

Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике

Скворцова Н.В.¹, Поспелова Т.И.¹, Хальзов К.В.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Городской гематологический центр (Новосибирск)

Prognostic value of serum immunoglobulin free light chains in multiple myeloma in real clinical practice

Skvortsova N.V.¹, Pospelova T.I.¹, Khalzov K.V.¹, Kovynev I.B.¹, Nechunaeva I.N.²

¹Novosibirsk State Medical University

²City Clinical Hospital No. 2, City Hematology Center (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка диагностического и прогностического значения исследования сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ) и их соотношения (κ/λ СЛЦ) у пациентов с множественной миеломой (ММ). Обследовано 206 больных с впервые диагностированной ММ, наблюдавшихся в Гематологическом центре г. Новосибирска в период с 2012 по 2017 г. Медиана возраста обследуемых составила 67 лет (32–82 года). В контрольную группу включено 56 условно здоровых лиц: 34 женщины (60.7 %), 22 (39.3 %) мужчины, медиана возраста в этой группе — 62 года (40–68 лет). Концентрацию СЛЦ- κ и СЛЦ- λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом.

Установлено, что у больных ММ уровень секреции сывороточных СЛЦ- κ или СЛЦ- λ был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и различался в зависимости от типа ММ ($p < 0.005$). Диагностическая чувствительность количественного определения СЛЦ и их соотношения при ММ составила 98.54 %, по сравнению с 94.17 % при стандартном иммунохимическом исследовании. Значения соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 , а также уровень СЛЦ- κ и СЛЦ- λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ- $\kappa \geq 702.0$ и СЛЦ- $\lambda \geq 493.2$ мг/л), коррелируют с известными факторами неблагоприятного прогноза при ММ (с высоким уровнем β_2 -микроглобулина (> 3.5 мг/л) ($r = 0.461$, $p < 0.001$), плазмноклеточной инфильтрацией костного мозга > 24 % ($r = 0.420$, $p < 0.001$), почечной недостаточностью (креатинин > 177 мкмоль/л) ($r = 0.380$, $p < 0.002$), а также с высоким уровнем ЛДГ (> 450 ед./л) ($r = 0.520$, $p < 0.001$) и ассоциируются с неблагоприятным исходом. Медиана общей выживаемости (ОВ) в группе пациентов с κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 составила 49 мес по сравнению с 76 мес в группе с κ/λ СЛЦ 0.04 – 65 ($p < 0.001$), 5-летняя ОВ — 42 и 75 % соответственно ($p < 0.001$).

Таким образом, определение сывороточных СЛЦ в сыворотке крови больных ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза их выживаемости. Значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может применяться для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа на нее.

Ключевые слова: множественная миелома, свободные легкие цепи иммуноглобулинов, диагностика, прогноз, общая выживаемость.

ABSTRACT

The diagnostic and prognostic value of the study of serum immunoglobulin free light chains kappa and lambda (FLC- κ and FLC- λ) and their ratio (FLC κ/λ) in patients with multiple myeloma (MM) was evaluated. The study involved

Поступила 19.09.2019
Принята 15.10.2019

*Автор, ответственный за переписку

Скворцова Наталья Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

Received 19.09.2019
Accepted 15.10.2019

*Corresponding author

Skvortsova Nataliya Valeryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nata_sk78@mail.ru

206 patients with newly diagnosed MM which were observed in Novosibirsk Hematology Center from 2012 to 2017. The median age of the subjects was 67 years (32–82 years). The control group included 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7%), 22 (39.3%) men, and the median age in this group was 62 years (40–68 years). The concentration of FLC- κ and FLC- λ (mg/l) in blood serum was determined by immunoturbidimetric method.

It was found that in patients with MM, the secretion level of serum FLC- κ or FLC- λ was statistically significantly higher in comparison with the control group and differed depending on the type of MM ($p < 0.005$). The diagnostic sensitivity of the quantitative determination of FLCs and their ratio in MM was 98.54%, compared with 94.17% in a standard immunochemical study. The values of the FLC κ / λ ratio < 0.04 or > 60 , as well as the level of FLC- κ and FLC- λ are higher than the median obtained for the whole group (FLC- $\kappa \geq 702.0$ and FLC- $\lambda \geq 493.2$ mg/l); correlate with the known unfavorable prognosis factors for MM — with a high β_2 -microglobulin level (> 3.5 mg/l) ($r = 0.461$, $p < 0.001$), plasma cell infiltration of bone marrow $> 24\%$ ($r = 0.420$, $p < 0.001$), and renal failure (creatinine > 173 $\mu\text{mol/l}$) ($r = 0.380$, $p < 0.002$), and also with a high level of LDH (> 450 units/l) ($r = 0.520$, $p < 0.001$) — and are associated with an adverse outcome. The median overall survival (OS) in the group of patients with FLC $\kappa / \lambda < 0.04$ or > 65 was 35 months compared with 60 months in the group with FLC $\kappa / \lambda 0.04$ –65 ($p < 0.001$), 5-year OS — 42 and 75% respectively ($p < 0.001$).

Thus, the determination of serum FLCs in the blood serum of patients with MM increases diagnostic capabilities and can be used to assess the survival prognosis. The value of the FLC κ / λ ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients with high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response to it.

Keywords: multiple myeloma, immunoglobulin free light chains, diagnosis, prognosis, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, множественная миелома (ММ) — это неизлечимая злокачественная опухоль из плазматических клеток, которой страдают преимущественно пожилые люди [1]. Прогноз пациентов с ММ значительно отличается в зависимости от биологии опухолевого субстрата, микроокружения костного мозга (КМ), а также факторов, связанных с организмом больного. В связи с этим очень важным аспектом является распределение пациентов с ММ на группы риска, позволяющие оптимизировать и выбрать наиболее подходящие режимы терапии с целью минимизации осложнений со стороны внутренних органов и устранения побочных эффектов лечения [1–2].

Основные используемые в настоящее время прогностические системы (ISS, rISS, Durie — Salmon) были разработаны еще во времена применения традиционной химиотерапии (алкилирующими лекарственными агентами), в связи с чем их прогностическая значимость на современном этапе нуждается в пересмотре, а поиск новых надежных и легко определяемых прогностических маркеров, отражающих биологию опухоли, является чрезвычайно актуальным [3–6]. В исследованиях последних лет появляется все больше данных о диагностической и прогностической роли свободных сывороточных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) при таких парапротеинемических состояниях, как моноклональная гаммапатия неуточненного генеза (MGUS), тлеющая миелома и солитарная плазмочитома [7–9]. В работах ряда авторов доказана диагностическая и

INTRODUCTION

As you know, multiple myeloma (MM) is an incurable malignant tumor of plasma cells which affects mainly elderly people [1]. The prognosis of patients with MM significantly differs depending on the biology of the tumor substrate, bone marrow (BM) microenvironment, as well as factors related to the patient's body. In this regard, a very important aspect is the distribution of patients with MM into risk groups, allowing to optimize and select the most appropriate treatment regimens in order to minimize complications from internal organs and eliminate side effects of treatment [1–2].

