. Скорость клубочковой фильтрации полимеров, образованных из СЛЦ, меньше, чем для молекул к- и λ -СЛЦ [2]. Циркулирующие в сыворотке крови СЛЦ часто формируют гомодимеры, известные как белок

Бенс-Джонса, который является маркером ММ Бенс-Джонса. Крайне редко секреция парапротеина может отсутствовать при несекретирующей ММ.

Диагностика, мониторинг и оценка прогноза моноклональных гаммапатий до последнего времени основывалась на количественном определении циркулирующих моноклональных ИГ. В течение длительного времени «золотым стандартом» скрининга плазмоклеточных заболеваний был анализ белков сыворотки крови и мочи с помощью электрофореза (ЭФ) и ЭФ с последующей иммунофиссацией (ИФ) [3]. Однако интерес исследователей всегда был прикован к поиску методов определения СЛЦ в сыворотке крови по ряду причин. Прежде всего, СЛЦ продуцируются при всех типах ММ, в т. ч. у большинства больных с несекретирующей ММ. Кроме того, исследование СЛЦ в суточной моче не отражает скорость их синтеза опухолевыми клетками, что подтверждается появлением белка Бенс-Джонса в моче только при протеинурии переполнения. Известно, что проксимальные почечные каналы обладают выраженной способностью метаболизировать СЛЦ (до 30 г/сутки), тогда как плазматическими клетками его синтезируется в среднем до 1 г/сутки [4]. В то же время, определение СЛЦ в сыворотке крови напрямую отражает секрецию протеина плазматическими клетками и не зависит от сохранности почечной функции. Одним из главных преимуществ определения СЛЦ в сыворотке крови является возможность его использования в качестве раннего маркера терапевтического ответа. Это обусловлено более коротким периодом полураспада СЛЦ (несколько часов) по сравнению

с МИИГ, которые находятся в циркуляторном русле от 6 до 25 дней [5]. И, наконец, ЭФ методы являются полуколичественными, трудоемкими, результаты их исследований зависят от точности сбора суточной мочи пациентом, квалификации персонала и поэтому могут не воспроизводиться в различных лабораториях. Кроме того, эти методы имеют ограниченные возможности при обследовании пациентов с небольшой массой опухоли или небольшой продукцией СЛЦ (олигосекретирующей ММ), а также пациентов с несекретирующей ММ.

Первоначальные методы определения СЛЦ в сыворотке крови были основаны на детекции разницы молекулярных масс СЛЦ и легких цепей, входящих в состав ИИГ. Однако эти методы не нашли широкого применения в клинической практике из-за их технической сложности и недостаточной точности. В начале 2000-х гг. появился новый автоматизированный иммунотурбидиметрический метод определения СЛЦ в сыворотке крови. В отличие от методов, определяющих общую концентрацию легких цепей (СЛЦ и легких цепей в составе ИГ), новый метод основан на использовании моноклональных антител, высокоспецифичных для СЛЦ [6]. Это достигается взаимодействием антител с теми эпитопами легких цепей, которые непосредственно взаимодействуют с тяжелыми цепями при построении МИИГ. Эти эпитопы скрыты в МИИГ, тогда как в молекуле СЛЦ являются доступными для иммунохимической реакции, что позволяет проводить детекцию СЛЦ с высокой точностью в образцах с широким диапазоном концентраций.

Цель настоящей работы – оценка аналитических характеристик иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ и сравнительный анализ концентраций к- и λ -СЛЦ в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями и практически здоровых людей (группа контроля).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 126 больных в возрасте от 23 до 80 лет с моноклональными гаммапатиями, поступивших в отделение химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН за период с июня 2008 г. по май 2011 г. В исследуемые группы вошли 87 больных ММ с секрецией ИИГ (ММИИГ), 18 – ММ Бенс-Джонса, 7 – несекретирующей ММ, 6 – плазмцито-

мой, 8 – моноклональной гаммапатией неясного генеза (МГНГ). Диагноз плазмноклеточных опухолей устанавливали согласно международным критериям диагностики моноклональных гаммапатий, ММ и близких ей заболеваний [7]. Контрольная группа состояла из 60 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 25 до 82 лет.

Концентрацию к- и λ -СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 наборами реактивов «Freelite Human Lambda» и «Freelite Human Kappa» (Binding Site, Великобритания). Рассчитывали соотношение к/ λ . Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами.

