

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

**В.В. Кошкевич, Д.К. Новик, Д.В. Кравченко**

# **МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЗНАЧЕНИЯ**

практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

**УДК 616-006.448(075.8)**

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 11 от 29.11.2019 г.

*Составители:*

**В.В. Кошкевич** врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

**Д.К. Новик** врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

**Д.В. Кравченко** врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

*Рецензенты:*

**И.П. Ромашевская** заведующий гематологическим отделением для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» к.м.н.

**И.А. Искров** Заведующий отделом клеточных трансплантатов Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, к.м.н.

**Д.Г. Цвирко** Доцент кафедры клинической гематологии и трансфузиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, к.м.н.

В.В. Кошкевич, Д.К. Новик, Д.В. Кравченко

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения/В.В.Кошкевич, Д.К. Новик, Д.В. Кравченко – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019. – 13с.

В практическом пособии для врачей представлены современные данные о методах диагностики моноклональной гаммапатии. Описаны основы классификации заболевания, методы диагностики и дифференциальной диагностики, принципы стратификации риска, а также тактика ведения пациентов в зависимости от группы риска. Пособие предназначено для врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гематологов.

© Составители: В.В. Кошкевич, Д.К. Новик, Д.В. Кравченко, 2019

© Оформление: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2019

## Содержание

Введение .....	2
Определение .....	3
Этиология .....	4
Диагностика .....	5
Дифференциальный диагноз .....	7
Факторы риска прогрессии .....	8
Стратификация риска у пациентов с МГНЗ .....	11
Тактика ведения пациентов с МГНЗ .....	11
Тактика ведения пациентов группы низкого риска .....	12
Тактика ведения пациентов групп промежуточного и высокого риска.....	13
Литература .....	14

## **Введение**

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) представляет большой интерес, как в гематологической, так и в общеврачебной практике. С одной стороны, заболевание протекает бессимптомно и не имеет специфических клинических проявлений. С другой стороны, МГНЗ имеет постоянный риск прогрессии с развитием злокачественного плазмоклеточного новообразования: макроглобулинемии Вальденстрема (МВ), множественной миеломы (ММ), AL-амилоидоза. Поэтому выявление таких пациентов играет важную роль в своевременной диагностике онкогематологических заболеваний.

Авторы настоящего пособия поставили перед собой цель предоставить практикующим врачам современные представления о сущности моноклональной гаммапатии, методах ее диагностики и подходах к ведению пациентов.

## Определение

Термин «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» был введен около 30 лет назад. МГНЗ характеризуется наличием клональных плазматических клеток в костном мозге и моноклонального протеина (М-протеина) в сыворотке крови пациента. При этом концентрация М-протеина в сыворотке крови не должна превышать 30г/л, а количество клональных плазматических клеток – 10% от всех клеток костного мозга. Также у пациента не должно быть признаков поражения органов-мишеней, которые могут свидетельствовать о наличии заболевания, связанного с гиперпролиферацией плазматических клеток. Поражение органов-мишеней характеризуется наличием CRAB-синдрома, который включает в себя гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию и очаги деструкции в костях, обусловленные плазмоклеточной пролиферацией.

В Швеции, США и западной Франции МГНЗ встречается у 1,5% населения старше 50 лет и около 3% среди населения старше 70 лет. В Японии МГНЗ обнаруживается у 2,4% населения в возрасте 50 лет и старше, и 4,4% у людей старше 80 лет.

## Этиология

Причина МГНЗ неизвестна. У некоторых пациентов отмечается влияние наследственного фактора. Риск возникновения МГНЗ у родственников пациентов с ММ увеличивается в 2 раза, в то же время риск среди родственников пациентов с МГНЗ увеличивается в 3,3 раза. Это позволяет предположить влияние средовых и/или наследственных факторов.