The main prognostic systems currently used (ISS, rISS, Durie-Salmon) were developed as far back as the use of traditional chemotherapy (alkylating drug agents), and therefore their prognostic significance at the present stage needs to be reconsidered, and the search for new reliable and easily determined prognostic markers reflecting the tumor biology is extremely relevant [3–6]. In recent years, more and more data have appeared on the diagnostic and prognostic role of serum immunoglobulin free light chains (FLC) in paraproteinemic conditions, such as monoclonal gammopathy of undefined origin (MGUS), smoldering myeloma, and solitary plasmacytoma [7–9]. A number of authors have proved the diagnostic and prognostic role of FLC in patients with symptomatic multiple myeloma, which served as the basis for the International Myeloma Working Group (IMWG) to include the assessment of serum free light chains in the criteria

прогностическая роль СЛЦ у пациентов с симптоматической множественной миеломой, что послужило основанием для включения оценки свободных сывороточных легких цепей Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG) в критерии строгого полного ответа на терапию (sCR) [10–16]. Однако на сегодняшний день остаются некоторые разногласия относительно важности оценки сывороточных СЛЦ, что обуславливает актуальность изучения их прогностической роли при множественной миеломе в реальной клинической практике [17–21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическое и прогностическое значение исследования свободных легких цепей иммуноглобулинов κ и λ (СЛЦ- κ и СЛЦ- λ) и их соотношения κ/λ СЛЦ в сыворотке крови больных с впервые диагностированной множественной миеломой в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов проведено у 206 пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, госпитализированных в гематологическое отделение ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск) в период с 2012 по 2017 г. (основная группа). Характеристики больных и показатели, существенные для данного исследования, представлены в табл. 1. Медиана возраста больных составила 67 лет (от 32 до 82 лет). Среди пациентов преобладали лица пожилого и старческого возраста (60–74 года — 104 (50.5 %) чел., старше 75 лет — 43 пациента (20.87 %)), больные среднего возраста составили 23.78 % (49 чел.) исследуемой популяции, и только 10 (4.85 %) пациентов были моложе 44 лет. Женщин было в 2 раза больше, чем мужчин (132 (64.08 %) и 74 (35.92 %) пациента соответственно), соотношение 1.78 : 1 (см. табл. 1). Согласно классификации Durie — Salmon, у большинства пациентов была диагностирована IIIA и IIIB стадии MM (у 87 (42.23 %) и 54 (26.21 %) больных соответственно), IIA стадия — у 60 (29.13 %) и IA стадия — только у 5 (2.43 %) больных. Среди иммунологических вариантов наиболее часто диагностировалась миелома IgG — у 134 (65.05 %) чел., а также вариант MM Бенс — Джонса с изолированной секрецией легких цепей иммуноглобулинов — у 32 (15.53 %) пациентов соответственно. С меньшей частотой регистрировался иммунологический вариант IgA — у 28 (13.59 %) пациентов, а также вариант несекретирующей MM — у 12 (5.82 %) больных соответственно

of a stringent complete response to therapy (sCR) [10–16]. However, today there are some disagreements regarding the importance of evaluating serum FLC, which makes it relevant to study their prognostic role at multiple myeloma in real clinical practice [17–21].

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the diagnostic and prognostic significance of the study of immunoglobulin free light chains κ and λ (FLC- κ and FLC- λ) and their ratio FLC κ/λ in the blood serum of patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

The study of serum immunoglobulin free light chains was carried out in 206 patients with newly diagnosed multiple myeloma taken to the Hematology Department of City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk) from 2012 to 2017 (the main group). Characteristics of patients and indicators relevant to this research are presented in Table 1. The median age of patients was 67 years (from 32 to 82 years). Elderly and senile age (60–74 years old — 104 (50.5%) patients, over 75 years old — 43 patients (20.87%)) prevailed among patients, middle-aged patients made up 23.78% (49 individuals) of the study population, and only 10 (4.85%) patients were younger than 44 years old. There were 2 times more women than men (132 (64.08%) and 74 (35.92%) patients respectively), the ratio was 1.78 : 1 (see Table 1). According to the Durie-Salmon classification, IIIA and IIIB stages of MM were diagnosed in most patients (87 (42.23%) and 54 (26.21%) patients respectively), IIA stage — in 60 (29.13%) and IA stage — only in 5 (2.43%) patients. Among immunological variants, the IgG myeloma was most often diagnosed — in 134 (65.05%) patients, as well as the Bence Jones variant of MM with isolated secretion of immunoglobulin light chains — in 32 (15.53%) patients respectively. The IgA immunological variant was recorded with less frequency — in 28 (13.59%) patients, as well as the non-secreting MM variant — in 12 (5.82%) patients respectively (see Table 1). The median follow-up was 36.2 months (4–72 months).

When analysing the unfavorable prognosis factors, in 21.36% of the patients included in the study, signs of kidney dysfunction (creatinine level ≥ 176 $\mu\text{mol/L}$) were determined; in 42.7% of patients anemia was recorded (Hb < 100 g/l); an increase in

(см. табл. 1). Медиана срока наблюдения за больными составила 36.2 мес (4–72 мес).

При анализе факторов неблагоприятного прогноза у 21.36 % пациентов, включенных в исследование, определялись признаки повреждения функции почек (уровень креатинина ≥ 176 мкмоль/л); у 42.7 % регистрировалась анемия (Hb < 100 г/л); увеличение уровня $\beta 2$ -микроглобулина (> 3.5 мг/л), снижение альбумина (< 35 г/л), гиперкальциемия (Ca ≥ 2.7 ммоль/л), а

$\beta 2$ -microglobulin (> 3.5 mg/l), a decrease in albumin (< 35 g/l), hypercalcemia (Ca ≥ 2.7 mmol/l), as well as an increase in LDH level were observed in 40.29, 30.10, 25.73 and 30.10% of patients with MM respectively; in 33.3% of the examined patients, the soft tissue plasmacytoma was detected. The median of plasma cells in the bone marrow was 24% (from 10 to 94), plasma cell infiltration $> 24\%$ was observed in 33.01% of patients (see Table 1).

Таблица 1. Характеристика больных ММ, включенных в исследование сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов ($n = 206$)

Table 1. Characteristics of MM patients included in the study of serum immunoglobulin free light chains ($n = 206$)

Показатель / Parameter	Абс. число больных Absolute number of patients	%
Вся группа / Whole group	206	100
Возраст, годы / Age, years:		
молодой (32–44) / young (32–44)	10	4.85
средний (45–59) / middle (45–59)	49	23.78
пожилой (60–74) / elderly (60–74)	104	50.5
старческий (старше 75) / senile (over 75)	43	20.87
медиана — 67 лет (32–82) / median — 67 years old (32–82)		
Пол / Gender:		
женщины / female	132	64.08
мужчины / male	74	35.92
Иммунологический вариант ММ (по данным капиллярного электрофореза и иммунофиксации) / Immunological variant of MM (according to capillary electrophoresis and immunofixation):		
IgG	134	65.05
IgA	28	13.59
СЛЦ каппа при ММ Бенс — Джонса / FLC kappa in Bence Jones MM	23	11.17
СЛЦ лямбда при ММ Бенс — Джонса / FLC lambda in Bence Jones MM	9	4.37
Нет секреции / No secretion	12	5.82
Стадия по Durie — Salmon / Stage according to Durie-Salmon:		
IA	5	2.43
IIA	60	29.13
IIIA	87	42.23
IIIB	54	26.21
Стадия по ISS / Stage according to ISS:		
I	68	33
II	66	32
III	72	35
Креатинин > 176 мкмоль/л (> 2 мг/дл) Creatinine > 176 μ mol / l (> 2 mg/dl)	44	21.36
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	88	42.7
Кальций > 0.7 ммоль/л Calcium > 0.7 mmol/l	53	25.73
$\beta 2$ -микроглобулин > 3.5 мг/л $\beta 2$ -microglobulin > 3.5 mg / l	83	40.29
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g / l	62	30.1
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	62	30.1
Мягкотканная плазмоцитома / Soft tissue plasmacytoma	68	33.01
Плазматические клетки (медиана) / Plasma cells (the median)	24 (10–94)	—
Плазматические клетки > 24 % / Plasma cells $> 24\%$	68	33.01

Примечание. ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note. LDH — lactate dehydrogenase.

также увеличение уровня ЛДГ отмечались у 40.29, 30.1, 25.73 и 30.1 % больных ММ соответственно; у 33.01 % обследованных определялось наличие мягкотканной плазмоцитомы. Медиана плазматических клеток в костном мозге составила 24 % (от 10 до 94), у 33.01 % пациентов наблюдалась плазмноклеточная инфильтрация > 24 % (см. табл. 1).

В контрольную группу включено 56 условно здоровых лиц: 34 женщины (60.7 %) и 22 (39.3 %) мужчины. Медиана возраста — 62 года (40–68 лет).

Все пациенты основной группы получили от 4 до 10 стандартных курсов химиотерапии I линии на основе бортезомиба (PAD, VCD, VMP, VD).