Статистический анализ данных проводили методом Kruskal-Wallis. Корреляционные зависимости оценивали непараметрическим критерием Spearman. Пороговые значения рассчитаны на основе ROC анализа, а также 95 % доверительного интервала. Различия частот в группах оценивали непараметрическим критерием. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Преимуществом иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ является его высокая аналитическая чувствительность: порог обнаружения к-СЛЦ составляет 1,5 мг/л, λ -СЛЦ – 3 мг/л. Это в 10 раз превосходит предел обнаружения ЭФ суточной мочи (10–20 мг/л) и на несколько порядков – ЭФ (500–2000 мг/л) и ИФ (150–500 мг/л) сыворотки крови. Результаты оценки точности метода определения к- и λ -СЛЦ представлены в табл. 1. Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении коэффициента вариации как внутри, так и между сериями от образца с меньшей к образцу с большей концентрацией СЛЦ. Внутрисерийная вариабельность определения к-СЛЦ (3,0–7,8 %) оказалась выше, чем для определения λ -СЛЦ (2,6–4,9 %), тогда как межсерийная вариабельность к-СЛЦ была ниже (4,5–7,6 %), чем для λ -СЛЦ (6,3–9,8 %). Таким образом, вариабельность метода не превышает допустимой для этого типа анализа величины коэффициента вариации (10 %).

Таблица 1

Оценка вариабельности определения к-СЛЦ и λ -СЛЦ в сыворотке крови

		Образец 1	Образец 2	Образец 3
Внутрисерийная вариабельность				
к-цепи	Среднее значение, мг/л	8,0	27,2	46,9
	Коэффициент вариации, %	7,8	7,3	3,0
λ -цепи	Среднее значение, мг/л	11,8	24,6	40,4
	Коэффициент вариации, %	4,9	4,6	2,6
Вариабельность между сериями				
к-цепи	Среднее значение, мг/л	8,4	27,8	41,7
	Коэффициент вариации, %	7,6	7,2	4,5
λ -цепи	Среднее значение, мг/л	12,5	25,3	38,5
	Коэффициент вариации, %	9,8	7,8	6,3

При определении СЛЦ иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови практически здоровых людей было выявлено, что концентрации к- и λ-СЛЦ сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов (к-СЛЦ: 3,3–19,4; λ-СЛЦ: 5,7–26,3; к/λ: 0,25–1,65) (табл. 2). Несмотря на то, что к-СЛЦ продуцируется в два раза больше, в сыворотке крови несколько большей оказалась концентрация λ-СЛЦ (5,7–22,0 мг/л). Это противоречие можно объяснить более высокой скоростью клубочковой фильтрации к-СЛЦ, представляющих собой мономеры, по сравнению с молекулами λ-СЛЦ, являющихся димерами. При анализе результатов определения СЛЦ в группе контроля была выявлена прямая высокодостоверная линейная зависимость между к- и λ-СЛЦ ($r_s = 0,782$, $p < 0,0001$). В то же время у больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса корреляционная зависимость носила обратный характер и была также высокодостоверной ($r_s = -0,55$ и $r_s = -0,6$, соответственно; $p < 0,05$), что свидетельствовало о нарушении синтеза и секреции СЛЦ плазматическими клетками у этих пациентов. Зависимости уровней СЛЦ в сыворотке крови здоровых людей от пола и возраста не выявлено.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что наибольшая вариабельность концентраций к-СЛЦ, λ-СЛЦ и их соотношения обнаружена у пациентов с ММИИГ и ММ Бенс-Джонса. Этот факт можно объяснить тем, что злокачественные плазматические клетки секретируют чаще всего один тип СЛЦ (т. н. вовлеченные в патологический процесс СЛЦ – вСЛЦ). В результате, концентрации вСЛЦ в циркуляторном русле могут в сотни и тысячи раз превосходить нормальные значения. В то же время, секреция невовлеченных в патологический процесс СЛЦ (нвСЛЦ – это λ-СЛЦ для миеломы к-типа и к-СЛЦ для миеломы λ-типа) может оставаться на том же уровне. Однако чаще всего происходит костномозговая супрессия синтеза и секреции нормальными плазматическими клетками альтернативного вида СЛЦ. Поэтому соотношение к/λ может достигать крайне высоких или крайне низких значений, в зависимости от типа секреции ММ. Уровни к-СЛЦ для пациентов с ММИИГ и ММ Бенс-Джонса достоверно отличались от контрольной группы ($p = 0,001$ и $p = 0,02$, соответственно). Высокостоверные отличия концентраций к-СЛЦ наблюдали также в группе ММИИГ ($p < 0,02$) и ММ Бенс-Джонса ($p < 0,05$) по сравнению с группами несекретирующей ММ, плазмцитомы и МГНГ. При этом содержание

вСЛЦ в сыворотке крови больных на порядок превышало нормальные значения и достигало уровня 19699 мг/л в группе ММИИГ и 9638 мг/л в группе ММ Бенс-Джонса.

