

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ И НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Д. В. Решетняк¹, С. П. Казаков^{1,2}, С. Б. Путков¹, О. А. Рукавицын^{1,3}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва,

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства» России, г. Москва (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России),

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва (Сеченовский Университет)

Резюме

С целью исследования механизмов иммунной реактивности (ИР) и нарушений костного метаболизма (КМ) у групп пациентов с первично выявленной множественной миеломой (ММ), с ММ после стандартной терапии, с патологией костей иной этиологии и пациентов пожилого возраста без патологии костей, иммунохимическими методами определены маркёры костного метаболизма (МКМ): N-концевой пропептид коллагена 1 типа (P1NP), остеокальцин (фрагмент с аминок-группой, N-MID), и β-аспарагиновая кислота C-телопептидов коллагена I типа (β-crosslaps), маркёры иммунореактивности (МИР): C-реактивный белок, β2-микроглобулин, интерлейкин-6 и гормоны (паратиреоидный гормон, свободный тироксин (Т4св.), общий тестостерон).

Выявлено, что у пациентов с первичной ММ, как правило, происходит значительное изменение уровней МКМ и МИР. Эти изменения при первичной ММ выявлялись значительно чаще и были более выражены, чем у пациентов с ММ, прошедших лечение по стандартной программе, пациентов без неоплазий костной ткани и пациентов без костной патологии. Прослеживается определённая взаимосвязь между интенсивностью ИР и выраженностью нарушений КМ.

Всё это может свидетельствовать, что при ММ поражение костной ткани происходит в результате выраженного преобладания костной резорбции над процессами ремоделирования в условиях развития хронического системного воспалительного процесса со значительными нарушениями метаболизма.

Результатом этих процессов является проявление синдрома костно-минеральных нарушений, предшествующего развитию остеопороза, которое может быть диагностировано с использованием МКМ, становящихся в связи с этим значимыми показателями при диагностике ММ, оценке поражений костной ткани до появления клинико-инструментальных признаков остеопороза. Так же целесообразно рассмотреть возможность использования МКМ для дифференциальной диагностики, прогнозирования исхода заболевания, мониторинга терапии ММ и в качестве индикаторов необходимости включения в стандартную схему терапии ММ препаратов, нормализующих костный метаболизм.

Ключевые слова: множественная миелома, костный метаболизм, P1NP, N-MID, β-crosslaps, иммунная реактивность, ИЛ-6, C-реактивный белок, β2-микроглобулин, гормоны, паратиреоидный гормон, тестостерон, ТТГ, Т4св.

DOI: 10.58953/15621790_2023_14_3-4_7

INVESTIGATION OF THE MECHANISMS OF IMMUNE REACTIVITY AND DISORDERS OF BONE METABOLISM IN MULTIPLE MYELOMA

D. V. Reshetnayk¹, S. P. Kazakov^{1,2}, S. B. Putkov¹, O. A. Rukavitsyn^{1,3}

¹Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko, Ministry of Defense of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia (FSBF FRCC of the FMBA)

³FSAEI HE I. M. Sechenov First MSU MOH Russia (Sechenovskiy University)

Summary

In order to study the mechanisms of immune reactivity (IR) and bone metabolism (BM) disorders in groups of patients with initially diagnosed multiple myeloma (MM), with MM after standard therapy, with bone pathology of other

etiology and elderly patients without bone pathology, markers of bone metabolism (MBM) were determined by immunochemical methods: Type 1 collagen N-terminal propeptide (P1NP), osteocalcin (fragment with amino group, N-MID), and β -aspartic acid of type I collagen C-telopeptides (β -crosslaps), immunoreactivity markers (IRM): C-reactive protein, β 2-microglobulin, interleukin-6 and hormones (parathyroid hormone, free thyroxine (T4c.), total testosterone).

It was revealed that in patients with primary MM, as a rule, there is a significant change in the levels of MBM and IRM. These changes in primary MM were detected much more often and were more pronounced than in patients with MM treated according to the standard program, patients without bone neoplasia and patients without bone pathology. There is a definite relationship between the intensity of IR and the severity of BM disorders.

All this may indicate that in MM, bone tissue damage occurs as a result of a pronounced predominance of bone resorption over remodeling processes in conditions of the development of a chronic systemic inflammatory process with significant metabolic disorders.

The result of these processes is the manifestation of a syndrome of bone and mineral disorders preceding the development of osteoporosis, which can be diagnosed using MBM, which therefore become significant indicators in the diagnosis of MM, assessment of bone tissue lesions before the appearance of clinical and instrumental signs of osteoporosis. It is also advisable to consider the possibility of using MBM for differential diagnosis, predicting the outcome of the disease, monitoring MM therapy and as indicators of the need to include drugs normalizing bone metabolism in the standard MM therapy regimen.

Keywords: multiple myeloma, bone metabolism, P1NP, N-MID, β -crosslaps, immunological reactivity, IL-6, C-reactive protein, β 2-microglobulin, hormones, parathyroid hormone, testosterone, TSH, freeT4

Введение

Множественная миелома (плазмноклеточная миелома, далее — ММ) — злокачественное новообразование, возникающее вследствие многоочаговой пролиферации плазматических клеток с гиперсекрецией патологических моноклональных иммуноглобулинов. Случаи ММ составляют до 1% всех злокачественных новообразований и до 15% всех миелопрролиферативных заболеваний. Заболеваемость ММ в РФ составляет $2,8-6,4^0/_{0000}$ в зависимости от региона, а смертность достигает $1,8-2,3^0/_{0000}$ [1,5], в связи с чем данное заболевание следует признать значимой медико-социальной проблемой.

Диагностика и терапия ММ в значительной степени затруднены, поскольку этиопатогенез многоступенчатой опухолевой трансформации, механизмы поражения различных тканей и особенности иммунной реактивности (ИР), приводящие к генерализации процесса, при этом заболевании до сих пор мало изучены [7,9,14,22]. Диагностические алгоритмы при обследовании пациентов с ММ, прогностики заболевания и мониторинга терапии также до конца не уточнены, хотя существует общее понимание того, что диагностика ММ должна быть комплексной [2,19–21] и включать гематологические, биохимические, иммунохимические и иммунологические методы клинической лабораторной диагностики [7–14].

В качестве одного из аспектов диагностики ранних проявлений ММ можно рассматривать выявление доклинических нарушений метаболизма костной ткани, поскольку наиболее часто при ММ поражается именно костная система [14]. Результатом этой

патологии становится развитие у пациентов с ММ вторичного остеопороза, проявления которого в виде патологических переломов костей часто являются наиболее очевидными клиническими признаками заболевания. Зачастую, появлению клинических признаков остеопороза предшествует развитие синдрома костно-минеральных нарушений (СКМН) — костной патологии с появлением комплекса изменений показателей костного метаболизма, находящихся под контролем иммунной системы и определяемых с помощью, как классических биохимических методов, так и специфических иммунохимических методов лабораторной диагностики [3]. Однако, при всей кажущейся очевидности, механизмы и характер повреждения костной ткани при ММ, и, в ещё большей степени, диагностическая значимость некоторых показателей нарушений костного метаболизма, освещены в настоящее время недостаточно и требуют проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: изучение патогенетических механизмов развивающегося СКМН у пациентов с ММ на разных стадиях заболевания на основе исследования специфических маркёров костного метаболизма (МКМ), а также степени развития и возможного влияния иммунно-воспалительного процесса на диагностику и прогноз течения ММ с оценкой диагностической значимости исследуемых маркёров иммунной реактивности (МИР) и МКМ.