Концентрацию СЛЦ-κ и СЛЦ-λ (мг/л) в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью набора реактивов Freelite Human Lambda и Freelite Human Kappa (Binding Site, Великобритания). Нормальный диапазон для измерения СЛЦ-κ составил 3.3–19.4 мг/л, для СЛЦ-λ — 5.71–26.3 мг/л. После определения концентрации оценивали клональность по отношению концентрации kappa- и lambda-цепей (нормальный диапазон 0.26–1.65). Результаты, выходящие за технические пределы метода, были получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами для каждого типа цепей. Концентрацию и тип парапротеина в сыворотке крови и моче исследовали согласно стандартизованным протоколам с помощью аппаратной линейки, включающей метод капиллярного электрофореза с иммунофиксацией на аппаратах Minicap и Hydrasys (Sebia, Франция), разрешенных для клинического использования.

Для дальнейшего анализа выживаемости, в зависимости от уровня соотношения κ/λ СЛЦ, пациенты были распределены на две группы в соответствии с пороговыми значениями соотношения κ/λ СЛЦ, за которые были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой.

Статистический анализ. Сбор данных был окончен 31 декабря 2017 г. Распределение значений концентрации легких цепей обоих типов было не нормальным. Результаты определения концентрации свободных легких цепей даны в виде медиан с квартилями (в скобках) с указанием минимальных и максимальных значений. Различия показателей в исследуемых группах оценивали при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Для сравнения катего-

The control group included 56 conditionally healthy individuals: 34 women (60.7%) and 22 (39.3%) men. The median age was 62 years (40–68 years).

All patients of the main group received from 4 to 10 standard cycles of first-line chemotherapy based on bortezomib (PAD, VCD, VMP, VD).

The concentration of FLC-κ and FLC-λ (mg/l) in blood serum was determined by the immunoturbidimetric method on an automated Hitachi 911 chemistry analyzer using the Freelite Human Lambda Free and Freelite Human Kappa Free kits (Binding Site, UK). The normal range for measuring FLC-κ was 3.3–19.4 mg/l, for FLC-λ — 5.71–26.3 mg/l. After determining the concentration, clonality was evaluated by the concentration ratio of the kappa and lambda chains (the normal range 0.26–1.65). Results that went beyond the technical limits of the method were obtained by repeated serial dilutions in accordance with the programs for each type of chain. The concentration and type of paraprotein in blood serum and urine were evaluated according to standardized protocols using capillary electrophoresis with immunofixation on MINICAP and HYDRASYS instruments (Sebia, France), approved for clinical use.

For further analysis of survival, depending on the κ / λ FLC ratio level, patients were divided into two groups in accordance with cut-off values of the κ / λ FLC ratio, for which the upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken.

Statistical analysis. Data collection was completed on December 31, 2017. The distribution of the concentration values of light chain of both types was not normal. The results of FLC concentration measurement are given in the form of medians with quartiles (in brackets) indicating the minimum and maximum values. Differences in performance between the study groups were evaluated using the nonparametric Mann-Whitney test. Differences were considered significant at $p < 0.05$. To compare categorical variables, the Pearson's criterion (χ^2 -test) was used. To analyze the correlation between serum FLC and clinical parameters, the Spearman's rank correlation coefficient was calculated. The upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken as cut-off parameters in the analysis of the prognostic utility of the κ/λ FLC ratio. Quartiles were understood as the attribute values in the ranked distribution series, chosen in such a

риальных переменных использовался критерий Пирсона для χ^2 . Для анализа корреляции между сывороточными СЛЦ и клиническими параметрами рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. В качестве пороговых значений при анализе прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой. Под квартилями понимались значения признака в ранжированном ряду распределения, выбранные таким образом, что 25 % единиц совокупности будут меньше по величине Q_1 ; 25 % будут заключены между Q_1 и Q_2 ; 25 % — между Q_2 и Q_3 ; остальные 25 % превосходят Q_3 .

Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования рассчитывали по методу Kaplan — Meier. Общую выживаемость определяли как промежуток времени от даты включения в протокол больных до смерти от любой причины (полное наблюдение) или до даты последней явки больного (цензурированное наблюдение). Достоверность различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью логрангового критерия (log rank test), различия считались достоверными при $p < 0.05$. Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском развития события рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимые факторы были дополнительно проверены в многомерной логистической регрессии. Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применялась модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95% ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0.05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 13.0) и SPSS (версия 23.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении содержания СЛЦ было выявлено, что концентрации СЛЦ- κ и СЛЦ- λ в сыворотке крови практически здоровых людей (группа контроля) были сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов (СЛЦ- κ : 12.6 (3.3–19.4) мг/л; СЛЦ- λ : 11.5 (5.7–26.3) мг/л; соотношение СЛЦ κ/λ : 1.33 (0.25–1.65)) (табл. 2).

При анализе СЛЦ- κ и СЛЦ- λ и их соотношения в сыворотке крови больных ММ патологическое соотношение κ/λ СЛЦ (при нормальном уров-

way that 25% of the units of the totality will be less than Q_1 ; 25% will be concluded between Q_1 and Q_2 ; 25% — between Q_2 and Q_3 ; the remaining 25% will surpass Q_3 .

Overall survival (OS) and progression-free survival were calculated using the Kaplan-Meier method. Overall survival was determined as the time interval from the date of inclusion in the protocol of patients to death from any cause (complete observation) or to the date of the last follow-up of the patient (censored observation). Progression-free survival (PFS) was defined as the time from establishing diagnosis to the date of progression, relapse, or death, with graphical plotting of survival curves. The significance of differences in survival in the study groups was calculated using the log-rank test, the differences were considered valid at $p < 0.05$. To evaluate the association between the studied factors and the risk of the event, the odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (CI). Statistically significant factors were further verified in multiple logistic regression. To predict the risk of an event and assess the impact of independent predictors on this risk, the Cox regression risk model was used with 95% CI. Differences between the compared parameters were considered valid at $p < 0.05$. Statistical data processing was performed using the statistical software package STATISTICA (version 13.0) and SPSS (version 23.0).

RESULTS AND DISCUSSION

When measuring the concentration of FLC, we found that the serum FLC- κ and FLC- λ levels in apparently healthy individuals (control group) were comparable with the reference parameters recommended by the manufacturer of assay kits (FLC- κ : 12.6 (3.3–19.4) mg/l ; FLC- λ : 11.5 (5.7–26.3) mg/l; κ/λ FLC ratio: 1.33 (0.25–1.65)) (Table 2).

In the analysis of serum FLC- κ and FLC- λ and their ratio in patients with MM, the pathological κ/λ FLC ratio (normal level being 0.25–1.65) was observed in 98.54% of patients (203 of 206) while production of Bence Jones monoclonal protein or full-sized immunoglobulin (IgG and IgA), detected by standard immunochemical assays, was determined in 94.17% of patients (194 of 206), which indicates a higher sensitivity of serum FLC assay.

Further analysis of the prognostic significance of SLC included only MM patients with detectable free light chain secretion ($n = 203$). Among the examined, the MM patients with involved FLC- κ pre-

не (0.25–1.65)) наблюдалось у 98.54 % пациентов (у 203 чел. из 206), в то время как продукция моноклонального белка Бенс — Джонса или полно-размерного иммуноглобулина (IgG и IgA), выявляемая при стандартном иммунохимическом исследовании, определялась у 94.17 % больных (у 194 чел. из 206), что свидетельствует о более высокой чувствительности анализа сывороточных СЛЦ.

В дальнейший анализ прогностической значимости СЛЦ были включены только больные ММ с детектируемой секрецией свободных легких цепей ($n = 203$). Среди обследованных преобладали больные ММ с вовлеченными СЛЦ-κ — 143 больных (70.44 %), в то время как вовлеченные СЛЦ-λ зарегистрированы только у 60 пациентов (29.56 %). Таким образом, каппа-цепь секретируется в 2.38 раза чаще, что согласуется с литературными данными о преимущественной секреции СЛЦ-κ плазматическими клетками в норме и при развитии парапротеинемических состояний и связано с особенностями перестроек генов иммуноглобулинов в лимфоидных клетках [21, 22].