У пациентов с несекретирующей ММ концентрации λ-СЛЦ не выходили за пределы референсных значений, за исключением одного пациента, у которого уровень к-СЛЦ и соотношения к/λ в несколько сотен раз превосходили верхние референсные значения (676 мг/л – для к-СЛЦ; 62 мг/л – для к/λ), в то время как результаты ЭФ исследований были отрицательными. У больных МГНГ достоверные отличия СЛЦ от контрольной группы были установлены только для λ-СЛЦ ($p < 0,05$). У пациентов с плазмцитомой достоверных отличий исследуемых показателей от группы контроля не выявлено, что можно объяснить небольшим числом наблюдений.

Для оценки диагностической значимости изучаемых СЛЦ были рассчитаны их пороговые значения на основе данных, полученных в контрольной группе. В соответствии со стандартными требованиями, предъявляемыми к статистическому анализу, пороговые значения рассчитывали с учетом среднего значения и двух стандартных отклонений, что соответствует 95 % доверительному референсному интервалу. Для к-СЛЦ пороговое значение составило 21,5 мг/л, для λ-СЛЦ – 27,0 мг/л. Наиболее часто в группах больных наблюдали повышение концентрации к-СЛЦ – у 72 % (13/18) пациентов с ММ Бенс-Джонса, 66 % (57/87) – с ММИИГ, 50 % (3/6) – с плазмцитомой, тогда как усиление секреции λ-СЛЦ наблюдали в 28, 23 и 17 %, соответственно. В группе МГНГ преобладали пациенты с повышенным содержанием λ-СЛЦ (50 %), нежели к-СЛЦ (38 %). Секрция двух изотипов СЛЦ сохранялась на нормальном уровне у 33 % (2/6) пациентов с плазмцитомой, у 12,5 % (1/8) – с МГНГ и у 13,8 % (12/87) – с ММИИГ. Тот факт, что у 12 пациентов с ММИИГ концентрации СЛЦ были нормальными, указывал на изолированную секрецию у них только ММИИГ, что было подтверждено ЭФ исследованием белков сыворотки крови и суточной мочи. У двух больных ММИИГ содержание к- и λ-СЛЦ в сыворотке крови было повышенным, что могло быть вызвано развившейся выраженной почечной недостаточностью к моменту обследования.

Необходимо также отметить, что из 57 обследованных больных ММИИГ с повышенным уровнем к-СЛЦ в сыворотке крови у 42 секреция λ-СЛЦ была нормальной, а у 13 – сниженной, что свидетельствовало о подав-

Таблица 2

Концентрации к- и λ-СЛЦ и их соотношения в группах больных моноклональными гаммапатиями и у практически здоровых людей

Группа	Концентрация к-СЛЦ (мг/л)	Концентрация λ-СЛЦ (мг/л)	Соотношение к/λ
Контроль	14,7 (7,3–20,8)	12,1 (5,7–22,0)	1,25 (0,75–1,64)
ММ с секрецией интактного ИГ	126 (3,7–14950)	9,8 (1,2–19699)	14,7 (0,0008–2631)
ММ Бенс-Джонса	251 (6,4–9638)	9,7 (2,0–3932)	28,9 (0,003–1365)
Несекретирующая ММ	13,6 (11,7–676)	7,7 (6,3–17,0)	1,86 (0,96–62,6)
Плазмцитомы	19,9 (13,4–148)	12,2 (7,9–61)	1,69 (0,23–15,2)
МГНГ	16,6 (10,4–190)	25,5 (8,3–137)	0,57 (0,08–18,1)

Примечание: результаты представлены в виде медиан и интервалов значений.