Материалы и методы

Из числа пациентов ГВКГ им.Н.Н. Бурденко МО РФ были сформированы пять групп: четыре группы

составили пациенты с различными заболеваниями, связанными с нарушениями метаболизма костной ткани, пятая — контрольная. В первую группу были включены 32 пациента с первично выявленной ММ, в т.ч. 22 мужчины и 10 женщин в возрасте 24–84 лет, в среднем — 64,1 г. (Группа 1, n=32). Во вторую группу вошли пациенты, прошедшие курс терапии ММ по стандартным протоколам [2,9], в фазе относительной ремиссии: 12 мужчин и 8 женщин в возрасте 47–83 лет, в среднем — 73,8 г. (Группа 2, n=20). В третью группу были отобраны пациенты с первично выявленными поражениями костей, связанными с новообразованиями различной природы и локализации (остеома, остеосаркома, лимфосаркома, неходжскинская лимфома, метастазы в кости): 8 мужчин и 3 женщины в возрасте 21–77 лет, в среднем — 61,7 г. (Группа 3, n=11). Четвёртую группу составили пациенты с определёнными при денситометрии проявлениями первичного остеопороза (снижение плотности костной ткани без выявленных новообразований и иных заболеваний, приводящих ко вторичному остеопорозу): 7 мужчин и 4 женщины 57–79 лет, в среднем — 67,3 г. (Группа 4, n=11). Все пациенты групп 1–4 не имели тяжёлых клинических проявлений остеопороза (спонтанных переломов костей) в анамнезе. В качестве контрольной группы было привлечено 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин) в возрасте 62–75 лет, в среднем — 66,2 г., не имевших признаков остеопороза и выявленных заболеваний, для которых доказано влияние на его развитие.

У пациентов всех групп определяли маркёры костного метаболизма: аминоконцевой пропептид коллагена 1 типа (P1NP) и основной структурный белок костной ткани остеокальцин (фрагмент с аминоконцевой группой, N-MID) — для оценки нормального ремоделирования и фрагменты разрушенного костного матрикса (β -аспарагиновая кислота C-телопептидов коллагена I типа, β -crosslaps) — для оценки резорбции костной ткани. Эти показатели были выбраны как наиболее специфичные, надёжные тесты, не требующие от пациента специальной подготовки [3,14]. Исследования проводили на анализаторе Cobas E411 (Roche, Швейцария-США) методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) с использованием рутениевой метки. Поскольку уровни МКМ могут колебаться в зависимости от пола и возраста пациентов, нами были использованы рекомендованные усреднённые референсные значения (PЗ) для здоровой популяции: P1NP- 0–73,3 нг/мл, N-MID — 15,0–46,0 нг/мл, β — crosslaps — 0–0,6 нг/мл [3].

Для оценки выраженности иммунной реактивности определяли её маркёры. Как наиболее доступный

и наглядный показатель у всех пациентов определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) турбодиметрическим методом (Cobas Integra 400, Roche, Швейцария-США), PЗ — 0–5,0 мг/л. β 2-микроглобулин (β 2-МГ) был выбран не только, как маркёр неспецифической ИР, но и как надёжный МИР именно при ММ. Хотя повышение β 2-МГ не является патогномичным признаком ММ, нарастание его значений характеризует степень выраженности развития ММ и её стадийность, что лежит в основе одного из принципов международной классификации ММ по стадиям и степени тяжести [18] и позволяет оценивать прогноз заболевания. β 2-МГ определяли у пациентов групп 1–3 и контрольной группы с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), (ELISA Orgentecs, ФРГ), PЗ — 0,5–2,0 мг/л. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) исследовали и в качестве МИР, и как часть предполагаемого патогенетического иммунного механизма повреждения костной ткани, поскольку известно его активное участие в стимуляции деятельности остеокластов [3,22]. ИЛ-6 определяли методом ЭХЛА на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария-США), PЗ — 0–7,0 пг/мл.

Для оценки гормонального влияния на метаболизм поражённой костной ткани у пациентов всех групп определяли уровень свободного тироксина (Т4св.), как активатора ремоделирования костной ткани и паратиреоидного гормона (ПТГ), как активатора костной резорбции. У мужчин всех групп также определяли уровень общего тестостерона (Т), как ингибитора резорбтивной активности. В связи с малочисленностью женского контингента в обследуемых группах уровень женских половых гормонов не определяли. Исследования уровня гормонов производили при помощи иммунохимического анализатора Access2 с использованием иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на парамагнитных частицах в качестве твердой фазы (BeckmanCoulter, США-ФРГ).

Полученные результаты исследований обрабатывали с помощью базы данных «Excel» и статистической программы «IBM SPSS Statistics 26.0», дополнительно для получения статистических данных использовали корреляционный анализ по Спирмену с определением коэффициента корреляции (r).

Результаты исследования

Уровень P1NP у пациентов с первично выявленной ММ (группа 1, n=32) составил в среднем 118,6 \pm 42,5 нг/мл с общим разбросом результатов от 17,36 до 994,8 нг/мл. Относительно референсных значений (0–73,3 нг/мл) у пациентов группы уровень P1NP был повышен в 11 (34,4%) случаях.

У пациентов, прошедших курс лечения ММ и находящихся в состоянии ремиссии (группа 2, n=20), уровень P1NP составил в среднем $68,9 \pm 44,7$ нг/мл с общим разбросом результатов от 24,3 до 162,4 нг/мл. Превышение P3 в группе 2 наблюдалось у 4 (20,0%) пациентов. Уровень P1NP в группе 1 был достоверно ($p=0,045$) выше, чем в группе 2.

У пациентов с поражением костей, связанных с новообразованиями, кроме ММ (группа 3, n=11), уровень P1NP составил в среднем $90,2 \pm 39,1$ нг/мл с общим разбросом результатов от 44,1 до 219,5 нг/мл. Превышение P3 в группе 3 наблюдалось у 7 (63,6%) пациентов. Средний уровень P1NP в группе 3 не имел достоверных отличий от групп 1 и 2.

У пациентов с первичным остеопорозом (группа 4, n=11), уровень P1NP составил в среднем $47,3 \pm 27,6$ нг/мл с общим разбросом результатов от 25,4 до 88,1 нг/мл. Превышение P3 в группе 4 наблюдалось у 1 (9,1%) пациента. Уровень P1NP в группе 4 был достоверно ниже, чем в группе 1 ($p=0,048$) и в целом ниже, чем в группе 3, но различия имели лишь тенденцию к достоверности ($p=0,064$). Достоверных отличий значений этого показателя от группы 2 не наблюдалось.

В контрольной группе (n=17), уровень P1NP составил в среднем $22,6 \pm 14,9$ нг/мл с общим разбросом результатов от 12,4 до 70,9 нг/мл. Превышение P3 в контрольной группе не наблюдалось. Уровень P1NP в контрольной группе был достоверно ниже, чем в группе 1 ($p=0,037$) и группе 3 ($p=0,048$), а также в целом ниже, чем в группе 2, но различия имели лишь тенденцию к достоверности ($p=0,061$). Достоверных отличий значений этого показателя от группы 4 не наблюдалось.

Таким образом, у пациентов с первично выявленной ММ были обнаружены достоверно более высокие уровни P1NP относительно P3, пациентов без признаков остеопороза, пациентов с первичным остеопорозом и пациентов с ММ, прошедших лечение по стандартным протоколам. При этом по уровню P1NP пациенты с первичной ММ не имели достоверных отличий от пациентов с поражениями костей при иных новообразованиях.