Радиоактивное излучение также является предполагаемым фактором риска. МГНЗ обнаружена у 2,7% выжившего населения Нагасаки, находившихся в радиусе 1,5км от эпицентра взрыва (установлено увеличение риска в 1,4 раза, по сравнению с населением, проживающим за 3-х километровой зоной). У людей, которым на момент бомбардировки было менее 20 лет, отмечено увеличение заболеваемости МГНЗ, по сравнению с людьми старшей возрастной группы.

Ряд исследований, проведенных в США, показал увеличение риска множественной миеломы у работников сельского хозяйства. Это было связано с применением инсектицидов, гербицидов и фунгицидов, а также других средовых факторов. Среди мужчин, работающих с пестицидами, отмечается увеличение риска в 1,9 раза.

## Диагностика

Диагностику МГНЗ можно условно разделить на два этапа:

- первичный: врачами первичного звена (врач-терапевт участковый, врач общей практики, врачи других специальностей)
- специализированный: врачом-гематологом

Задача первичного этап – заподозрить у пациента МГНЗ и выявить наличие М-протеина. Дальнейшее обследование проводится врачом-гематологом в условиях гематологического отделения стационара (или амбулаторно, при наличии технической возможности провести необходимые обследования).

Заподозрить МГНЗ возможно при сборе анамнеза и изучении данных медицинских документов по ряду критериев.

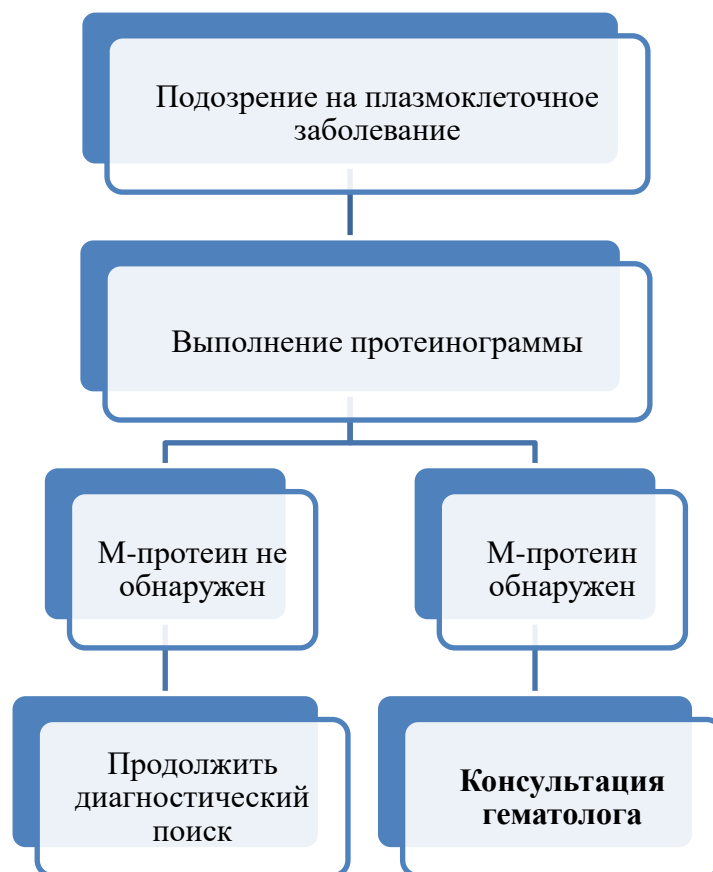


Рисунок 1 – Алгоритм действия врача первичного звена при наличии подозрения у пациента лимфоплазмочлеточного заболевания

### **Критерии подозрения на плазмоклеточное заболевание:**

1) Симптомы и признаки возможного наличия MM, MB, AL-амилоидоза:

- боли в костях;
- необъяснимая потеря веса при отсутствии объективных причин для этого;
- гиперпротеинемия и/или увеличение уровня иммуноглобулинов;
- стойкая протеинурия без явных признаков заболеваний почек;
- необъяснимое повышение СОЭ в течение длительного времени;
- анемия неустановленного генеза;
- гиперкальциемия;
- остеопения, не соответствующая возрасту и остеолитические поражения.