лени и продукции λ -СЛЦ плазматическими клетками. В то же время у 10 (77 %) из 13 больных ММ Бенс-Джонса высокому уровню к-СЛЦ соответствовал нормальный уровень λ -СЛЦ, у остальных (23 %) содержание λ -СЛЦ в сыворотке крови было пониженным. В группах больных не было ни одного обследуемого с содержанием к-СЛЦ в сыворотке крови ниже порогового значения (3 мг/л). В то же время уровень λ -СЛЦ был пониженным по отношению к соответствующей пороговой величине (5 мг/л) у 15 % (13/87) больных в группе ММИИГ и в 17 % (3/18) наблюдений в группе ММ Бенс-Джонса. Полученные данные по частоте повышения СЛЦ у обследованных больных согласуются с представлением о том, что в процессе В-лимфоцитопоза вначале происходит перестройка участков генов, ответственных за построение молекулы к-СЛЦ, в результате чего создается численное преимущество плазматических клеток, продуцирующих к-СЛЦ [8].

Следует отметить, что по данным разных авторов соотношение к/λ в отличие от ЭФ методов является количественным показателем клональности и является более чувствительным маркером моноклональной секреции, чем простое повышение уровня СЛЦ [9]. Этот показатель повышается при секреции к-СЛЦ и уменьшается при секреции λ -СЛЦ, однако остается неизменным в случаях продукции поликлональных ИГ и/или нарушении почечной функции, когда концентрации двух видов СЛЦ могут повышаться в 30–40 раз. Это нашло подтверждение в полученных нами данных. В группе ММИИГ соотношение к/λ было повышенным в 63 %, пониженным – в 21 %, нормальным – в 16 % наблюдений. У подавляющего числа (72 %) обследованных пациентов с ММ Бенс-Джонса оно было высоким и в 28 % наблюдений низким, следовательно, у всех больных соотношение выходило за пределы нормы. У большей части пациентов с несекретирующей ММ (57 %) и плазмоцитомой (67 %) соотношение к/λ также было повышенным. Соотношение к/λ у больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса было достоверно выше (14,7 и 28,9, соответственно), чем в группе контроля ($p < 0,001$), а также среди пациентов с несекретирующей ММ, плазмоцитомой и МГНГ ($p < 0,05$). Значения

соотношения к/λ в группах больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса не отличались между собой достоверно.

Для оценки диагностической чувствительности метода определения СЛЦ в сыворотке крови в качестве методов сравнения использовали стандартные ЭФ методы анализа парапротеина в сыворотке крови и моче. Как следует из данных рис. 1, с помощью ЭФ и ИФ белков сыворотки крови парапротеин удалось обнаружить у 88,1 % первичных больных, в то время как при ЭФ с ИФ белков суточной мочи – только в 66,7 %, а всеми ЭФ методами исследования – в 96,4 % наблюдений. Иммунотурбидиметрическим методом моноклональную секрецию удалось выявить у 90,5 % обследованных пациентов. Совместное использование соотношения к/λ и ЭФ методов исследования сыворотки и мочи повышало диагностическую чувствительность до 98,8 %. Сочетание соотношения к/λ только с ЭФ и ИФ сыворотки крови позволяло достичь такого же результата. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, ЭФ исследование белков суточной мочи у пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией не имеет дополнительной диагностической значимости.

По литературным данным пороговая концентрация СЛЦ, вызывающая протеинурию переполнения и появление белка Бенс-Джонса в моче, составляет для к-СЛЦ 113 мг/л, а для λ -СЛЦ – 278 мг/л [7]. Необходимо отметить, что среди обследованных нами первичных пациентов, в моче которых обнаруживали следовые количества белка Бенс-Джонса, содержание к-СЛЦ в сыворотке крови было высоким и составило 26,9–945,0 (медиана – 237,0 мг/л). При этом у больных, в моче которых не удалось выявить СЛЦ стандартными методами, к-СЛЦ в сыворотке крови обнаруживали в сопоставимо высоких концентрациях (от 24,4 до 884, медиана – 126,5 мг/л). Таким образом, диапазон концентраций к-СЛЦ в сыворотке крови пациентов, ЭФ исследование белков суточной мочи которых имело как отрицательный результат (отсутствие белка Бенс-Джонса), так и положительный, практически совпадает. Это свидетельствует о более высокой диагностической и аналитической чувствительности иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ по сравнению