Уровень N-MID у пациентов группы 1 (n=32) составил в среднем $36,2 \pm 21,4$ нг/мл с общим разбросом результатов от 7,04 до 186,9 нг/мл. Относительно референсных значений (15,0–46,0 нг/мл) N-MID в группы 1 был изменён у 17 пациентов (53,1%): повышен в 8 (25,0%) и снижен в 9 (28,1%) случаях.

У пациентов группы 2 (n=20), уровень N-MID составил в среднем $13,97 \pm 11,4$ нг/мл с общим разбросом результатов от 8,86 до 110,3 нг/мл. Изменения уровня N-MID относительно P3 в группе 2 наблю-

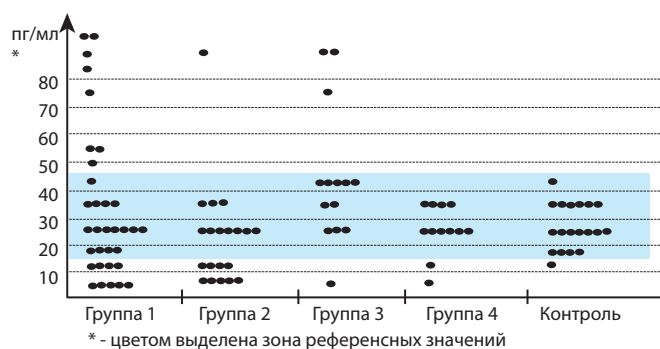
далось в 10 (50%) случаях, в т.ч. превышение P3 у 1 (5,0%) пациента и снижение — у 9 (45,0%). Уровень N-MID в группе 1 был в целом выше, чем в группе 2, но, из-за значительного разброса значений и разнонаправленности изменений различия имели лишь тенденцию достоверности ($p=0,067$).

В группе 3 (n=11), уровень N-MID составил в среднем $42,1 \pm 22,0$ нг/мл с общим разбросом результатов от 11,2 до 90,8 нг/мл. Изменения относительно P3 в группе 3 имели место у 4 (36,4%) пациентов, в т.ч. N-MID был повышен у 3 (27,2%) и снижен у 1 (9,1%) пациента. Уровень N-MID в группе 3 не имел достоверных отличий от групп 1 и 2.

У пациентов группы 4 (n=11), уровень N-MID составил в среднем $21,5 \pm 10,4$ нг/мл с общим разбросом результатов от 5,6 до 44,7 нг/мл. Сниженные относительно P3 уровни наблюдались у 2 (18,2%) пациентов. Достоверных отличий от групп 1–3 выявить не удалось.

В контрольной группе (n=17), значения N-MID составили в среднем $13,9 \pm 12,6$ нг/мл с общим разбросом результатов от 7,6 до 40,2 нг/мл. Сниженный относительно P3 уровень наблюдался у 1 (5,9%) пациента. Уровень N-MID в контрольной группе был в целом ниже, чем в группах 1 и 3, однако различия имели лишь тенденцию достоверности ($p=0,066$ и $p=0,069$ соответственно). В сравнении с группами 2 и 4 достоверных различий данного показателя найдено не было. Результаты измерений N-MID приведены на Рис. 1

Рис. 1.
Распределение значений N-MID у пациентов обследуемых групп



Уровень β -crosslaps у пациентов с первично выявленной ММ (группа 1, n=32) составил в среднем $0,97 \pm 0,65$ нг/мл с общим разбросом результатов от 0,15 до 2,25 нг/мл. Повышение уровня β -crosslaps относительно P3 (0–0,6 нг/мл) наблюдалось у 21 (65,6%) пациента группы 1.

У пациентов, прошедших стандартный курс лечения ММ и находящихся в состоянии ремиссии (группа 2, n=20), уровень β -crosslaps составил в среднем

0,44 ± 0,27 нг/мл с общим разбросом результатов от 0,11 до 0,75 нг/мл. Превышение РЗ в группе 2 наблюдалось у 2 (10,0%) пациентов. Уровень β-crosslaps в группе 2 был достоверно (p=0,041) ниже, чем в группе 1.

У пациентов с поражениями костей, связанными с новообразованиями, кроме ММ (группа 3, n=11), уровень β-crosslaps составил в среднем 0,82 ± 0,47 нг/мл с общим разбросом результатов от 0,26 до 1,68 нг/мл. Превышение РЗ наблюдалось у 5 (45,4%) пациентов. Уровень β-crosslaps в группе 3 был достоверно выше (p=0,049), чем в группе 2. Достоверных отличий значений от таковых в группе 1 не выявлено.

У пациентов с первичным остеопорозом (группа 4, n=11), уровень β-crosslaps составил в среднем 0,58 ± 0,16 нг/мл с общим разбросом результатов от 0,25 до 0,82 нг/мл. Превышение РЗ в группе 4 наблюдалось у 4 (36,4%) пациентов. Уровень P1NP в группе 4 был достоверно ниже, чем в группе 1 (p=0,047) и в целом ниже, чем в группе 3, различия имели лишь тенденцию достоверности (p=0,057). Достоверных отличий от группы 2 не наблюдалось.

В контрольной группе (n=17), уровень β-crosslaps составил в среднем 0,38 ± 0,19 нг/мл с общим разбросом результатов от 0,07 до 0,77 нг/мл. Незначительное превышение РЗ в контрольной группе наблюдалось у 3 (17,6%) пациентов. Уровень β-crosslaps в контрольной группе был достоверно ниже, чем в группе 1 (p=0,042) и группе 3 (p=0,048), а также в целом ниже, чем в группе 4, но различия имели лишь тенденцию достоверности (p=0,076). Достоверных различий показателя с группой 2 не наблюдалось.

Оценивая результаты исследования трёх исследуемых МКМ, можно отметить, что у всех 32 (100%) пациентов с первично выявленной ММ (группа 1) наблюдалось изменение хотя бы одного из показателей, у 11 (34,4%) — двух и у 9 (28,1%) — всех трёх. При этом, повышение уровня N-MID в 7 случаях из 8 (87,5%) сопровождалось повышением уровней, и P1NP, и β-crosslaps, и в 1 (12,5%) — только β-crosslaps. Таким образом, повышение N-MID никогда не было единственным изменением уровня МКМ в этой группе. Напротив, снижение значений N-MID лишь у 2 пациентов из 9 (22,2%) происходило параллельно с изменением двух других маркеров и у 2 других (22,2%) с повышением только β-crosslaps, т.е. в 55,6% случаев

оно было единственным отклонением от РЗ среди трёх исследуемых МКМ. При наличии такой закономерности, в количественном отношении корреляционная связь между N-MID и другими МКМ оказалась слабой (r=0,14 для P1NP, r=0,17 для β-crosslaps). Иные закономерности, в частности, в соотношении P1NP и β-crosslaps, в этой группе не отмечены.

Из числа пациентов, прошедших стандартное лечение ММ (группа 2, n=20), только у одного (5%) отмечалось изменение относительно РЗ всех трёх МКМ, ещё у одного (5%) — двух, и у 11 (55,0%) — только одного из показателей, в т.ч. у 9 пациентов наблюдался сниженный уровень N-MID при укладывающихся в РЗ двух других показателей. То есть, снижение уровня остеокальцина не сопровождалось повышением P1NP и β-crosslaps. Всего же изменения хотя бы одного МКМ имели место у 13 (65%) пациентов группы 2. В группе 3 (n=11) отличающиеся от РЗ уровни МКМ

Таблица 1.