2) Пациенты с некоторыми незлокачественными заболеваниями:

- приобретенный синдром Виллебранда;
- склеромикседема;
- инсулиновый аутоиммунный синдром.

3) Пациенты, близкие родственники которого страдают MM, MB или AL-амилоидозом.

Существующие на сегодняшний день практические рекомендации не предусматривают проведение рутинного скрининга МГНЗ в общей популяции.

При обнаружении М-протеина, пациент должен быть направлен на консультацию к врачу-гематологу.

### **Специализированная диагностика**

После осмотра врачом-гематологом пациенту необходимо проведение иммунофиксации для подтверждения наличия М-протеина и определения типа его тяжелой и легких цепей.

Крайне важно определить, остается ли уровень М-протеина стабильным или же имеет место прогрессия в множественную миелому или другое плазмоклеточное пролиферативное заболевание.



Также на этом этапе выполняется костномозговая пункция с оценкой миелограммы и иммунофенотипированием клеток костного мозга методом проточной цитофлюориметрии. Цель исследования – обнаружение клональных плазматических клеток и определение их количества.

Далее необходимо провести дифференциальную диагностику с другими плазмноклеточными новообразованиями.

### **Дифференциальный диагноз**

Клинические и лабораторные данные помогают дифференцировать МГНЗ от ММ. Пункция костного мозга, трепанобиопсия, наравне с рентгенологическим исследованием костей показаны к проведению у всех пациентов с уровнем М-протеина более 15 г/л и у пациентов с изменениями в общем анализе крови, повышением уровня креатинина или кальция. Снижение невовлеченных свободных легких цепей сыворотки или обнаружение моноклонального белка в моче (протеинурия Бенс-Джонса) не играет решающего значения для дифференциальной диагностики, поскольку эти изменения могут выявляться как при МГНЗ, так и при ММ. Пациентам с сывороточным М-протеином более 30 г/л и/или наличием более 10% плазматических клеток в костном мозге без проявлений CRAB синдрома выставляется тлеющая множественная миелома. Наличие очагов остеодеструкции или патологических переломов указывает на высокую вероятность наличия ММ, однако метастазы других опухолей также могут поражать костную ткань на фоне моноклональной гаммапатии и плазмоцитоза.

Симптоматическая множественная миелома часто ассоциируется с циркуляцией клональных плазматических клеток в периферической крови. Обнаружение хромосомных аномалий методом FISH малоинформативно, поскольку сходные нарушения выявляются как при МГНЗ, так и при ММ. Кроме этого, проведение цитогенетических исследований у пациентов с МГНЗ малоинформативно, ввиду низкого количества плазматических клеток. Важную

роль в дифференцировании МГНЗ от ММ и тлеющей ММ играют наличие или отсутствие поражения органов-мишеней на фоне плазмоклеточной пролиферации. МГНЗ и тлеющая ММ различаются уровнем М-протеина и количеством плазматических клеток костного мозга. Наглядное представление карты дифференциальной диагностики МГНЗ представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика МГНЗ, тлеющей ММ и симптоматической ММ

<b>МГНЗ</b>	<b>Тлеющая ММ</b>	<b>Симптоматическая ММ</b>
<p>Уровень М-протеина менее 30г/л</p> <p><b>И</b></p> <p>Количество клональных плазматических клеток в костном мозге менее 10%</p> <p><b>И/ИЛИ</b></p> <p>Моноклональный белок мочи менее 500мг/сутки</p>	<p>М-протеин &gt; 30 г/л</p> <p><b>И/ИЛИ</b></p> <p>Моноклональный белок мочи более 500мг/сут</p> <p><b>И/ИЛИ</b></p> <p>Количество клональных плазматических клеток костного мозга более 10%</p>	<p>Поражение органов-мишеней (CRAB-синдром).</p> <p>Не менее одного очага деструкции по результатам рентгенографии.</p> <p>Более 1 очага поражения диаметром более 5мм по результатам МРТ</p> <p><b>И/ИЛИ</b></p> <p>Количество клональных плазматических клеток костного мозга более 60%</p> <p><b>И/ИЛИ</b></p> <p>Уровень вовлеченных свободных легких цепей сыворотки более 100мг/л или соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных легких цепей более 100;</p>