Медиана уровня сывороточной СЛЦ-κ ($n = 143$) у пациентов с ММ составила 702 мг/л (диапазон 59.6–5480 мг/л), а СЛЦ-λ ($n = 60$) — 493.2 мг/л (диапазон 45.2–775.4 мг/л). Медиана соотношения κ/λ СЛЦ составила 55.7 (диапазон 0.04–244.8) (см. табл. 2).

Следует отметить, что уровень секреции вовлеченных СЛЦ различался в зависимости от типа ММ и был статистически значимо выше,

vailed — 143 (70.44%) while the involved FLC-λ was registered only in 63 patients (29.56%). Thus, the kappa chain is secreted 2.2 times more often which is consistent with published data on the predominant secretion of FLC-κ by plasma cells normally and during the development of paraproteinemic states and is associated with the peculiarities of immunoglobulin gene rearrangements in lymphoid cells [21, 22].

The median level of serum FLC-κ ($n = 143$) in patients with MM was 702 mg/l (range 59.6–5480 mg/l) while FLC-λ ($n = 60$) — 493.2 mg/l (range 45.2–775.4 mg/l). The median of the κ/λ FLC ratio was 55.7 (range 0.04–244.8) (see Table 2).

It should be noted that the level of involved FLCs secretion was different depending on the type of MM and statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). The highest median value of the involved FLC-κ was recorded in the group of patients with Bence Jones myeloma — 3171.3 mg/l (1320–8450), 8 times less than in the group of patients with IgA myeloma — 396.3 mg/l (76.5–2580), and for IgG myeloma the secretion of FLC-κ was the lowest and amounted to only 356.2 mg/l (38.5–1570) (see Table 2).

A similar tendency was observed in patients with secretion of involved FLC-λ. The highest median of FLC-λ was observed in patients with Bence Jones myeloma — 3861.2 mg/l (986.4–4450), in IgA myeloma the level of FLC-λ secretion was

Таблица 2. Секретция вовлеченных κ- и λ- СЛЦ при различных типах множественной миеломы
Table 2. Secretion of involved κ and λ FLC in various types of multiple myeloma

Маркер Marker	Контрольная группа Control group ($n = 56$)	Все больные ММ All patients with MM ($n = 203$)	Больные IgG миеломой Patients with IgG myeloma ($n = 134$)	Больные IgA миеломой Patients with IgA myeloma ($n = 28$)	Больные миеломой Бенс — Джонса Patients with Bence Jones myeloma ($n = 41$)	p
СЛЦ-κ (мг/л) FLC-κ (mg/l) ($n = 143$) (70.44 %)	12.6 (6.8–19.2)	702 (59.6–5480)	356.2 (38.5–1570)	396.3 (76.5–2580)	3171.3 (1320–8450)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.001$
СЛЦ-λ (мг/л) FLC-λ (mg/l) ($n = 60$) (29.56 %)	11.5 (6.6–18.3)	493.2 (45.2–775.4)	216.5 (45.2–882.1)	477.1 (58.2–1748)	3861.2 (986.4–4450)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.001$
Соотношение κ/λ ($n = 203$) κ/λ ratio ($n = 203$)	1.33 (0.85–1.62)	55.7 (0.04–244.8)	25.71 (0.15–156.19)	38.42 (0.12–110.5)	58.6 (0.23–204.5)	$p_{1,2} < 0.001$ $p_3 < 0.007$
	0.26–1.65	0.002–426.5	0.05–100.2	0.02–85.5	0.02–244.8	

Примечания. 1. СЛЦ — свободные легкие цепи иммуноглобулинов. 2. Результаты даны в виде медианы с квантилями (в скобках); курсивом ниже — минимальное и максимальное значения маркера; p — различия достоверны между всеми группами.

Notes: 1. FLC — immunoglobulin free light chains. 2. The results are given as a median with quartiles (in brackets); in italics below — the minimum and maximum values of the marker; p — differences are significant between all groups.

чем в группе контроля ($p < 0.001$). Наиболее высокое значение медианы вовлеченных СЛЦ-к было зарегистрировано в группе больных миеломой Бенс — Джонса — 3171.3 мг/л (1320–8450), в 8 раз меньше она была в группе больных с IgA миеломой — 396.3 мг/л (76.5–2580), а при миеломе IgG секрета СЛЦ-к была наименьшей и составила только 356.2 мг/л (38.5–1570) (см. табл. 2).

У пациентов с секрецией вовлеченных СЛЦ-λ наблюдалась схожая тенденция. Максимальной медиана СЛЦ-λ была отмечена у пациентов с миеломой Бенс — Джонса — 3861.2 мг/л (986.4–4450), при IgA миеломе уровень секреции СЛЦ-λ составил 477.1 мг/л (58.2–1748), а при IgG миеломе — 216.5 мг/л (45.2–882.1) соответственно (см. табл. 2).

Для анализа прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ в качестве пороговых значений были приняты верхний и нижний квартили соотношения κ/λ СЛЦ в группе больных множественной миеломой, при этом прогностически неблагоприятными считали значения соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 . В соответствии с выделенными пороговыми значениями больные ММ были разделены на две прогностические группы: с соотношением κ/λ СЛЦ ≤ 0.04 или > 65 ($n = 56$) — неблагоприятный прогноз и с соотношением κ/λ СЛЦ 0.04–65 ($n = 147$) — благоприятный прогноз.

В дальнейшем, для подтверждения прогностического значения соотношения κ/λ СЛЦ, проводилось изучение взаимосвязи данного показателя с известными при ММ факторами неблагоприятного прогноза. Результаты оценки представлены в табл. 3. Различий в распределении по полу и возрасту у больных анализируемых групп отмечено не было. В группе с прогностически неблагоприятным соотношением κ/λ СЛЦ ≤ 0.04 или > 65 оказалось достоверно больше пациентов с высоким уровнем β2-микроглобулина (> 3.5 мг/л) ($p < 0.001$), плазмноклеточной инфильтрацией КМ $> 24\%$ ($p < 0.001$), IIIB стадией заболевания (по Durie — Salmon) ($p < 0.001$), стадией III по ISS ($p < 0.025$), с типом парапротеина IgA ($p < 0.004$), миеломой Бенс — Джонса ($p < 0.007$), почечной недостаточностью (креатинин > 176 мкмоль/л) ($p < 0.023$) и высоким уровнем ЛДГ (> 450 ед./л) ($p < 0.006$) (см. табл. 3.)

Корреляционный анализ между соотношением κ/λ СЛЦ в целом по группе с известными неблагоприятными факторами прогноза при ММ показал умеренную положительную корреляционную взаимосвязь соотношения κ/λ СЛЦ с β2-микроглобулином ($r = 0.461$, $p < 0.001$), уровнем креатинина ($r = 0.380$, $p < 0.002$), про-

477.1 мг/л (58.2–1748), and in IgG myeloma — 216.5 мг/л (45.2–882.1) respectively (see Table 2).

To analyze the prognostic significance of the κ/λ FLC ratio, the upper and lower quartiles of the κ/λ FLC ratio in the group of patients with multiple myeloma were taken as cut-off values, while the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 was considered prognostically unfavorable. In accordance with the assigned threshold values, patients with MM were divided into two prognostic groups: with the κ/λ FLC ratio ≤ 0.04 or > 65 ($n = 56$) — unfavorable prognosis, and with the κ/λ FLC ratio 0.04–65 ($n = 147$) — favorable prognosis.

To confirm the prognostic value of the κ/λ FLC ratio, the correlation of this parameter with unfavorable prognostic factors known for MM was studied subsequently. The evaluation results are presented in Table 3. No differences in distribution by gender and age were noted in patients of the analyzed groups. In the group with the unfavorable prognostic κ/λ FLC ratio ≤ 0.04 or > 65 , there were significantly more patients with high β2-microglobulin level (> 3.5 mg/l) ($p < 0.001$), plasma cell infiltration of BM $> 24\%$ ($p < 0.001$), IIIB stage of the disease (according to Durie-Salmon) ($p < 0.001$), stage III according to ISS ($p < 0.025$), IgA type paraprotein ($p < 0.004$), Bence Jones myeloma ($p < 0.007$), renal failure (creatinine > 176 μmol/l) ($p < 0.023$) and high LDH level (> 450 units/l) ($p < 0.006$) (see Table 3).