Уровни маркеров костного метаболизма у пациентов обследуемых групп

Группа \ Показатель	P1NP (нг/мл)	N-MID (нг/мл)	β-crosslaps (нг/мл)
Референсные значения	0 - 73,3	15,0 - 46,0	0 - 0,6
Контрольная группа n=17	22,6 ± 14,9 ^{1,3*}	13,9 ± 12,6	0,38 ± 0,19 ^{1,3}
Группа 1 n=32	118,6 ± 42,5 ^{2,4,К}	36,2 ± 21,4	0,97 ± 0,65 ^{2,4,К}
Группа 2 n=20	68,9 ± 44,7 ¹	14,0 ± 11,4	0,44 ± 0,27 ^{1,3}
Группа 3 n=11	90,2 ± 39,1 ^К	42,1 ± 22,0	0,82 ± 0,47 ^{2,К}
Группа 4 n=11	47,3 ± 27,6 ¹	21,5 ± 10,4	0,58 ± 0,16 ²

* 1-4,К – статистически достоверные отличия от соответствующей группы и контрольной группы (p<0,05)

обнаружены у 10 (90,9%) пациентов. Изменения всех трёх показателей наблюдалась у 2 пациентов (18,2%), ещё у 2 (18,2%) — двух показателей и у 6 (45,5%) — одного. Закономерностей в соотношении уровней: P1NP, N-MID и β-crosslaps в этой группе не отмечено.

В группе 4 (n=11) изменения уровней МКМ относительно РЗ имели место у 5 пациентов (45,4%), в т.ч. у 2 (18,2%) — двух показателей, в обоих случаях — с пониженным уровнем N-MID. Иных закономерностей не выявлено.

В контрольной группе (n=17) незначительные отклонения от РЗ одного из показателей выявлены у 4 (23,5%) пациентов. Закономерностей в соотношении уровней МКМ не выявлено.

Таким образом, при исследовании изменений уровней МКМ у пациентов с первично выявленной ММ (группа 1) по сравнению с пациентами, прошедшими стандартное лечение ММ (группа 2), пациентами с первичным остеопорозом (группа 4) и контрольной группы пожилых людей без клинических проявлений остеопороза выявлены значительные отличия в частоте обнаружения патологических результатов по всем трём МКМ и достоверное повышение уровней P1NP и β -crosslaps (кроме P1NP в группе 4). Отличий в характере и степени изменений МКМ между костной патологией, связанной с развитием ММ и другими поражающими костную ткань новообразованиями не выявлено. Результаты исследований МКМ приведены в таблицах 1 и 3.

При наличии «качественных» закономерностей в изменении МКМ относительно друг друга, в количественном отношении степень корреляции определялась как невысокая, для всех пар сравнения $r \leq 0,27$; максимально в паре N-MID- β -crosslaps: 0,27 – для общей совокупности всех обследованных.

Определение маркёров иммунной реактивности (МИР) проведено во всех группах пациентов (Табл. 2). Уровень С-реактивного белка (СРБ) в группе 1 ($n=29$) составил $32,51 \pm 22,81$ мг/л с общим разбросом результатов от 0,18 до 92,66 мг/л. Относительно РЗ (0–5 мг/л) в группе 1 СРБ был повышен у 21 (72,4%) пациента. Повышение уровня СРБ всегда сопровождалось изменением хотя бы одного МКМ, однако корреляционные связи между значениями СРБ и МКМ выявлены слабые (с каждым из МКМ $r \leq 0,22$).

В группе 2 ($n=15$) значения СРБ определены в пределах $12,80 \pm 8,62$ мг/л с общим разбросом результатов от 0,44 до 32,11 мг/л. В сравнении с группой 1 уровень СРБ был в целом ниже, однако из-за значительного разброса результатов при относительно небольшом числе исследований различия имели лишь тенденцию достоверности ($p=0,063$). В группе 2 уровень СРБ, несмотря на терапию, оставался повышенным у 9 (60%) пациентов. Во всех случаях он ассоциировался с изменениями хотя бы одного МКМ, равно как и наоборот, патологическое изменение любого из МКМ наблюдалось в совокупности с остающимся повышенным уровнем СРБ, однако корреляционные связи между значениями СРБ и МКМ, а также характером изменения уровня N-MID определялись как слабые ($r \leq 0,2$).

У пациентов группы 3 ($n=11$), очевидно, вследствие её разнородности, разброс определяемых значений СРБ был максимально большим: от 0,27 до 213,6 мг/л, в среднем $39,52 \pm 34,24$ мг/л. Статистически достоверных отличий от групп 1 и 2 по этой причине вы-

явить не удалось. Повышение уровня СРБ отмечено у 6 (54,5%) пациентов, но при этом лишь очень значительные, в 10–40 раз превышающие РЗ значения СРБ сопровождались патологическими изменениями 1–2 МКМ (в разных сочетаниях). В то же время, имевшиеся в группе 3 изменения МКМ в 4 случаях (36,4%) не сопровождались повышением уровня СРБ.

В группе 4 ($n=11$) значения СРБ определены в пределах $7,33 \pm 5,25$ мг/л с общим разбросом результатов от 0,56 до 23,18 мг/л. Достоверных отличий концентрации СРБ от групп 1–3 не выявлено. Повышенный уровень СРБ определялся у 4 пациентов (36,4%). Закономерных отличий в изменениях уровней СРБ и МКМ выявлено не было.

В контрольной группе ($n=17$) уровень СРБ составил $2,22 \pm 0,96$ мг/л с общим разбросом результатов от 0,17 до 10,21 мг/л. Уровень СРБ был достоверно ниже, чем в группе 1 ($p=0,046$) и в целом ниже, чем в группе 3 ($p=0,054$), достоверных отличий в группах 2 и 4 выявлено не было. Повышенный уровень СРБ был отмечен у 4 (23,5%) пациентов и имел слабые корреляционные связи с уровнями МКМ (для всех пар сравнения $r \leq 0,11$).

Уровень $\beta 2$ -МГ у пациентов с первично выявленной ММ (группа 1, $n=28$) составил $9,66 \pm 6,18$ мг/л с общим разбросом результатов от 2,74 до 13,78 мг/л. У всех 28 пациентов (100%) он превысил РЗ (0,5–2,0 мг/л). Можно отметить, что значения $\beta 2$ -МГ $< 10,0$ мг/л, выявленные у 9 пациентов (32,1%), сочетались с изменением лишь одного из МКМ, в 7 случаях из них (77,8%) – снижением N-MID, в то время, как увеличение $\beta 2$ -МГ $\geq 10,0$ мг/л, наблюдавшееся у 19 (67,9%) пациентов, в 18 случаях (94,7%) сопровождалось патологическими изменениями двух (10 случаев в разных сочетаниях, 52,6%) или всех трёх МКМ (8 случаев, 42,1%), в том числе в 7 случаях (36,8%) отмечалось повышение уровня N-MID. При наличии возможной взаимосвязи между высокими значениями $\beta 2$ -МГ $\geq 10,0$ мг/л и степенью изменений МКМ, значения корреляционной связи были определены с результатами N-MID ($r=0,47$) и β -crosslaps ($r=0,33$) и слабые с P1NP ($r=0,17$).

