

27. Щетинин, В. В. Новообразования надпочечников / В. В. Щетинин, Н. А. Майстренко, В. Н. Егиев. — М.: Медпрактика, 2002.
28. Barzon, L. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 520–526.
29. Clark, O. H. Textbook of endocrine surgery. Philadelphia / O. H. Clark, Q. Y. Duh. — W. B. Saunders Company, 1997.
30. Conn, J. W., Knopf, R. F., Nesbit, R. M. // Am. J. Surg. — 1964. — Vol. 107. — P. 159–172.
31. Ehrhart-Bornstein, M. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors / M. Ehrhart-Bornstein, V. Lamounier-Zepter, A. Schraven, // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100(24). — P. 14211–14216.
32. Eisenhofer, G. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 1872–1879.
33. Fruhbeck, G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors / G. Fruhbeck, // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. — 2004. — № 2(3). — P. 197–208.
34. Gordon, R. D. [et al.] // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. — 1994. — Vol. 21. — P. 315–318.
35. Gordon, R. D. // Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 48, № 5. — P. 37.

Поступила 05.08.2009

УДК 616-006.448:616.71-007.234-071-08  
**ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ  
 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ХИМИОТЕРАПИИ**

**И. А. Искров, Г. Н. Романов**

**Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
 и экологии человека, г. Гомель**

Одним из основных звеньев патогенеза множественной миеломы (ММ) является литическое поражение костной ткани. В основе этого процесса лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов. У 80 % больных имеет место снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в сочетании с единичными или множественными остеолитическими очагами и патологическими переломами. Поздняя диагностика низкой МПК может привести к развитию вколоченных переломов позвонков, повышенной подвижности дисков с развитием компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики. Для ММ характерны спонтанные легко возникающие переломы костей, поэтому зачастую пациенты с ММ поступают в гематологические отделения после обследования и лечения у травматолога. В программе лечения ММ особая роль принадлежит назначению препаратов из группы бифосфонатов. Больные с ММ должны получать цикловое длительное (не менее 2 лет) профилактическое лечение бифосфонатом для предупреждения патологических переломов, вне зависимости от наличия или отсутствия остеопороза.

**Ключевые слова:** множественная миелома, высокодозная химиотерапия, минеральная плотность костей, остеокальцин, паратгормон.

**THE FEATURES OF BONE METABOLISM IN MULTIPLE MYELOMAS  
 AT THE PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF CHEMOTHEREPY**

**I. A. Iskrov, G. N. Romanov**

**Republican Scientifically-practical Centre of Radiating Medicine  
 and Human Ecology, Gomel**

One of the basic links pathogenesis of MM is osteolytic defeats of a bone fabric. At the heart of this process lies inhibition osteoblast activity and increased osteoclast activity. At 80 % of patients decrease in mineral density of a bone fabric in a combination with individual or plural bone lesions and pathological fractures takes place. Late diagnostics low mineral density can lead to development of the driven crises of the vertebrae, raised mobility of disks with development of a compression of a spinal cord and neurologic semiology. For MM spontaneous easily arising crises of bones are characteristic, therefore frequently patients from MM arrive in hematological branches after inspection and treatment at the traumatologist. In the program of treatment of MM the special role belongs to appointment of preparations from group bisphosphonates. Patients from MM should receive cyclic long (not less than 2th years) preventive treatment bisphosphonates for the prevention of pathological crises, in independence of presence or absence of an osteoporosis.

**Key words:** multiple myeloma, high-dose chemotherapy, mineral density of bones, osteocalccin, parathormone.

**Введение**

Множественная миелома (ММ) — плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся деструктивным поражением костей скелета с развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии. Заболевание относится к группе злокачественных моноклоновых гаммапатий и в соответствии с последней класси-

фикацией ВОЗ включено в группу В-клеточных опухолей с фенотипом зрелых (периферических) клеток.

Множественная миелома составляет 1 % от всех онкологических и 14 % от всех онкогематологических заболеваний. В среднем частота заболеваемости ММ составляет 4 случая на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин и

женщин — 3:2. Множественная миелома встречается у людей от 18 до 85 лет, но чаще у пожилых людей. Средний возраст больных ММ около 70 лет.