Correlation analysis between the κ/λ FLC ratio for the whole group with known for MM unfavorable prognostic factors showed moderate positive correlation between the κ/λ FLC ratio and β2-microglobulin level ($r = 0.461$, $p < 0.001$), creatinine level ($r = 0.380$, $p < 0.002$), the percentage of plasma cells in BM ($r = 0.420$, $p < 0.001$), LDH level ($r = 0.520$, $p < 0.001$) and negative correlation with hemoglobin level ($r = -0.410$, $p < 0.001$) (Table 4).

An analysis of the correlation between serum FLC-κ and FLC-λ levels and the evaluated clinical parameters, regardless of the light chain isotype, also showed a positive correlation with the level of β2-microglobulin ($r = 0.42$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.40$, $p < 0.001$ for FLC-λ), creatinine ($r = 0.332$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.310$, $p < 0.001$ for FLC-λ), the percentage of plasma cells in BM ($r = 0.410$, $p < 0.001$ for FLC-κ and $r = 0.370$, $p < 0.015$ for FLC-λ) and LDH level ($r = 0.481$, $p < 0.006$ for FLC-κ and $r = 0.440$, $p < 0.007$ for FLC-λ) (see Table 4).

центом плазматических клеток в КМ ($r = 0.420$, $p < 0.001$), уровнем ЛДГ ($r = 0.520$, $p < 0.001$) и отрицательную взаимосвязь с уровнем гемоглобина ($r = -0.410$, $p < 0.001$) (табл. 4).

Thus, the correlation between FLC-κ, FLC-λ and the κ/λ FLC ratio with known markers reflecting proliferative activity, tumor volume and aggressiveness of the disease indicates the prognostic sig-

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика обследуемой группы больных с ММ в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ, абс. (%)

Table 3. Clinical and demographic characteristics of the examined group of patients with MM, depending on the value of the κ/λ FLC ratio, abs. (%)

Показатель / Parameter	Вся группа Whole group (n = 203)	κ/λ СЛЦ FLC = 0.04– 65 (n = 147)	κ/λ СЛЦ FLC < 0.04 или > 65 (n = 56)	p
Возраст, годы / Age, years:				
молодой (29–44) / young (29–44)	10 (4.93)	6 (4.08)	4 (7.14)	—
средний (45–59) / middle (45–59)	46 (22.66)	34 (23.13)	12 (21.43)	<0.09
пожил (60–74) / elderly (60–74)	104 (51.23)	74 (50.34)	30 (53.57)	<0.08
старческий (старше 75) / senile (over 75)	43 (21.18)	33 (22.45)	10 (17.86)	<0.07
медиана / median	67 (29–82)	66 (36–76)	64 (29–82)	<0.09
Пол / Gender:				
женщины / female	131 (64.53)	101 (68.71)	30 (53.57)	<0.08
мужчины / male	72 (35.47)	46 (31.29)	26 (46.43)	<0.06
Иммунологический вариант ММ / Immunological variant of MM:				
IgG	134 (66.0)	113 (78.87)	21 (37.5)	<0.08
IgA	28 (13.8)	13 (8.84)	15 (26.79)	<0.004
СЛЦ каппа при ММ Бенс — Джонса FLC kappa at Bence Jones MM	30 (14.78)	17 (11.6)	13 (23.21)	<0.06
СЛЦ лямбда при ММ Бенс — Джонса FLC lambda at Bence Jones MM	11 (5.42)	4 (2.72)	7 (12.5)	<0.005
Стадия по Durie — Salmon / Stage according to Durie — Salmon:				
IA	2 (0.99)	2 (1.36)	0	<0.06
IIA	60 (29.55)	44 (29.93)	16 (28.57)	<0.7
IIIA	87 (42.86)	66 (44.9)	21 (37.5)	<0.09
IIIB	54 (26.6)	35 (23.81)	19 (33.93)	<0.001
Стадия по ISS / Stage according to ISS:				
I	65 (32.02)	44 (29.93)	21 (37.5)	<0.08
II	66 (32.51)	55 (37.41)	11 (19.64)	<0.05
III	72 (35.47)	48 (32.66)	24 (42.86)	<0.025
Креатинин > 176 мкмоль/л (>2 мг/дл) Creatinine > 176 μmol/l (>2 mg/dl)	44 (21.67)	25 (17)	19 (33.93)	<0.001
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	88 (43.35)	61 (41.49)	27 (48.21)	<0.06
Кальций > 2.7 ммоль/л Calcium > 2.7 mmol/l	53 (26.1)	36 (24.49)	17 (30.36)	<0.09
β2-микроглобулин > 3.5 мг/л β2-microglobulin > 3.5 mg/l	83 (40.89)	54 (36.73)	29 (51.79)	<0.001
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g/l	62 (30.54)	44 (29.93)	18 (32.14)	<0.8
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	62 (30.1)	41 (27.89)	21 (37.5)	<0.006
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	68 (33.49)	52 (35.37)	16 (28.57)	<0.09
Плазматические клетки (медиана) Plasma cells (the median)	24 (10–94)	18 (10–46)	28 (20–94)	
Плазматические клетки > 24 % Plasma cells > 24 %	68 (33.49)	45 (30.61)	23 (41.07)	<0.001

Примечание. p — уровень статистической значимости при сравнении групп с κ/λ СЛЦ 0.04–65 и κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65.

Notes. p — the level of statistical significance when comparing groups with FLC κ/λ 0.04–65 and FLC κ/λ < 0.04 or > 65.

Отдельный анализ корреляционной взаимосвязи между уровнем сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ и оцениваемыми клиническими показателями, независимо от изотипа легкой цепи, также показал положительную корреляционную взаимосвязь с уровнем β2-микроглобулина ($r = 0.42$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.40$, $p < 0.001$ для СЛЦ-λ), уровнем креатинина ($r = 0.332$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.310$, $p < 0.001$ для СЛЦ-λ), процентом плазматических клеток в КМ ($r = 0.410$, $p < 0.001$ для СЛЦ-κ и $r = 0.370$, $p < 0.015$ для СЛЦ-λ) и уровнем ЛДГ ($r = 0.481$, $p < 0.006$ для СЛЦ-κ и $r = 0.440$, $p < 0.007$ для СЛЦ-λ) (см. табл. 4).

Таким образом, взаимосвязь СЛЦ-κ, СЛЦ-λ и соотношения κ/λ СЛЦ с известными маркерами, отражающими пролиферативную активность, объем опухолевой массы и агрессивность течения заболевания, указывает на прогностическое значение данных показателей при ММ, что подтверждается результатами других исследователей [10, 14]. Так, согласно данным J.L. Garcia de Veas Silva et al., высокий уровень соотношения κ/λ СЛЦ (>47) коррелировал с наличием почечной недостаточности (креатинин > 2 мг/дл, $p = 0.023$), высоким уровнем β2-микроглобулина (>3.5 мг/л, $p < 0.001$) и М-градиента (>3 г/дл, $p = 0.007$), плазмоклеточной инфильтрацией КМ > 20 % ($p < 0.001$) и наличием литических поражений костей ($p = 0.006$), а также стадией III по ISS ($p < 0.001$) [23].

С целью подтверждения прогностической значимости изучаемых маркеров (соотношения

нificance of these parameters in MM, which is confirmed by the results of other researchers [10, 14]. So, according to J.L. Garcia de Veas Silva et al., the high κ/λ FLC ratio (>47) correlated with renal failure presence (creatinine > 2 mg/dl, $p = 0.023$), high levels of β2-microglobulin (>3.5 mg/l, $p < 0.001$) and M-gradient (>3 g/dl, $p = 0.007$), plasma cell infiltration of BM > 20% ($p < 0.001$) and lytic bone lesions ($p = 0.006$), as well as stage III according to ISS ($p < 0.001$) [23].