Несколько иная ситуация наблюдалась у пациентов с ММ, прошедших лечение (группа 2, $n=12$). Уровень $\beta 2$ -МГ в этой группе составил $7,23 \pm 3,58$ мг/л с общим разбросом результатов от 0,75 до 11,80 мг/л. Достоверных отличий показателя от группы 1 не выявлено. У 10 (83,3%) пациентов уровень $\beta 2$ -МГ был повышен относительно РЗ, в т.ч. составил у 6 (50,0%) $\geq 10,0$ мг/л, но лишь в двух (20,0%) случаях сопровождался изменениями уровней одновременно двух и трёх МКМ. У обоих пациентов с уров-

нем $\beta 2$ -МГ < 2,0 мг/л изменений МКМ не отмечено, у 3 из 4 (75,0%) пациентов с $\beta 2$ -МГ < 10,0 мг/л отмечено изменение только одного МКМ, а именно снижение N-MID, и у 4 из 6 (66,7%) пациентов с $\beta 2$ -МГ \geq 10,0 мг/л – изменения также только одного МКМ.

В группе 3 уровень $\beta 2$ -МГ определён лишь у 8 пациентов, в среднем он составил $9,22 \pm 4,11$ мг/л с общим разбросом результатов от 1,70 до 12,70 мг/л. У 7 (87,5%) пациентов уровень $\beta 2$ -МГ превышал РЗ, в т.ч. у 5 (62,5%) был \geq 10,0 мг/л. Повышенный уровень $\beta 2$ -МГ во всех случаях сопровождался изменением хотя бы одного МКМ (N-MID или β -crosslaps). Изменение P1NP наблюдалось лишь у 2 (25,0%) пациентов с уровнем $\beta 2$ -МГ \geq 11,8 мг/л. В связи с малочисленностью данной группы статистически достоверных отличий выявлено не было.

В группе 4 определения концентрации $\beta 2$ -МГ не проводили. В контрольной группе (n=10) $\beta 2$ -МГ оставался в пределах РЗ, составляя $0,36 \pm 0,31$ мг/л с разбросом 0,06–1,57 мг/л. Контрольная группа по уровню $\beta 2$ -МГ достоверно отличалась от групп 1–3 (p=0,004, p=0,018 и p=0,022, соответственно). У одного из обследованных (10%) с максимальным в группе уровнем $\beta 2$ -МГ – 1,57 мг/л имелось незначительное увеличение уровня β -crosslaps, однако, в целом в группе корреляционная связь крайне слабая (r=0,07).

Уровень ИЛ-6 у пациентов группы 1 (n=28) составил $53,27 \pm 36,41$ пг/мл с общим разбросом результатов от 1,5 до 315,6 пг/мл. У 17 (60,7%) пациентов концентрация ИЛ-6 превышала РЗ (0–7,0 пг/мл). Пациенты с уровнем ИЛ-6, не превышавшим РЗ, имели параллельно изменение лишь одного из МКМ, чаще β -crosslaps, с превышающим РЗ – изменение 1–3 МКМ, однако, в целом достоверных закономерностей в отношении уровня ИЛ-6 и изменения МКМ не выявлено.

В группе 2 (n=9) уровень ИЛ-6 составил $19,74 \pm 11,52$ пг/мл с общим разбросом результатов от 1,5 до 26,2 пг/мл. Превышение РЗ отмечено у 5 (55,6%) пациентов. Из-за относительной малочисленности группы 2 достоверных отличий от группы 1 и закономерностей в отношении уровней ИЛ-6 и МКМ не выявлено.

Уровень ИЛ-6 в группе 3 (n=7) составил $16,62 \pm 10,84$ пг/мл с общим разбросом результатов от 2,7 до 28,3 пг/мл. Превышение РЗ отмечено у 4 (57,1%) пациентов. Из-за относительной малочисленности группы 3 достоверных отличий от групп 1 и 2 и закономерностей в отношении уровней ИЛ-6 и МКМ также не выявлено.

В группе 4 (n=8) уровень ИЛ-6 составлял

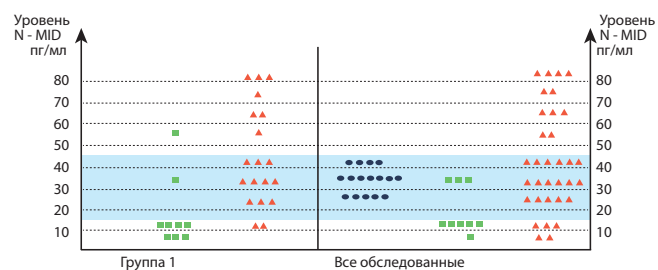
$5,62 \pm 4,48$ пг/мл и характеризовался широким разбросом значений от 0,1 до 24,7 пг/мл, превышение РЗ (0–7,0 пг/мл) отмечено у 2 (25,0%) пациентов, у одного – в 3,5 раза. Достоверные отличия показателя (p=0,033) имелись только с группой 1, с группами 2 и 3 их выявить не удалось (p=0,064 и p=0,071, соответственно).

В контрольной группе (n=17) уровень ИЛ-6 составил $2,42 \pm 1,87$ пг/мл с разбросом от 0,1 до 12,3 пг/мл. РЗ незначительно были превышены у 2 пациентов (11,8%). Значения показателя в контрольной группе отличалась достоверно от групп 1–3 (p=0,011, p=0,026 и p=0,034, соответственно). Значимой корреляционной зависимости между уровнями ИЛ-6 и МКМ в группе 4 и контрольной не выявлено.

Оценивая результаты трёх исследованных МИР, можно отметить, что у пациентов с первично выявленной ММ (группа 1, все три маркера: n=27) уровень, превышающий РЗ хотя бы по одному маркеру, наблюдался в 100% случаев, в т.ч. только по одному маркеру (всегда – $\beta 2$ -МГ) у 7 (25,9%), по двум ($\beta 2$ -МГ и СРБ) – у 3 (11,1%) и по всем трём – у 17 (63,0%) пациентов. При этом в группе 1 все пациенты имели отклонения, как уровня МИР, так и уровня МКМ, хотя закономерности в количественном соотношении патологических уровней МИР и изменения МКМ отмечены только в отношении N-MID для группы 1 (r=0,47), для иных пар сравнения, включая пару результатов $\beta 2$ -МГ и N-MID для всей совокупности обследованных, r \leq 0,27. Сопоставление результатов определения $\beta 2$ -МГ и N-MID приведено на Рис. 2.

Рис. 2.

Сопоставление уровней $\beta 2$ -МГ и N-MID в группе 1 и для всех обследованных.



Примечание: кругами обозначены пациенты с $\beta 2$ -МГ \leq 2,0 нг/мл, квадратами – $>2 < 10$ нг/л, треугольниками ≥ 10 нг/л, цветом выделена зона РЗ

У пациентов с ММ, прошедших лечение (группа 2, $\beta 2$ -МГ и СРБ: n=12, все три маркера: n=9), повышение хотя бы одного МИР сохранялось в 8 (88,9%) случаях, в т.ч. уровень всех трёх МИР был повышен в 4 случаях (44,4%), двух – в 3 (33,3%) и одного ($\beta 2$ -МГ)

Таблица 2.