Одним из основных звеньев патогенеза ММ является литическое поражение костной ткани. В основе этого процесса лежит ингибция остеобластов и активация остеокластов. На остеобластах увеличена экспрессия рецептора лиганда ядерного фактора  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) (RANKL) и снижена антагониста рецептора — остеопрogerина, что приводит к увеличению клеточного апоптоза. Увеличение отношения RANKL к остеопрogerину отражает снижение активности остеобластов и увеличение активности остеокластов, что и приводит к повышенной резорбции костной ткани и развитию остеолитических очагов. В основе увеличения экспрессии RANKL лежит повышенная продукция миеломными клетками макрофагального воспалительного белка MIP1 $\alpha$ . В генезе остеолитического процесса лежит также повышенная продукция DKK1, паратиреоподобного протеина и остеокласт-активирующего фактора.

Одним из важнейших клинических проявлений заболевания является поражение костей. В основе этого процесса лежит усиление резорбции костной ткани. У 80 % больных имеет место снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в сочетании с единичными или множественными остеолитическими очагами и патологическими переломами. Костная деструкция чаще развивается в костях преимущественно трабекулярного строения (кости черепа, таза, ребра, грудина, лопатки, позвонки) и проксимальных эпифизах плечевых и бедренных костей, но могут наблюдаться и в трубчатых костях. При поражении позвоночника тела позвонков уплощаются, приобретая форму рыбьих позвонков, вследствие чего может развиваться так называемый вертебральный коллапс. Поздняя диагностика низкой МПК может привести к развитию вколоченных переломов позвонков, повышенной подвижности дисков с развитием компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики. Для ММ характерны спонтанные легко возникающие переломы костей, поэтому зачастую пациенты с ММ поступают в гематологические отделения после обследования и лечения у травматолога.

В программе лечения ММ особая роль принадлежит назначению препаратов из группы бифосфонаты. Назначенное лечение в виде монотерапии или в сочетании с традиционной терапией является эффективным методом предотвращения поражения скелета и развития переломов костей [1]. Тем не менее зачастую сложно определить время для начала терапии бифосфонатами. Во многих исследованиях

показано, что даже на раннем доклиническом этапе без рентгенологических симптомов развития заболевания уже отмечаются метаболические нарушения в костной ткани [1]. Стандартное рентгенологическое исследование скелета обладает низкой чувствительностью в доклинической диагностике и мониторинге ММ. Даже проведение дорогостоящей магнитно-резонансной терапии лишь в 50 % демонстрирует выявление минимальных поражений костей скелета. Альтернативой методам стандартной инструментальной визуализации могут стать маркеры костного метаболизма. Наиболее информативным маркером функции остеобластов, а также оценки соотношения различных процессов костного ремоделирования является остеокальцин [1]. Однако сопутствующая ММ гиперкальциемия вносит определенные коррективы во взаимоотношения маркеров костеобразования и одного из важнейших регуляторов костного метаболизма паратгормона (ПТГ), что может проявляться вторичным гиперпаратиреозом, который усугубляет остеолитический процесс костной ткани. В данной ситуации необходима комплексная оценка как метаболической составляющей костной ткани, так и физических характеристик минеральной плотности костей скелета.

**Целью исследования** было: 1) оценить значимость маркеров костного метаболизма и их взаимоотношения при ММ; 2) исследовать особенности МПК, маркеров и регуляторов костного метаболизма в зависимости от метода лечения ММ.

#### **Материал и метод**

В настоящее исследование было включено 32 пациента с ММ, которые проходили лечение в гематологическом отделении для взрослых Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Группу исследования составили 16 женщин (Me — 61,5 лет, возраст — от 49 до 72 лет) и 16 мужчин (Me — 58 лет, возраст — от 46 до 83 лет). Определение стадии заболевания проводилось в соответствии с классификацией Durie & Salmon [1], в результате чего ко II стадии было отнесено 23 пациента и к III — 9 пациентов. 19 пациентов имели секрецию IgG, 6 пациентов — IgA, у 2 пациентов — легкие цепи и у 5 — не выявлено секреции. Два пациента имели гиперкальциемию (сывороточный кальций  $\geq 2,60$  ммоль/л), 2 — имели уровень креатинина плазмы более 120 ммоль/л. Критериями исключения было наличие других злокачественных новообразований, ревматические заболевания, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, острая печеночная недостаточность.