In order to confirm the prognostic significance of the studied markers (κ/λ FLC ratio, serum FLC-κ and FLC-λ level), as well as of other parameters that correlate with tumor volume and the aggressive course of the disease, an analysis of their effect on the survival of MM patients with Cox univariate and multivariate regression method was conducted. Components with $p < 0.05$ in the univariate analysis were subsequently included in the multivariate analysis. The characteristics of the evaluated prognostic factors are presented in Table 5.

The results of the study showed that in univariate analysis, factors such as the level of FLC-κ and FLC-λ were higher than the median obtained in the whole group (FLC-κ ≥ 702 and FLC-λ ≥ 493.2 mg/l), the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65, a high-risk group according to the MCI index (2–3 points), creatinine > 176 μmol/l, hemoglobin < 100 g/l, β2-microglobulin > 3.5 mg/l, LDH level > 450 units/l, albumin < 35 g/l and stages II and III according to ISS (Table 5).

Таблица 4. Корреляционный анализ между клиническими параметрами ММ и уровнями соотношения κ/λ СЛЦ, вовлеченными СЛЦ капша и лямбда

Table 4. Correlation analysis between the clinical parameters of MM and the levels of the κ/λ FLC ratio, involved FLC kappa and lambda

Показатель / Parameter	Соотношение СЛЦ κ/λ у пациентов с ММ (вся группа, n = 203) κ/λ FLC ratio in MM patients (whole group, n = 203)		Уровень вовлеченных СЛЦ-κ у пациентов с ММ (n = 143) Involved FLC-κ level in MM patients (n = 143)		Уровень вовлеченных СЛЦ-λ у пациентов с ММ (n = 60) Involved FLC-λ level in MM patients (n = 60)	
	r	p	r	p	r	p
Креатинин / Creatinine	0.380	<0.002	0.332	<0.001	0.310	<0.001
Гемоглобин / Hemoglobin	-0.410	<0.001	-0.314	0.002	-0.116	0.292
Кальций / Calcium	0.120	0.540	0.042	0.688	-0.036	0.744
β2-микроглобулин / β2-microglobulin	0.461	<0.001	0.420	<0.001	0.40	<0.001
Альбумин / Albumin	-0.223	0.082	-0.082	0.430	-0.073	0.508
ЛДГ / LDH	0.520	<0.001	0.481	0.006	0.440	0.007
Плазмоклеточная инфильтрация КМ Plasma cell infiltration of BM	0.420	<0.001	0.410	<0.001	0.370	<0.015

Примечание. r – коэффициент корреляции.

Note. r – correlation coefficient.

κ/λ СЛЦ, уровня сывороточных СЛЦ-κ и СЛЦ-λ), а также других показателей, коррелирующих с объемом опухолевой массы и агрессивным характером течения заболевания, проводился анализ их влияния на выживаемость больных ММ методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0.05$ в однофакторном анализе были в последующем включены в многофакторный анализ. Характеристика оцениваемых прогностических факторов представлена в табл. 5.

Результаты исследования показали, что в однофакторном анализе существенное влияние на общую выживаемость больных ММ оказали такие факторы, как уровень СЛЦ-κ и СЛЦ-λ выше медианы, полученной в целом по группе (СЛЦ-κ ≥ 702 и СЛЦ-λ ≥ 493.2 мг/л), соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 , группа высокого риска согласно индекса МСІ (2–3 балла), уровень креатинина > 176 мкмоль/л, гемоглобин < 100 г/л, β2-микроглобулин

When performing Cox's multivariate regression analysis, an adverse statistically significant effect was preserved for the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 (OR — 3.85, 95% CI 2.12–6.48, $p < 0.001$), high-risk group according to the MCI index (2–3 points) (OR — 3.37, 95% CI 1.85–7.42, $p = 0.003$), stages II and III according to ISS (OR — 1.89, 95% CI 1.64–3.78, $p = 0.003$ and OR — 3.21, 95% CI 1.66–3.77, $p < 0.001$), β2-microglobulin > 3.5 mg/l (OR — 3.01, 95% CI 1.92–4.85, $p < 0.001$), the LDH level > 450 units/l (OR — 1.92, 95% CI 1.55–2.76, $p = 0.004$), which confirms the independent prognostic significance of these parameters for MM (see Table 5).

When analyzing survival, depending on the level of the κ/λ FLC ratio, it was found that the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 is associated with a higher risk of mortality. The median follow-up period was 36.2 months (4–72 months). During the observation period, 52 deaths from MM were recorded:

Таблица 5. Анализ предикторов общей выживаемости больных ММ методом регрессии Кокса ($n = 206$)
Table 5. Analysis of overall survival predictors in patients with MM using Cox regression ($n = 206$)

Предикторы / Predictors	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ Multivariate analysis		
	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	p
Стадия по ISS / Stage according to ISS:						
II	2.03	1.86–4.31	0.001	1.89	1.64–3.78	0.003
III	3.97	2.21–5.19	< 0.001	3.21	1.66–3.77	< 0.001
Количество плазматических клеток в КМ ≥ 24 % Number of plasma cells in BM ≥ 24 %	1.48	1.29–2.02	0.24	—	—	—
СЛЦ-κ ≥ 702 мг/л FLC-κ ≥ 702 mg/l	2.42	1.79–3.42	0.030	—	—	—
СЛЦ-λ ≥ 493.2 мг/л FLC-λ ≥ 493.2 mg/l	2.35	1.25–3.14	0.032	—	—	—
κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 FLC κ/λ < 0.04 or > 65	4.22	2.55–7.64	< 0.001	3.85	2.12–6.48	< 0.001
Альбумин < 35 г/л Albumin < 35 g/l	1.95	1.45–2.69	0.002	—	—	—
Гемоглобин < 100 г/л Hemoglobin < 100 g/l	1.87	1.28–3.22	0.004	—	—	—
Креатинин > 176 мкмоль/л (> 2 мг/дл) Creatinine > 176 μmol/l (> 2 mg/dl)	1.92	1.33–3.21	0.003	—	—	—
ЛДГ > 450 ед./л LDH > 450 units/l	2.02	1.67–2.88	0.003	1.92	1.55–2.76	0.004
Са > 2.7 ммоль/л Ca > 2.7 mmol/l	1.55	1.21–3.05	0.09	—	—	—
β2-микроглобулин > 3.5 мг/л β2-microglobulin > 3.5 mg/l	3.44	2.24–5.35	< 0.001	3.01	1.92–4.85	< 0.001
Мягкотканная плазмацитома Soft tissue plasmacytoma	0.806	0.97–1.15	0.549	—	—	—
Возраст старше 65 лет Age over 65	0.934	0.72–1.25	0.453	—	—	—
Мужской пол / Male kind	0.92	0.61–1.93	0.520	—	—	—
Группа высокого риска по индексу коморбидности МСІ 2–3 балла High-risk group according to the MCI comorbidity index (2–3 points)	3.77	1.72–8.38	0.001	3.37	1.85–7.42	0.003

> 3.5 мг/л, уровень ЛДГ > 450 ед./л, альбумин < 35 г/л и стадии по ISS II и III (см. табл. 5).

При проведении многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса неблагоприятное статистически значимое влияние сохранилось для соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 (ОШ — 3.85, 95% ДИ 2.12–6.48, $p < 0.001$), группы высокого риска согласно индекса МСІ (2–3 балла) (ОШ — 3.37, 95% ДИ 1.85–7.42, $p = 0.003$), стадий по ISS II и III (ОШ — 1.89, 95% ДИ 1.64–3.78, $p = 0.003$ и ОШ — 3.21, 95% ДИ 1.66–3.77, $p < 0.001$), β_2 -микроглобулина > 3.5 мг/л (ОШ — 3.01, 95% ДИ 1.92–4.85, $p < 0.001$), уровня ЛДГ > 450 ед./л (ОШ — 1.92, 95% ДИ 1.55–2.76, $p = 0.004$), что подтверждает самостоятельное прогностическое значение данных показателей при ММ (см. табл. 5).