Уровни маркёров иммунной реактивности у пациентов обследуемых групп

Показатель / Группа	СРБ (мг/л)		β2-МГ (мг/л)		ИЛ-6 (пг/мл)	
	n	Значение	n	Значение	n	Значение
Референсные значения	0 – 5,0		0,5 – 2,0		0 – 7,0	
Контрольная группа	n=17	2,2 ± 0,96 ^{1*}	n=10	0,36 ± 0,31 ^{1,2,3}	n=17	2,42 ± 1,87 ^{1,2,3}
Группа 1	n=29	32,5 ± 22,8 ^к	n=28	9,66 ± 6,18 ^к	n=28	53,27 ± 36,41 ^{4,к}
Группа 2	n=15	12,8 ± 8,6	n=12	7,23 ± 3,58 ^к	n=9	19,74 ± 11,52 ^к
Группа 3	n=11	39,5 ± 34,2	n=8	9,22 ± 4,11 ^к	n=7	16,62 ± 10,84 ^к
Группа 4	n=11	7,3 ± 5,3	--	--	n=8	5,62 ± 4,48 ¹

* ^{1-4,к} – статистически достоверные отличия от соответствующей группы и контрольной группы (p<0,05)

в одном (11,1%) случае. При этом повышенный уровень всех трёх МИР наблюдался параллельно с изменением хотя бы одного МКМ (100% и 44,4% – от общего числа), в т.ч. всех трёх МКМ у двух пациентов (50% и 22,2%). Изменение уровней 1–2 МИР и значения, соответствующие РЗ, могли сочетаться с отсутствием патологических значений МКМ (3 случая, 60,0% и 33,3% от общего числа).

Хотя для каждой из групп корреляция между уровнями различных МИР была низкой (во всех парах сравнения r≤0,27), для всей совокупности исследуемых средний уровень корреляционной зависимости был найдена между концентрациями β2-МГ и СРБ (r=0,49). Результаты исследований МИР приведены в Таблицах 2 и 3.

Для оценки возможного гормонального влияния на костный метаболизм во всех группах методом ИХЛА определяли концентрацию ПТГ, Т4св.

Таблица 3.

Выявление патологических значений маркёров костного метаболизма и иммунной реактивности у пациентов обследуемых групп

Характер Изменения уровня маркёров	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Группа К	
	n	Число случаев	n	Число случаев	n	Число случаев	n	Число случаев	n	Число случаев
P1NP (>73,3 нг/мл)	32	11 (34,4%)	20	4 (20,0%)	11	7 (63,6%)	11	1 (9,1%)	17	0
N-MID (>46,0 нг/мл)	32	8 (25,0%)	20	1 (5,0%)	11	3 (27,2%)	11	0	17	0
N-MID (<15,0 нг/мл)	32	9 (28,1%)	20	9 (45,0%)	11	1 (9,1%)	11	2 (18,2%)	17	1 (5,9%)
β-crosslaps (>0,6 нг/мл)	32	21 (65,6%)	20	2 (10,0%)	11	5 (45,4%)	11	4 (36,4%)	17	3 (17,6%)
СРБ (>5,0 мг/л)	29	21 (72,4%)	15	9 (60%)	11	6 (54,5%)	11	4 (36,4%)	17	4 (23,5%)
β2-МГ (>2,0 мг/л)	28	28 (100%)	12	10 (83,3%)	8	7 (87,5%)	-	-	10	0
ИЛ-6 (>7,0 мг/л)	28	17 (60,7%)	9	5 (55,6%)	7	4 (57,1%)	8	2 (25,0%)	17	2 (11,8%)

и тестостерона (Т). Уровень ПТГ в группе 1 (n=21) составил 55,88 ± 30,18 пг/мл с общим разбросом значений от 16,2 до 233,6 пг/мл. Относительно РЗ (12,0–65,0 пг/мл) он был повышен у 8 (36,4%) пациентов. В группе 2 (n=11) уровень ПТГ составил 63,1 ± 33,05 пг/мл с общим разбросом результатов от 26,6 до 137,9 пг/мл. Превышение РЗ наблюдалось у 6 (54,5%) пациентов. В группе 3 (n=10) уровень ПТГ составил

в среднем 54,1 ± 28,14 пг/мл с общим разбросом результатов от 18,6 до 144,2 пг/мл. Превышение РЗ наблюдалось у 6 (60,0%). В группе 4 (n=11) средний уровень ПТГ – 60,26 ± 33,57 пг/мл с общим разбросом результатов от 31,9 до 199,5 пг/мл. Превышение РЗ наблюдалось у 8 (72,7%). В контрольной группе (n=11) разброс значений был наименьшим: от 14,2 до 99,6 пг/мл и в среднем составил 36,8 ± 19,45 пг/мл. Превышение РЗ наблюдалось у 4 (36,4%) пациентов.

Ни в одной из групп достоверных корреляционных связей между значениями ПТГ и изменениями МКМ и МИР выявлено не было (для всех пар сравнения r≤0,1).

Уровень свободного тироксина (Т4св.) в группе 1 (n=21) составил 13,02 ± 5,19 пмоль/л с общим разбросом результатов от 5,4 до 24,4 пмоль/л. У 5 (23,8%) пациентов он выходил за рамки РЗ (9,1–16,0 пмоль/л), у 3 (14,3%) был повышен и у 2 (9,5) – снижен. У всех

пациентов, имевших отклонения по уровню Т4св., выявлены патологические значения одного-двух МКМ и двух МИР (β 2-МГ и СРБ), также не было выявлено корреляционных связей (для всех пар сравнения $r \leq 0,12$). В группе 2 ($n=16$) средний уровень Т4св. составил $11,97 \pm 4,65$ пмоль/л с общим разбросом результатов от 6,0 до 22,7 пмоль/л. Отклонения от РЗ имели место у 4 (25,0%) пациентов. Достоверных отличий уровня Т4св. с группой 1 не выявлено. В остальных группах: группе 3 ($n=10$), группе 4 ($n=11$) и контрольной ($n=20$) также не выявлено никаких достоверных отличий от групп 1 и 2 по уровням Т4св. Ни в одной из групп не выявлена сколько-либо значимая корреляция между уровнями Т4св., МКМ и МИР (для всех пар сравнения $r \leq 0,1$).

У мужчин во всех группах определяли концентрацию общего тестостерона (Т). В группе 1 ($n=14$) его уровень составил $1,63 \pm 1,07$ нг/мл с общим разбросом результатов от 0,23 до 6,3 пмоль/л. У 7 (50,0%) пациентов он был снижен относительно РЗ ($1,75-7,8$ нг/мл). В группе 2 ($n=7$) средние значения Т составили $1,81 \pm 0,97$ нг/мл с общим разбросом результатов от 0,41 до 7,1 пмоль/л и медианой 1,77 нг/мл. Достоверных отличий от группы 1 не наблюдалось. У 4 (57,1%) пациентов Т был снижен относительно РЗ. В остальных группах: группе 3 ($n=6$), группе 4 ($n=5$) и контрольной ($n=10$) также не выявлено достоверных отличий уровней Т от групп 1 и 2. Ни в одной из групп не выявлено корреляционных связей между уровнями Т и показателями МКМ и МИР (для всех пар сравнения $r \leq 0,1$).

Обсуждение результатов

Полученные результаты в целом могут свидетельствовать о выраженных нарушениях костного метаболизма при первичной ММ, фиксируемых с помощью МКМ, что в целом согласуется с данными литературы [3,6,9,13,14,22].

Так, у пациентов с первично выявленной ММ были выявлены достоверно более высокие уровни P1NP относительно РЗ для популяции, пациентов без ММ и иных новообразований костей и пациентов с ММ, прошедших лечение по стандартным протоколам. Можно предполагать, что избыточный уровень P1NP в крови у пациентов с первично выявленной ММ связан с недостаточностью процесса костного ремоделирования («невостробованностью» пропептидов коллагена) в ответ на поражение костной ткани.