В исследуемой группе 27 пациентов получали стандартную химиотерапию и 5 пациентов — после высокодозной химиотерапии (ВХТ) с ауто-

трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Пациенты из группы стандартной химиотерапии получали цикловое лечение с соблюдением доз препаратов, входящих в программу ХТ, и повторение курсов лечения через строго определенные интервалы времени вплоть до регистрации устойчивого положительного ответа.

Были использованы следующие химиотерапевтические протоколы:

- M2** — винкристин 0,03 мг/кг 1-й день;  
белустин 40 мг 1-й день;  
циклофосфамид 10 мг/кг 1-й день;  
алкеран 0,25 мг/кг 1-й день;  
преднизолон 0,8 мг/кг 1–7-й день;  
преднизолон 0,7 мг/кг 8–14-й день
- VMCP** — винкристин 1,5 мг 1 и 8-й день;  
алкеран 0,15 мг/кг 1-5-й день;  
циклофосфамид 5 мг/кг  
1–10-й день;  
преднизолон 0,8 мг/кг  
1-10-й день;
- VBAR** — винкристин 1 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день;  
BCNU-25 мг/м<sup>2</sup> (или CCNU-80 мг)  
внутри 1-й день;  
адриабластин-30 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день;  
преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го  
по 4-й день;
- CBMP** — циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup> в/в  
1-й день;  
BCNU-30 мг/м<sup>2</sup> в/в или CCNU-80 мг  
внутри 1-й день;  
алкеран (мелфалан)-10 мг/м<sup>2</sup>  
внутри с 1-го по 4-й день;  
преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 4-й  
день, с последующим снижением  
дозы по 10 мг в день до отмены;
- VAD** — винкристин 1,4 мг 1–4-й день  
в виде непрерывной инфузии;  
доксорубин 9 мг/м<sup>2</sup> 1–4-й день  
в виде непрерывной инфузии;  
дексаметазон 40 мг 1–4, 9–12,  
17–20-й день.

При достижении ремиссии больным проводили не менее двух курсов консолидации по программе, эффективной в индукционном периоде и с такими же интервалами. Затем назначалось поддерживающее лечение, которое осуществляется обычно той же ХТ, которая была эффективна в индукционном периоде.

Пациенты, получившие ВХТ с ауто-ТГСК, проходили терапию по следующим этапам.

1. Индукция ремиссии 4 курсами химиотерапии. Четвертый курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) производят коллекцию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСК).

2. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией ГСК (2 курса с интервалом 3–6 месяцев).

3. Консолидация ремиссии 4 курсами химиотерапии.

4. Поддерживающая терапия препаратами интерферона-альфа (ИФА).

Никто из пациентов в обеих группах не получал циклическую профилактическую дозу бифосфонатов, за исключением случаев внутривенного введения при гиперкальциемии.

#### Лабораторные исследования

Биохимическое исследование сыворотки крови, взятой утром натощак, проводилось фотометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «ARCHITECT C8000», компании Abbott, США. Для количественного определения общего белка применен биуретовый метод (коэффициент вариации 3 %), кальция общего и ионизированного — арсеназный метод (коэффициент вариации 2 %), фосфора — фосфомолибдатный метод (коэффициент вариации 5 %). Активность общей щелочной фосфатазы определена кинетическим методом с помощью паранитрофенолфосфата (коэффициент вариации до 10 %). Скорость клубочковой фильтрации определялась на основании клиренса эндогенного креатинина в суточной порции мочи.

В качестве маркера костеобразования исследовался остеокальцин в сыворотке крови. Определение маркера проводилось методом иммуноферментного анализа (Osteocalcin intact (human), DRG International Inc., USA). Коэффициент вариации составил 7 %.

Для изучения процессов моделирования костеобразования и оценки нарушения функции паращитовидных желез у пациентов проведено исследование уровня паратгормона иммуноферментным методом (PTH Intact ELISA), DRG International Inc., USA). Коэффициент вариации не превышал 5,5 %.