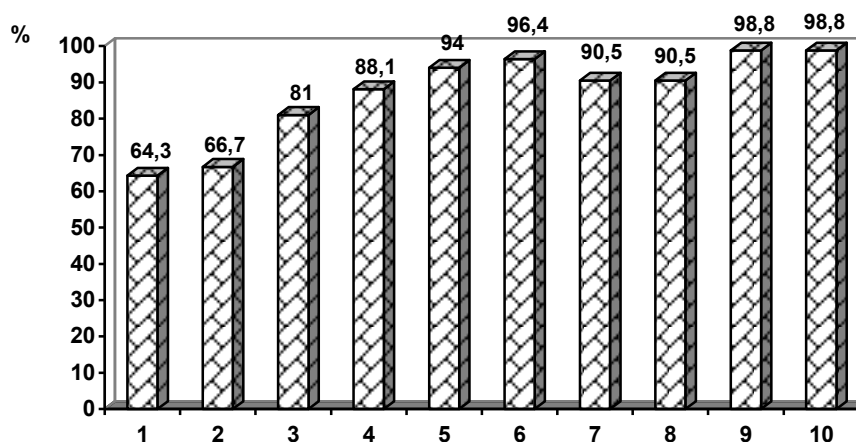


Рис. 1. Диагностическая чувствительность методов определения парапротеина при множественной миеломе: 1 – ЭФМ; 2 – ЭФМ + ИФ; 3 – ЭФС; 4 – ЭФС + ИФ; 5 – ЭФС + ЭФМ; 6 – ЭФС + ЭФМ + ИФ; 7 – вСЛЦ; 8 – соотношение к/λ; 9 – соотношение к/λ + ЭФС + ИФ; 10 – соотношение к/λ + ЭФС + ЭФМ + ИФ

с ЭФ анализом. Одной из причин, по которой СЛЦ не всегда удавалось обнаружить в суточной моче, является способность молекул СЛЦ (в большей степени κ -СЛЦ), особенно при больших концентрациях, подвергаться полимеризации с образованием высокополимеризованных форм. Полимеры СЛЦ, как известно, проходят со значительно меньшей скоростью через гломерулярный барьер, что затрудняет их определение в моче. Кроме того, при ЭФ исследовании они могут выглядеть в виде «размытой», похожей на поликлональный фон, полосы, детекция которой не позволяет охарактеризовать ее как моноклональную фракцию.

С помощью иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ можно также проводить мониторинг лечения больных моноклональными гаммапатиями. Ввиду большей аналитической чувствительности метода это особенно важно для пациентов с несекретирующей ММ, олигосекретирующей ММ и ММ Бенс-Джонса. Так, у эффективно леченых больных ММ Бенс-Джонса концентрация в СЛЦ после двух-трех курсов химиотерапии существенно уменьшалась (медианы до и после лечения составили 1133 и 35 мг/л, им соответствовали диапазоны 364–2743 и 14–174 мг/л). При этом экскреция белка Бенс-Джонса при скрининге составила 0,19–2,05 г/сутки с последующим снижением до следовых количеств или полного отсутствия. В то же время у больных ММ ИИГ с достигнутой полной или частичной ремиссией после прогрессирования заболевания содержание в СЛЦ в сыворотке крови вновь увеличивалось с 13,4 (8,6–231) до 304,0 (38,2–4257) мг/л, также как и уровни парапротеина в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче. У неэффективно леченых больных все показатели оставались практически на исходном уровне.

Необходимо отметить, что исследование СЛЦ сопряжено с определенными трудностями их детекции. В некоторых случаях при последовательных разведениях сыворотки крови больных наблюдали высокую вариабельность концентраций СЛЦ с диапазоном значений, различающихся между собой в 10–100 раз. Нарушение линейности при выполнении анализа может быть связано с избыточным количеством антигена, в результате чего из-за недостаточного количества антител может быть получен заниженный результат. Как уже указывали ранее, СЛЦ существуют в виде мономеров или димеров, однако могут образовывать и высокополимеризованные формы. Такие формы в реакции иммунопреципитации проявляют себя как мультиантиген, что может приводить к завышению концентрации СЛЦ. Реакция антиген–антитело может также нарушаться в результате точечных мутаций и изменения конформации белковой молекулы СЛЦ, в результате чего антитела не будут взаимодействовать с таким антигеном, и результат исследования СЛЦ может быть занижен [10, 11]. Однако заложенные в программах используемого метода автоматические и ручные разведения, а также серийные исследования образцов позволяют снизить риск получения недостоверных результатов.

Полученные нами данные продемонстрировали высокую специфичность и чувствительность метода определения СЛЦ в сыворотке крови. Использование автоматизированного метода и сыворотки крови в качестве исследуемого материала способствует получению более точных и воспроизводимых результатов.