Уровень остеокальцина (N-MID) у большинства пациентов (53,1%) с первично выявленной ММ изменялся разнонаправлено, как в сторону превышения РЗ до 3–4 раз (25,0% всех пациентов), так и опускаясь

ниже РЗ до 2 раз (28,1%). Из-за разнонаправленности изменений, большой амплитуды значений и относительно небольшой численности групп статистически достоверных отличий с другими исследуемыми группами выявить не удалось. Однако можно утверждать, что у пациентов с ММ, не проходивших лечения, патологически низкие или высокие уровни N-MID наблюдаются значительно чаще, чем у пациентов с первичным остеопорозом и в контрольной группе. Можно предполагать, что поражение костной ткани при ММ происходит с нарушениями функций ремоделирования и формирования кости и может также сопровождаться нарушениями синтеза остеокальцина, в результате чего в крови пациента может наблюдаться как его повышенное количество, «невостробованное» деформирующейся костной тканью, так и пониженное. При этом можно высказать предположение, что повышение уровня N-MID относительно РЗ является характерной особенностью пациентов с поражением костей вследствие первично выявленных новообразований (в основном — группа 1), поскольку у пациентов с ММ, получивших стандартное лечение, пациентов с первичным остеопорозом и в контрольной группе превышение РЗ практически не наблюдалось. Однако утверждать, что повышение уровней N-MID присуще только ММ, нельзя, поскольку при других новообразованиях такие нарушения обмена остеокальцина также наблюдалась, что говорит о многофакторных механизмах контроля ремоделирования костной ткани. Мы предполагаем, что значительное влияние на уровень в крови N-MID оказывала дисфункция почек, которая часто сопровождает ММ, особенно при прогрессировании заболевания.

Также у пациентов с первично выявленной ММ определены достоверно более высокие уровни β -crosslaps относительно РЗ, контрольной группы, пациентов без ММ и иных новообразований костей и пациентов с ММ, прошедших стандартное лечение. При этом, по уровню β -crosslaps пациенты с первичной ММ не имели достоверных отличий от пациентов с поражениями костей при иных новообразованиях. Это свидетельствует, что костная резорбция при нелеченной ММ может быть значительно активизирована и начинает доминировать над процессами ремоделирования, вызывая поражение костной ткани, сопровождающееся выделением в кровь разрушенных частиц костного матрикса.

Оценивая результаты всех трёх исследуемых МКМ, можно отметить, что при первичной ММ часто (62,5%) наблюдалось параллельное, хотя и разнонаправленное (по N-MID) изменение различных МКМ, в т.ч. в 28,1% случаев изменены значения всех трёх пока-

зателей. Особенно это касалось соотношения уровней N-MID с двумя другими МКМ, хотя в большей степени — «пороговых» значений, превышающих РЗ.

Увеличение уровня β -crosslaps при ММ (65,6%) наблюдалось в 2 раза чаще, чем P1NP (34,4%) и сопровождалось разнонаправленными изменениями N-MID, что можно рассматривать, как некий феномен, объяснение которого требует более детального изучения механизмов действия патогенетических факторов ММ на костный метаболизм и синтез N-MID.

В целом, анализ и сравнение этих данных, включая общий характер изменений МКМ, позволяют предполагать, что развитие ММ воздействует на различные аспекты костного метаболизма и влечёт за собой поражение костей в результате выраженного преобладания процессов разрушения костной ткани (резорбции) над её ремоделированием, в чём, вероятно, проявляется особенность данного заболевания по отношению к поражениям костей при первичном остеопорозе (сенильном, идиопатическом и др.).

Поскольку заметные изменения МКМ выявлены в отсутствие значительных клинических проявлений остеопороза, можно утверждать, что предиктором патологического процесса в костной ткани при ММ является возникновение СКМН. Таким образом, значительные изменения уровней МКМ, определяемые при помощи лабораторных исследований, позволяют выявлять костную патологию при ММ ещё до проявления выраженных клинических, денситометрических и радиологических признаков остеопороза.

При этом следует отметить, что хотя правильно подобранная терапия ММ по стандартным схемам, не включающим средства, направленные непосредственно на профилактику СКМН [2,7,9,19–21], может быть эффективной и в отношении СКМН, приводя к относительной нормализации МКМ, полностью восстановить нормальный метаболизм костной ткани удаётся далеко не всегда. У 65% пациентов, прошедших лечение ММ по стандартной схеме, сохранялись признаки СКМН (в т.ч. у 50% по уровню N-MID). Соответственно, терапия, направленная непосредственно на купирование СКМН и нормализацию костного метаболизма, после консультации с гематологами должна включаться в стандартные схемы терапии ММ.

Анализ исследований МИР показывает, что уровень СРБ у пациентов с первично выявленной ММ, часто был повышен (72,4%), и, в случаях его повышения, у 100% пациентов сочетался с патологическими изменениями МКМ. Уровень СРБ был достоверно выше, чем в контрольной группе, доля результатов определения СРБ, превышающих РЗ, в целом была выше и имела место чаще, чем у пациентов с ММ, прошед-

ших терапию (группы 2) и у пациентов с первичным остеопорозом (группа 4), что говорит о частом развитии ИР и его влиянии на механизмы костных нарушений при ММ. Однако, однозначной зависимости между интенсивностью неспецифической ИР, относительно верно оцениваемой по уровню СРБ, и степенью выраженности СНМК с изменениями уровней МКМ обнаружить не удалось.

Как и предполагалось [3,6,8,14,15], нарастание уровня β 2-МГ, являющегося характерным признаком развития ММ, сопровождалось также появлением и нарастанием изменений уровней МКМ, что хорошо прослеживается в «качественном» отношении, особенно для пациентов с β 2-МГ $\geq 10,0$ мг/л, у которых в 94,7% случаев имелись патологические изменения сразу двух или всех трёх МКМ. В количественном отношении корреляционная связь не столь очевидна, но также прослеживается, во всяком случае в группе 1 для N-MID ($r=0,47$) и в меньшей степени для β -crosslaps ($r=0,33$). Таким образом, можно предполагать, что у пациентов с ММ и иными затрагивающими костную ткань новообразованиями, не прошедших лечение, повышенный уровень β 2-МГ может, пусть и косвенно, отражать характер и степень поражения костной ткани, определяемый измерением уровней МКМ (Рис. 2.). Однако, у пациентов с ММ, получающих терапию, уровень β 2-МГ, сохраняющийся высоким из-за остаточной высокой активности общей ИР и указывающий на возможный неблагоприятный прогноз течения ММ, в целом не отображает её прямую связь со степенью развития нарушений костного метаболизма.

Уровень ИЛ-6 при первичной ММ превышал РЗ и был достоверно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о развитии ИР, однако, степень его влияния именно при ММ оценить трудно, поскольку достоверного отличия от иных групп пациентов с патологиями костной ткани не найдено. Впрочем, повышенный уровень ИЛ-6 при всех патологических изменениях МКМ был ожидаемым по литературным данным [3,18].

Оценивая результаты всех трёх исследуемых МИР, можно отметить, что у пациентов с первично выявленной ММ повышение всех трёх МИР происходило параллельно в 63,0% случаев и в 74,1% менялись хотя бы два МИР (β 2-МГ и СРБ). При этом повышение уровней МИР всегда происходило параллельно или влекло за собой патологические изменения хотя бы одного МКМ, что указывает на развитие системной ИР как составляющей патологического процесса при ММ. Также можно предполагать, что развивающийся системный воспалительный процесс, сопутствующий на-

рушениям общего и костного метаболизма, при данной патологии непосредственно вовлечён в патогенез костных повреждений.