#### Денситометрия

Исследование минеральной плотности костной ткани (г/см<sup>2</sup>) исследуемых зон скелета проведено с помощью рентгеновского осевого денситометра «LUNAR Prodigy» фирмы «GE» (США) с программным обеспечением CORE v. 8.5 методом двуэнергетической рентгеновской денситометрии. Исследование МПК проведено в стандартных зонах костей осевого скелета. Для оценки изменения МПК в костях преимущественно кортикального или трабекулярного строения денситометрические измерения выполнены в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей. Оценка состояния поясничного отдела позвоночника проведена по максимально доступному для исследования количеству поясничных позвонков. В четырех позвонках L1-L4 были оценены параметры в костной ткани преимущественно

трабекулярного типа строения. При исследовании проксимальных отделов бедренных костей получена информация о регионах с преимущественно кортикальным компонентом костной ткани (шейка бедренной кости). При выборе зон исследования скелета во внимание были приняты рекомендации Международной ассоциации клинической денситометрии [2]. Точность исследования поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции составила 0,6 %, а при исследовании шейки бедренной кости — 1,0 %.

Статистический анализ проведен на предварительно подготовленных массивах данных, сведенных в таблицы. Для этой цели использованы статистические программы, рекомендованные Американской и Канадской медицинскими ассоциациями к применению в биомедицинских исследованиях «Statistica» v. 6.0.,

Microsoft Excel 2000., SPSS for Windows 11.5.0. и SAS 9.1.3. Используются параметрические и непараметрические статистические критерии в зависимости от цели исследования и параметров распределения данных [1].

**Результаты исследования**

Средний возраст больных с ММ составил 61,7 лет, большинство пациентов имело 2 стадию заболевания и секрецию IgG. Характеристика исследуемых показателей представлена в таблице 1.

Был изучен уровень остеокальцина в зависимости от типа секретируемого патологического протеина при ММ (рисунок 1).

Для выявления взаимосвязи МПК и маркеров костного метаболизма проведено исследование уровней паратгормона и остеокальцина в зависимости от результатов денситометрического исследования костей осевого скелета (таблица 2).

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов с ММ

Количество пациентов с ММ	32
Пол (муж/жен)	16/16
Возраст, лет: средний интервал	61,7 46–83
Длительность заболевания ММ: средняя, мес интервал, лет	26,2 0,5–6,0
По типу секреции:	
Ig A	6
Ig G	19
Б. Б-Джонса	2
не секретирующая	5
По стадии заболевания (Durie & Salmon)	
1 ст.	0
2 ст.	23
3 ст.	9

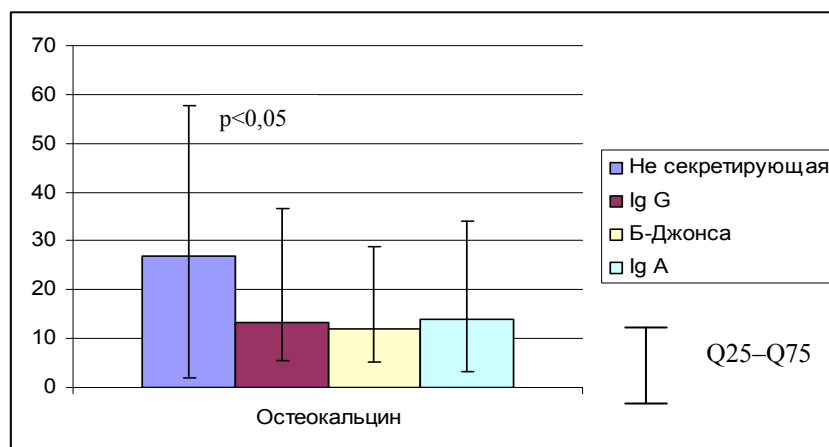


Рисунок 1 — Уровень остеокальцина при различных вариантах ММ

Таблица 2 — Лабораторные показатели маркеров костного метаболизма в зависимости от денситометрических показателей

Маркер	Группа пациентов с остеопорозом (Т-критерий $< -2,5$ ), n = 5, Me (Q25;Q75)	Группа пациентов с нормальными значениями МПК (Т-критерий $> -2,5$ ), n = 25, Me (Q25;Q75)	P	Лабораторные нормы показателя
Остеокальцин, ng/ml	26,6 (13,9; 27,4)	15,5 (8,5; 22,4)	0,283	2–7
Паратгормон, pg/ml	41,3 (28,9; 49,7)	48,4 (29,3; 71,1)	0,760	10,7–77,3

Также выполнено определение маркеров костного метаболизма в зависимости от наличия переломов у больных ММ (таблица 3).