Определение СЛЦ в сыворотке крови также имеет широкие возможности для применения в клинической практике. Включив определение СЛЦ в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией, можно увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг больных с несекретирующей ММ и исключить необходимость анализа суточной мочи. Короткий период полураспада молекул СЛЦ по сравнению с интактным ИГ способствует проведению мониторинга с максимально быстрой оценкой ответа на лечение, его эффективности и наличия «остаточной болезни».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhnemund A., Liebisch P., Bauchmuller K. et al. "Light-chain escape-multiple myeloma" – an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009. V. 135. № 3. P. 477–484.
2. Serum free light chain analysis / eds. A.R. Bradwell. Birmingham, 2006. 312 p.
3. Dispenzjeri 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*. 2008. V. 23. № 2. P. 215–224.
4. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P., Harvey T.C., Drayson M.T. Serum test for assessment of patient with Bence Jones Myeloma // *Lancet*. 2003. V. 361. № 9356. P. 489–491.
5. Bradwell A.R. Serum free light chain measurement move to center stage // *Clin. Chem.* 2005. V. 51. P. 805–807.
6. Bradwell A.R., Carr-Smith H.D., Mead G.P., Tang L.X., Showell P.J., Drayson M.T., Drew R. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine // *Clin. Chem.* 2001. V. 47. № 4. P. 673–680.
7. Nowrousian M.R., Brandhorst D., Sammet C., Kellert M., Daniels R., Schuett P. et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 24. P. 8706–8714.
8. Клиническая онкогематология / под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
9. Katzmann J.A., Clark R.J., Abpahan R.S., Bryant S., Lymp J.F., Bradwell A.R., Kyle R.A. 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. V. 48. P. 1437–1444.
10. Daval S., Tridon A., Mazeron N., Ristori J.M., Evrard B. Risk of antigen excess in serum free light measurements // *Clin. Chem.* 2007. V. 53. P. 1985–1986.
11. Tate J.R., Mollee P., Dimeski G., Carter A.C., Gill D. Analytical performance of serum free light-chain assay during monitoring of patients with monoclonal light-chain diseases // *Clin. Chem. Acta*. 2007. V. 376. P. 30–36.

Поступила в редакцию 14 ноября 2013 г.

Lyubimova N.V., Danilov A.N., Turko T.A., Votyakova O.M. FREE LIGHT CHAINS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMAPATHIES

Serum κ - and λ -free light chains and its ratio were measured in 126 patients 23–80 years old with monoclonal gammopathies and 60 normal individuals 25–82 years old. The diagnosis were intact immunoglobulin multiple myeloma (IIMM) ($n = 87$), Bence Jones myeloma ($n = 18$), nonsecretory MM ($n = 7$), plasmocytoma ($n = 6$) and monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS) ($n = 8$). The FLCs assay was performed using the Freelite™ assay (The Binding Site Ltd, UK) on a Hitachi 911 automated nephelometer. Three serum preparations containing different levels of κ -FLC and λ -FLC were assayed. The precision of the FLCs assays was good with percentage coefficients of variation less than 10 %. Free light chains immunoassay represents a greater than 100-fold increase in analytical sensitivity compare to electrophoresis methods for the detection of FLC. sFLC levels were found to be high in most

patients with IIMM, Bence Jones myeloma and plasmocytoma. The diagnostic accuracy of FLC assay in serum by immunoturbidimetry method was 90.5 %. Combining sFLC testing with serum protein electrophoresis and immunofixation provides 98.8 % accuracy in the first-line diagnosis of monoclonal gammopa-

thies. Our study demonstrated high specificity, assay and diagnostic sensitivity for immunoturbidimetry method detection of FLC in serum.

Key words: κ -FLC; λ -FLC; blood serum; monoclonal gammopathies.

Любимова Нина Васильевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Lyubimova Nina Vasilyevna, Russian Oncologic Scientific Center named after N.N. Blokhin RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Leading Research Worker of Clinical Bio-chemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Данилов Александр Николаевич, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, соискатель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Danilov Aleksander Nikolayevich, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation, Competitor of Clinical Bio-chemistry and Laboratory Diagnostics Department, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Турко Татьяна Александровна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Turko Tatyana Aleksandrovna, Blokhin Russian Oncologic Scientific Center RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Clinical Laboratorial Diagnostics of Clinical Bio-chemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Вотякова Ольга Михайловна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогематологии, e-mail: kne3108@gmail.com

Votyakova Olga Mikhailovna, Blokhin Russian Oncologic Scientific Center RAMS, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Senior Research Worker of Oncohematology Department, e-mail: kne3108@gmail.com