### **Факторы риска прогрессии**

В мире проведено ряд исследований с долгосрочной оценкой риска трансформации МГНЗ в множественную миелому или другое плазмоклеточное

пролиферативное заболевание. Так, исследование, проведенное в клинику Мейо (США), включающее 241 пациента, показало риск прогрессии 17% за 10 лет, 34% за 20 лет и 39% за 25 лет. Риск прогрессии составил около 1,5% в год. Интервал между выявлением МГНЗ и прогрессией в ММ составил от 1 до 32 лет. Медиана – 10,6 лет.

На сегодня невозможно достоверно установить, какой удельный вес пациентов с МГНЗ останутся стабильными, а какой в будущем подвергнется прогрессии. Однако известен ряд показателей, при помощи которых возможно определить вероятность прогрессии МГНЗ в ММ:

### **Уровень сывороточного М-протеина**

Уровень моноклонального белка в сыворотке крови на момент установления диагноза является наиболее важным предиктором прогрессии. Согласно данным литературы, в течение последующих 20 лет после выявления МГНЗ имеют место риски (таблица 2).

Таблица 2 – Риск прогрессии МГНЗ в зависимости от начального уровня М-протеина

<b>Начальный уровень М-градиента</b>	<b>Риск прогрессии</b>
<5 г/л	14%
15 г/л	25%
25 г/л	49%

Помимо этого, нарастание уровня М-протеина за первый год наблюдения также является важным фактором риска прогрессии.

### **Тип сывороточного М-протеина**

Исследования клиники Мейо (США) показали более высокий риск прогрессии у пациентов с секрецией IgM или IgA, по сравнению с пациентами с секрецией IgG.

Таблица 3 – Типы и риски прогрессии при различных вариантах МГНЗ

Тип МГНЗ	Тип прогрессии	Риск прогрессии
Non IgM МГНЗ (IgG, IgA)	Множественная миелома, плазмоцитома	1% в год
IgM МГНЗ	Макроглобулинемия Вальденстрема	1.5% в год
LC-МГНЗ	Миелома легких цепей	Не известно

Все типы МГНЗ могут прогрессировать с развитием AL-амилоидоза

#### **Количество плазматических клеток костного мозга**

Наличие более 5% плазматических клеток в костном мозге является независимым фактором риска прогрессии.

#### **Соотношение свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки**

Аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови повышает риск трансформации в ММ. При этом риск не зависит от других факторов (количество и тип М-протеина).

#### **Роль проточной цитометрии и цитогенетики**

Установлено, что преобладание аномальных плазматических клеток в костном мозге, установленное методом проточной цитофлуориметрии ассоциируется с существенно более высоким риском прогрессии в множественную миелому. Наиболее неблагоприятным является обнаружение 95% и более aberrantных плазматических клеток в сочетании с анеуплоидией.

Не смотря на то, что метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) выявляет такое же количество генетических нарушений, как и при множественной миеломе, на сегодняшний день не доказано их влияние на риск прогрессии МГНЗ в ММ.

## **Стратификация риска у пациентов с МГНЗ**

На сегодняшний день разработана модель стратификации риска прогрессии МГНЗ. Она основывается на использовании простых лабораторных исследований. Пациенты с уровнем М-протеина 15г/л и более, секрецией IgA или IgM и аномальным соотношением сывороточных свободных легких цепей, имеют абсолютный риск прогрессии 58% за 20 лет (группа высокого риска). При отсутствии вышеуказанных факторов, риск прогрессии за 20 лет составляет всего 5%.