Учитывая, что наличие остеопороза может служить причиной патологических переломов у больных с ММ, была определена частота пе-

реломов в группах пациентов в зависимости от наличия остеопороза (таблица 4).

Достигнутый уровень значимости для критерия Фишера-Ирвина составил выше уровня значимости, что позволяет принять нулевую гипотезу о равенстве в группах.

Таблица 3 — Лабораторные показатели остеокальцина и паратгормона в зависимости от наличия в анамнезе переломов

Маркер	Группа пациентов с переломами в анамнезе, n = 9 Me (Q25;Q75)	Группа пациентов без переломов в анамнезе, n = 23 Me (Q25;Q75)	P	Лабораторные нормы показателя
Остеокальцин, ng/ml	10,8 (7,3; 16,3)	18,8 (9,9; 26,6)	0,128	2–7
Паратгормон, pg/ml	51,5 (29,2; 112,4)	40,3 (29,2; 69,9)	0,453	10,7–77,3

Таблица 4 — Оценка частоты развития переломов в группах пациентов в зависимости от наличия остеопороза

Поясничный отдел позвоночника	Количество пациентов с переломами	Количество пациентов без переломов
Пациенты с остеопорозом	2	3
Пациенты без остеопороза	7	20

p = 0,604

ШБК	Количество пациентов с переломами	Количество пациентов без переломов
Пациенты с остеопорозом	2	2
Пациенты без остеопороза	7	21

p = 0,557

### Выводы

1. У пациентов с ММ наличие переломов не ассоциировано со степенью нарушения минеральной плотности костной ткани.

2. Высокие уровни остеокальцина при ММ могут свидетельствовать о высоком уровне костного метаболизма на разных стадиях развития основного заболевания.

3. В группе пациентов с остеопорозом, а также с переломами костей периферического скелета и позвоночника в анамнезе достоверных различий по уровням остеокальцина и паратгормона получено не было. Таким образом, применение данных маркеров в оценке риска развития патологических переломов не информативно.

4. Достоверных различий выраженности остеопороза и частоты развития переломов у

пациентов с ММ, получавших различные варианты терапии, стандартная химиотерапия и ВХТ с ауто-ТГСК, не получено.

5. Больные с ММ должны получать цикловое длительное (не менее 2 лет) профилактическое лечение бисфосфонатами (в настоящее время доступен отечественный препарат золедроновой кислоты) для предупреждения патологических переломов вне зависимости от наличия или отсутствия остеопороза.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Raj, N. Introduction the evolving role of biphosphonate therapy in multiple myeloma/ N. Raj, K C. Anderson // Blood. — 2000. — Vol. 109. — P. 381–383.
2. Ostioblast stimulation in multiple myeloma lacking lytic bone lesions/ R. bataille [et al.] // Br J Hemotol. — 1990. — Vol. 56. — P. 484–487.

Поступила 07.09.2009

УДК [575.224.2+571.1]:618.19-006.04(476.2)-071

## ОЦЕНКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСРЕДСТВОМ ТЕСТИРОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ МУТАЦИЙ ГЕНОВ BRCA1 И BRCA2 В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК ИЗ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ

А. Е. Силин, В. Н. Мартинков, Д. Б. Родько,  
Э. А. Надыров, С. М. Мартыненко, И. Б. Тропашко

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

Гомельский областной клинический онкологический диспансер

Проведенная работа дала возможность впервые описать наследственно обусловленные случаи РМЖ в Гомельском регионе Беларуси, определив спектр и частоты встречаемости наиболее значимых генетических факторов, лежащих в основе данной патологии.