При анализе выживаемости в зависимости от уровня соотношения κ/λ СЛЦ выявлено, что значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 ассоциируется с более высоким риском смертности. Медиана срока наблюдения за больными составила 36.2 мес (4–72 мес). В течение периода наблюдения было зарегистрировано 52 смерти от ММ: 39 — в группе пациентов с соотношением κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 и 13 с соотношением κ/λ СЛЦ, равным 0.04–65.

Медиана общей выживаемости в группе пациентов с κ/λ СЛЦ 0.04–65 составила 76 мес по сравнению с 49 мес в группе пациентов с κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 ($p < 0.001$). Пятилетняя общая выживаемость составила 75 и 42 % в группах с κ/λ СЛЦ 0.04–65 и κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 соответственно ($p < 0.001$) (рисунок).

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что значение соотношения κ/λ СЛЦ можно использовать для оценки общей выживаемости больных множественной миеломой, при этом соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 является неблагоприятным фактором прогноза, что согласуется с данными других авторов [11, 14, 23]. Так, взаимосвязь уровня соотношения κ/λ СЛЦ в дебюте ММ с исходом заболевания впервые была показана в исследовании М.С. Киртсонис et al., по результатам которого 5-летняя ОВ независимо от стадии ISS составила 82 и 30 % для пациентов с соотношением κ/λ СЛЦ меньше или больше медианного значения [10]. Аналогичные результаты были получены в исследовании клиники Мейо, где аномальное соотношение κ/λ СЛЦ на этапе первичной диагностики ММ также оказалось независимым фактором прогноза [11, 24]. В данном исследовании пациенты с соотношением κ/λ СЛЦ < 0.03 или > 32 характеризовались худшим прогнозом и меньшей выживаемо-

39 — in the group of patients with the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 and 13 with the κ/λ FLC ratio of 0.04–65.

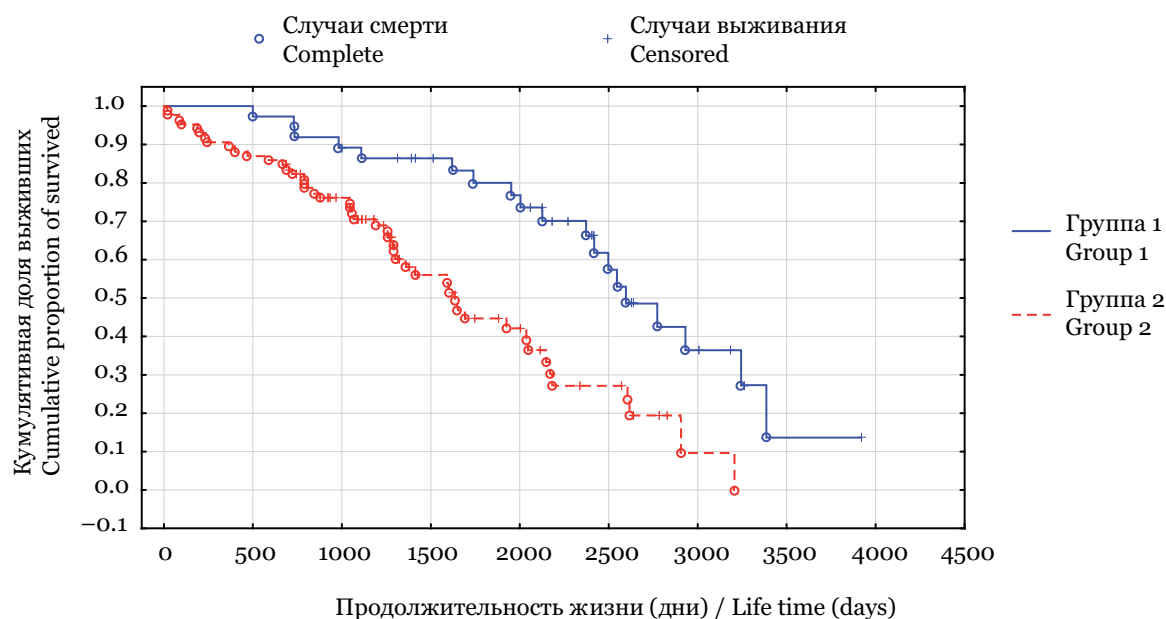
The median overall survival in the group of patients with FLC κ/λ 0.04–65 was 60 months compared to 35 months in the group of patients with FLC κ/λ < 0.04 or > 65 ($p < 0.001$). Five-year overall survival was 75 and 42% in groups with FLC κ/λ 0.04–65 and FLC κ/λ < 0.04 or > 65 respectively ($p < 0.001$) (Figure).

The results of our research indicate that the κ/λ FLC ratio can be used to assess the overall survival of patients with multiple myeloma, while the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 is an unfavorable prognostic factor, which is consistent with data from other authors [11, 14, 23]. Thus, the relationship between the level of the κ/λ FLC ratio in the MM onset with the outcome of the disease was first shown in the M.C. Kyrtsionis et al. according to which the 5-year OS, regardless of the ISS stage, was 82 and 30% for patients with a κ/λ FLC ratio less or more than the median value [10]. Similar results were obtained in a Mayo Clinic research, where the abnormal κ/λ FLC ratio at the stage of primary diagnosis of MM also turned out to be an independent prognosis factor [11, 24]. In this research, patients with an κ/λ FLC ratio < 0.03 or > 32 had a worse prognosis and lower survival compared to patients with a κ/λ FLC ratio within normal limits (Me OS was 30 and 48 months respectively). The obtained results suggest that the κ/λ FLC ratio can eventually be included in the ISS system to improve the risk stratification of patients with MM.

According to the results of our research, the cut-off levels of the κ/λ FLC ratio for stratifying patients into groups of favorable and unfavorable outcome were higher than in the C.L. Snozek et al. [11] (the κ/λ FLC ratio < 0.03 or > 32), Y. Xu et al. [14] (the κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 25) and J.L. Garcia de Veas Silva et al. [23] (the κ/λ FLC ratio < 47 or ≥ 47), but were close to the values obtained by P. Sthaneshwar et al. [13] (the κ/λ FLC ratio > 50.5 and < 0.04) [10, 11, 13, 23]. Meanwhile, all the analyzed cut-off levels showed good results in terms of predicting overall and progressive survival, which confirms not only the diagnostic, but also the prognostic significance of measuring FLC in MM patients.

CONCLUSION

The study showed that the measuring of FLC in the blood serum of patients with MM increases



Общая выживаемость пациентов с ММ в зависимости от значения соотношения κ/λ СЛЦ (группа 1 — низкий риск (κ/λ СЛЦ 0.04–65), группа 2 — высокий риск (κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65). Достоверность различий выживаемости в log-rank $p < 0.001$

Overall survival of patients with MM depending on the FLC κ/λ ratio (group 1 — low risk (FLC κ/λ 0.04–65), group 2 — high risk (FLC κ/λ < 0.04 or > 65). Significance of differences in survival in log-rank $p < 0.001$

стью по сравнению с пациентами с соотношением κ/λ СЛЦ в пределах нормы (*Ме* ОБ составила 30 и 48 мес соответственно). Полученные результаты дают основание предполагать, что соотношение κ/λ СЛЦ со временем может быть включено в систему ISS для улучшения стратификации риска пациентов с ММ.

Согласно результатам нашего исследования, пороговые значения соотношения κ/λ СЛЦ для стратификации пациентов на группы благоприятного и неблагоприятного прогноза оказались выше, чем в приведенных ранее результатах С.Л. Snozek et al. [11] (соотношение κ/λ СЛЦ < 0.03 или > 32), Y. Xu et al. [14] (соотношение κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 25) и J.L. Garcia de Veas Silva et al. [23] (соотношение κ/λ СЛЦ < 47 или ≥ 47), но были близки к значениям, полученным P. Sthaneshwar et al. [13] (соотношение κ/λ СЛЦ > 50.5 и < 0.04) [10, 11, 13, 23]. Между тем все анализируемые пороговые значения показали хорошие результаты с точки зрения прогноза общей и беспрогрессивной выживаемости, что является подтверждением не только диагностической, но и прогностической значимости определения СЛЦ у больных ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что определение СЛЦ в сыворотке крови больных

diagnostic capabilities and can be used to assess the survival prognosis. Our results complement previous researches and confirm that determination of FLC and the κ/λ FLC ratio plays an important role in the survival of patients with MM. The κ/λ FLC ratio < 0.04 or > 65 allows us to divide patients with MM into risk groups with significantly different outcomes and can be used to identify patients with high risk who need more aggressive therapy and more detailed monitoring of the response to it.