Нами также предпринимались попытки оценить влияние гормональной активности на метаболизм костной ткани при ММ. Роль паратгормона (ПТГ) и свободного тироксина (Т₄св.) в регуляции костного метаболизма и их использование при диагностике патологии костей у исследователей не вызывает сомнения [4,7,8]. Также определяли концентрацию общего тестостерона (Т), поскольку половые гормоны (эстрогены у женщин и тестостерон у мужчин) могут оказывать влияние на стабилизацию остеогенеза в качестве защитного механизма, тормозящего активность остеокластов и процесса костной резорбции [4,16].

В проведённом исследовании ни в одной из групп не было выявлено достоверных отличий уровня ПТГ. Значительное число отклонений от РЗ в группах не должно в данном случае рассматриваться как некий феномен, поскольку все группы были сформированы из пациентов, имеющих в анамнезе различные, пусть и не относящиеся напрямую к патологии костной ткани заболевания. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что активность ПТГ не может расцениваться как фактор, оказывающий существенное влияние на характер и степень выраженности костных нарушений при ММ.

Аналогичное предположение можно высказать и в отношении Т₄св., поскольку никаких достоверных свидетельств влияния его активности на развитие костных поражений при ММ выявить не удалось.

При определении концентрации тестостерона отмечено, что у значительной части пациентов (50,0%, 40,0% и 40,0% — в группах 3,4 и контрольной, соответственно) наблюдалось снижение Т относительно РЗ. Однако, это не позволяет сделать никаких выводов, поскольку РЗ для конкретной возрастной группы (65 ± 3 года) в настоящее время не определены. Отсутствие же сколько-либо достоверных отличий в группах не позволяет предположить значительного влияния сниженного уровня Т на развитие костных нарушений при ММ. Полученные нами результаты исследования гормонов в целом соответствуют имеющимся данным литературы [4,6].

В целом, оценивая полученные данные, следует признать, что их, очевидно, недостаточно для достоверной оценки характера и степени вовлечённости системной иммунной реактивности в формирование патологии костной ткани при ММ, — вопрос требует дальнейшего изучения. Однако, несмотря на то, что нам не удалось оценить все аспекты нарушений костного метаболизма при ММ, на основании уже полу-

ченных данных можно сделать следующие выводы.

Выводы

1. Поражение костной ткани при ММ является следствием выраженного преобладания резорбции над процессами ремоделирования и формирования костей в условиях развития хронического системного воспалительного процесса со значительными нарушениями метаболизма.

2. Результатом этих процессов является проявление синдрома костно-минеральных нарушений, предшествующего развитию остеопороза, которое может быть диагностировано методами лабораторной диагностики с использованием МКМ.

3. Такие составляющие патологического процесса, как усиленная иммунная реактивность и вызываемые хроническим воспалительными реакциями нарушения метаболизма при ММ оказывают значительно большее влияние на развитие костной патологии, чем возможные изменения гормональной активности.

4. Терапия ММ по стандартным схемам не всегда способна полностью купировать СКМН, что выражается в лишь частичной нормализации МКМ. В связи с этим, при выявлении патологических изменений МКМ стандартные схемы терапии ММ могут быть дополнены средствами, направленными непосредственно на нормализацию метаболизма костной ткани ещё до появления клинико-радиологических признаков остеопороза, базирующихся на национальных и зарубежных рекомендациях.

5. В связи с этим, определяемые МКМ могут являться значимыми показателями при:

- диагностике ММ;
- оценке степени вызываемых ММ поражений костной ткани ещё до клинических проявлений остеопороза;
- дифференциальной диагностике ММ с первичными видами остеопороза (сенильным, ювенальным, идиопатическим и др.);
- прогнозировании исхода заболевания;
- мониторинге эффективности терапии ММ.

Список литературы

1. Бутуханова И.С., Жалсанова Э.В., Алексеева А.Н., Очирова О.Е. Анализ заболеваемости множественной миеломой в республике Бурятия // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 4. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24818>
2. *Гематология. Национальное руководство*/ Под ред. Рукавицына О.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — С. 550–580.

3. Гизатуллин Ш.Х., Казаков С.П., Курносенко В.Ю. Синдром костно-минеральных нарушений – начальные проявления остеопороза у больных нейрохирургического профиля (патогенез и иммунопатогенез, клиническая лабораторная диагностика, алгоритм лечения, хирургическая тактика) / Москва: Издательство «Эко-Пресс», 2019. – 93 с.
4. Ершова О.Б., Сеницына О.С., Белова К.Ю. и др. Влияние гормонального статуса на развитие остеопороза и переломов костей у мужчин // Медицинский Совет. – 2013. – № 3 – С. 72–75.
5. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – 252 с.
6. Искоров И.А., Романов Г.Н. Особенности костного метаболизма при множественной миеломе у пациентов с различными видами химиотерапии // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 4. – С. 96–100.
7. Казаков С.П. Международные клинические рекомендации и алгоритмы диагностики миеломной болезни // Общероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Консолидация лабораторной медицины и клинической практики: диагностические инновации, лабораторная индустрия» 14–16 сентября 2016 г. – URL: https://www.youtube.com/watch?v=1G_РухК6_78
8. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Клеина И.В., Рукавицын О.А. Использование цитогенетических исследований в диагностике и терапии множественной миеломы // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2023. – № 1. – С. 18–23. – DOI 10.34883/PI.2023.9.1.005.
9. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения РФ 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/144_1
10. Моруга Р.А., Родкина Г.Н., Путков С.Б., Казаков С.П. Опыт фенотипирования клеток костного мозга у больных с множественной миеломой // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 232.
11. Моруга Р.А., Казаков С.П. Взаимосвязь фенотипических и цитогенетических особенностей клеток костного мозга у больных с множественной миеломой // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, № 3–2. – С. 145.
12. Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П. и др. Роль парапротеинов в поражении почек у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями // Онкогематология. – 2019. – № 3. – С. 60–68. – DOI 10.17650/1818-8346-2019-14-3-60-68.
13. Писаревская О.Н., Котельникова А.Н., Казаков С.П. и др. Нефропатия при лимфопролиферативных заболеваниях, сопровождающихся секрецией парапротеинов // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – № 1. – С. 78–90. – DOI 10.34883/PI.2020.6.1.008.
14. Поп В.П., Рукавицын О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания / 3-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 224 с.
15. Решетняк Д.В., Родкина Г.Н., Путков С.Б. и др. Исследования костных маркеров при множественной миеломе // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины: Сборник тезисов, Москва, 19–21 октября 2021 года. – Москва: У Никитских ворот, 2021. – С. 114–115.
16. D’Amelio P., Isaia G. Immune system and postmenopausal bone loss // Cl. Rew. in Bone and Mineral Metabolism. – 2009. – Vol. 7. – P. 262–268.
17. Furukawa Y., Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma // Int. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 20. – P. 413–422.
18. Greipp P., Miguel J., Durie B. et al. International staging system for multiple myeloma // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. P. 3412–3420.
19. Kumar S., Callander N., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J Natl Compr Canc Netw. – 2020. – Vol. 18. – P. 1685–1717. doi:10.6004/jnccn.2020.0057
20. Rajkumar S., Dimopoulos M., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 538–548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
21. Roodman G. Perspectives: interleukin-6: an osteotropic factor? // J of Bone and Mineral Research. – 1992. – Vol. 7. – P. 475–478.
22. Terpos E., Zamagni E., Lentzsch S. et al. Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22. – P. 119–130. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30559-3