## **Тактика ведения пациентов с МГНЗ**

При выявлении МГНЗ необходимо провести обследование, с акцентом на выявление признаков AL-амилоидоза и множественной миеломы. Для этого применяются следующие лабораторные исследования:

- общий анализ крови
- определение уровня кальция
- определение уровня креатинина
- определение уровня протеинурии

При выявлении протеинурии необходимо исследование белка суточной мочи при помощи электрофореза с иммунофиксацией. Через 3-6 месяцев необходимо повторное определение сывороточного М-протеина с целью исключения прогрессии в ММ или макроглобулинемию Вальденстрема. Крайне важно своевременное выявление множественной миеломы до развития осложнений, например, почечной недостаточности или патологических переломов.

Таблица 4 – Тактика ведения пациентов с МГНЗ в зависимости от группы риска

Действие	IgM МГНЗ	Non-IgM МГНЗ низкого риска	Другие МГНЗ
Биопсия костного мозга	Не обязательно, если уровень IgM < 15 г/л;	Не обязательно	Обязательно
Рентгенологическая визуализация костей	Не обязательно	Не обязательно	Обязательно
Время второго визита	Через 6 месяцев	Через 6 месяцев	Через 6 месяцев
Время последующих визитов	При появлении симптомов ММ	При появлении симптомов ММ	1 раз в год

#### Тактика ведения пациентов группы низкого риска

К группе низкого риска относятся пациенты с уровнем М-протеина менее 15 г/л, IgG-типом секреции и нормальным соотношением свободных легких цепей. Абсолютный риск прогрессии у таких пациентов составляет 5% за 20 лет (против 58% у пациентов из группы высокого риска). Пациенты из группы низкого риска не нуждаются в проведении исследования костного мозга и рентгенологического исследования костей, если клиническая картина, общий анализ крови и уровни кальция и креатинина в сыворотке не заставляют усомниться в диагнозе МГНЗ. С другой стороны, исследование костного мозга необходимо при наличии симптомов CRAB, например необъяснимой анемии, почечной недостаточности, гиперкальциемии или наличия костных деструкций.

Пациенты с МГНЗ группы низкого риска нуждаются в повторном выполнении протеинограммы через 6 месяцев с момента постановки диагноза для исключения ранней стадии течения ММ или МВ. При стабильном течении заболевания пациенты наблюдаются постоянно до появления симптомов малигнизации.

## **Тактика ведения пациентов групп промежуточного и высокого риска**

Пациенты с МГНЗ группы промежуточного риска имеют один-два фактора риска. При наличии всех трех факторов (уровень сывороточного М-протеина более 15г/л, IgA- или IgM-тип секреции и аномальное соотношение свободных легких цепей) свидетельствует о принадлежности пациента к группе высокого риска.

Всем пациентам групп промежуточного и высокого риска необходимо проводить исследование костного мозга, с проведением цитогенетического и FISH-исследований. При возможности определить наличия циркулирующих плазматических клеток в периферической крови при помощи проточной цитофлюориметрии.

Пациентам с секрецией IgM необходимо проведение КТ органов брюшной полости с целью обнаружения или исключения забрюшинных лимфоузлов. При их выявлении необходимо определение уровней лактатдегидрогеназы, бета-2-микроглобулина и С-реактивного белка. При нормальных показателях выполняется контрольное исследование белковых фракций через 6 месяцев, а затем ежегодно. Лечение не показано.

## Литература

1. Go RS, Rajkumar SV How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018 Jan 11;131(2):163-173.
2. Множественная миелома. Практическое пособие для врачей./ Д.В. Кравченко, С.А. Ходулева, Д.К. Новик. – Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2016. – 83 с.
3. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003; 121:749–57.
4. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol*. 2010; 150:28–38.
5. Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Relationship between monoclonal gammopathy of undetermined significance and radiation exposure in Nagasaki atomic bomb survivors. *Blood*. 2009; 113:1639–50.
6. Kyle RA, Buadi F, Rajkumar S.V. Management of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) and Smoldering Multiple Myeloma (SMM). *Oncology (Williston Park)*. 2011 June ; 25(7): 578–586.