ММ повышает диагностические возможности и может быть использовано для оценки прогноза выживаемости. Полученные нами результаты дополняют предыдущие исследования и подтверждают, что определение СЛЦ и соотношения κ/λ СЛЦ играет важную роль в выживании пациентов с ММ. Значение соотношения κ/λ СЛЦ < 0.04 или > 65 позволяет разделить пациентов с ММ на группы риска с достоверно различающимися исходами и может быть использовано для выявления больных с высоким риском, нуждающихся в более агрессивной терапии и детальном мониторинге ответа на нее.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma // *Leukemia*. 2014 Apr. Vol. 28 (4). P. 980.
2. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma // *Blood Cancer J*. 2019. Vol. 9 (3): 26 (2019).
3. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. International staging system for multiple myeloma // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (15). P. 3412–3420.
4. Maltezas D., Dimopoulos M.A., Katodritou I. et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents // *Hematol. Oncol*. 2013. Vol. 31 (2). P. 96–102.
5. Iriuchishima H., Saitoh T., Handa H. et al. A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents // *Eur. J. Haematol*. 2015 Feb. Vol. 94 (2). P. 145–151.
6. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group // *J. Clin. Oncol*. 2015 Sep 10. Vol. 33 (26). P. 2863–2869.
7. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance // *Blood*. 2005 Aug 1. Vol. 106 (3). P. 812–817.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma // *Blood*. 2008 Jan 15. Vol. 111 (2). P. 785–789.
9. Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone // *Blood*. 2006 Sep 15. Vol. 108 (6). P. 1979–1983.
10. Kyrtsolis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma // *Br. J. Haematol*. 2007 May. Vol. 137 (3). P. 240–243.
11. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system // *Leukemia*. 2008 Oct. Vol. 22 (10). P. 1933–1937.
12. van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis // *Blood*. 2007 Aug 1. Vol. 110 (3). P. 827–832.
13. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S., Nordin N., Gin Gin G. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2009 Jan. Vol. 47 (9). P. 1101–1107.
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kyle R.A., Rajkumar S.V. (2014, Apr). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 28 (4), 980.
2. Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M.V. (2019). Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.*, 9 (3), 26.
3. Greipp P.R., Miguel J.S., Dune B.G.M. et al. (2005). International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 23 (15), 3412–3420.
4. Maltezas D., Dimopoulos M.A., Katodritou I. et al. (2013). Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematol. Oncol.*, 31 (2), 96–102.
5. Iriuchishima H., Saitoh T., Handa H. et al. (2015, Feb). A new staging system to predict prognosis of patients with multiple myeloma in an era of novel therapeutic agents. *Eur. J. Haematol.*, 94 (2), 145–151.
6. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. (2015, Sep 10). Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.*, 33 (26), 2863–2869.
7. Rajkumar S.V., Kyle R.A., Therneau T.M. et al. (2005, Aug 1). Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 106 (3), 812–817.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A., Katzmann J.A. et al. (2008, Jan 15). Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *Blood*, 111 (2), 785–789.
9. Dingli D., Kyle R.A., Rajkumar S.V. et al. (2006, Sep 15). Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone. *Blood*, 108 (6), 1979–1983.
10. Kyrtsolis M.C., Vassilakopoulos T.P., Kafasi N. et al. (2007, May). Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, 137 (3), 240–243.
11. Snozek C.L.H., Katzmann J.A., Kyle R.A. et al. (2008, Oct). Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia*, 22 (10), 1933–1937.
12. Van Rhee F., Bolejack V., Hollmig K. et al. (2007, Aug 1). High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood*, 110 (3), 827–832.
13. Sthaneshwar P., Nadarajan V., Maniam J.A.S., Nordin N., Gin Gin G. (2009, Jan). Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 47 (9), 1101–1107.
14. Xu Y., Sui W., Deng S. et al. (2013, Jan). Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio

- light chains // *Leuk. Lymphoma*. 2013 Jan. Vol. 54 (1). P. 123–132.
15. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1 // *Blood*. 2011 May 5. Vol. 117 (18). P. 4691–4695.
 16. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006 Sep. Vol. 20 (9). P. 1467–1473.
 17. Iwama K.-I., Chihara D., Tsuda K. et al. Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma // *Eur. J. Haematol.* 2013 Feb. Vol. 90 (2). P. 134–141.
 18. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2013 Dec 20. Vol. 31 (36). P. 4529–4535.
 19. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse // *Eur. J. Haematol.* 2016 Feb. Vol. 96 (2). P. 119–127.
 20. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.-B. et al. Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma // *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr 20. Vol. 29 (12). P. 1627–1633.
 21. Willrich M.A., Katzmman J.A. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016. Vol. 54 (6). P. 907–919.
 22. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders // *Leukemia*. 2009. Vol. 23 (2). P. 215–224.
 23. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients // *PLoS ONE*. 2016 Nov 20. Vol. 11 (11): e0166841.
 24. Katzmman J.A., Kyle R.A., Benson J. et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies // *Clin. Chem.* 2009 Aug. Vol. 55 (8). P. 1517–1522.
- of serum free light chains. *Leuk. Lymphoma*, 54 (1), 123–132.
15. Rajkumar S.V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. (2011, May 5). Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117 (18), 4691–4695.
 16. Durie B.G.M., Harousseau J.-L., Miguel J.S. et al. (2006, Sep). International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20 (9), 1467–1473.
 17. Iwama K.-I., Chihara D., Tsuda K. et al. (2013, Feb). Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.*, 90 (2), 134–141.
 18. Kapoor P., Kumar S.K., Dispenzieri A. et al. (2013, Dec 20). Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 31 (36), 4529–4535.
 19. Radocha J., Pour L., Pika T. et al. (2016, Feb). Multicentered patient-based evidence of the role of free light chain ratio normalization in multiple myeloma disease relapse. *Eur. J. Haematol.*, 96 (2), 119–127.
 20. Paiva B., Martinez-Lopez J., Vidriales M.-B. et al. (2011, Apr 20). Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.*, 29 (12), 1627–1633.
 21. Willrich M.A., Katzmman J.A. (2016). Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 54 (6), 907–919.
 22. Dispenzieri A., Kyle R., Merlini G. et al. (2009). Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*, 23 (2), 215–224.
 23. Garcia de Veas Silva J.L., Bermudo Guitarte C., Menendez Valladares P. et al. (2016, Nov 20). Prognostic value of serum free light chains measurements in multiple myeloma patients. *PLoS ONE*, 11 (11): e0166841.
 24. Katzmman J.A., Kyle R.A., Benson J. et al. (2009, Aug). Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin. Chem.*, 55 (8), 1517–1522.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Скворцова Наталия Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный гематолог министерства здравоохранения Новосибирской области и Сибирского федерального округа.

Хальзов Константин Васильевич — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ABOUT THE AUTHORS

Skvortsova Nataliya Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Pospelova Tatyana Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice Rector for Research, Novosibirsk State Medical University; Chief Hematologist, Ministry of Health of the Novosibirsk Region and the Siberian Federal District.

Khalzov Konstantin Vasilyevich — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Kovynev Igor Borisovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Ковынев Игорь Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Нечунаева Ирина Николаевна — канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск).

Образец цитирования: Скворцова Н.В., Пospelova Т.И., Хальзов К.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Прогностическое значение сывороточных свободных легких цепей иммуноглобулинов при множественной миеломе в реальной клинической практике // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 4–19.

Nechunaeva Irina Nikolayevna — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk).

Citation example: Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N. (2020). Prognostic value of serum immunoglobulin free light chains in multiple myeloma in real clinical practice. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 4–19.

