Клиническая онкогематология. 2026;19(4):384–91

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-384-391

Значение проточной цитофлюориметрии костного мозга в диагностике, оценке гематологического ответа и мониторинге малоизмеряемой формы AL-амилоидоза

Н.А. Кащавцева, И.Г. Рехтина, И.В. Гальцева, Л.П. Менделеева

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. При системном AL-амилоидозе (AL-A) у 8–20 % пациентов диагностируется малоизмеряемая форма заболевания, которая характеризуется низким содержанием парапротеина и свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке. Стандартные иммунохимические методы исследования в такой клинической ситуации недостаточно надежны для оценки ответа на терапию и дальнейшего мониторинга болезни.

ЦЕЛЬ. Сравнить клинико-лабораторные характеристики пациентов с малоизмеряемой и измеряемой формами AL-A, а также определить диагностическую ценность многоцветной проточной цитофлюориметрии костного мозга (КМ) при малоизмеряемом AL-A.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В проспективное исследование включено 108 пациентов с впервые диагностированным системным AL-A, из них 20 (18,5 %) имели малоизмеряемую форму заболевания (разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ < 50 мг/л, содержание парапротеина < 10 г/л). Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование, включая иммунохимический анализ и 10-цветную проточную цитофлюориметрию КМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Пациенты с малоизмеряемым AL-A значительно реже имели тяжелое поражение сердца (III стадия:

ONCO clinical HEMATOLOGY

ORIGINAL ARTICLES

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-384-391

The Value of Bone Marrow Flow Cytometry for Diagnosis, Evaluation of Hematologic Response, and Monitoring of Non-Measurable Disease in AL Amyloidosis Patients

N.A. Kashchavtseva, I.G. Rekhtina, I.V. Galtseva, L.P. Mendeleeva

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

BACKGROUND. In 8–20 % of patients with systemic AL amyloidosis (AL-A), a non-measurable disease is diagnosed which is characterized by low serum concentration of paraprotein and free light chains (FLCs). The standard immunochemical methods are not sufficiently robust in such clinical situation to evaluate the response to therapy and subsequent monitoring of the disease.

AIM. To compare clinical and laboratory characteristics of AL-A patients with measurable and non-measurable diseases as well as to estimate the diagnostic value of multicolor flow cytometry of bone marrow (BM) in non-measurable AL-A.

MATERIALS & METHODS. This prospective study enrolled 108 patients with newly diagnosed systemic AL-A, 20 (18.5 %) of them with a non-measurable disease (the difference between involved and uninvolved FLCs < 50 mg/L, paraprotein level < 10 g/L). All patients underwent clinical and laboratory examination including immunochemical analysis and 10-color flow cytometry of BM.

RESULTS. In patients with non-measurable AL-A, severe cardiac failures occurred significantly less frequently (stage III: 16.7 % *vs.* 33.4 %; $p = 0.03$), whereas the rates of kidney and other organ involvements did not considerably differ. The median plasma cell (PC) count in non-measurable and mea-

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

16,7 *vs* 33,4 %; *p* = 0,03), тогда как частота вовлечения почек и других органов существенно не различалась. Медиана содержания плазматических клеток (ПК) при малоизмеряемой и измеряемой формах AL-A составила 3,4 и 5,2 % соответственно (*p* = 0,36), при этом доля аберрантных ПК среди всех ПК была статистически значимо ниже в случае малоизмеряемой болезни (медиана 70,0 *vs* 92,2 %; *p* = 0,01). Корреляции между концентрацией вовлеченных СЛЦ и количеством аберрантных ПК при малоизмеряемом AL-A не выявлено, а при измеряемом заболевании данная взаимосвязь была статистически значимой (*p* = 0,003). Показано, что динамика клона аберрантных ПК по данным проточной цитофлюориметрии лучше отражала клинический ответ, чем изменения иммунохимических параметров. Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с малоизмеряемым и измеряемым AL-A не различалась (68 и 61 % соответственно; *p* = 0,77). Однако 4-летняя выживаемость без клинического прогрессирования (без ухудшения функции жизненно важных органов) была статистически значимо ниже при малоизмеряемой форме — 23 *vs* 47 % (*p* = 0,04), что указывает на недостаточный контроль над заболеванием в случае применения только стандартных иммунохимических критериев оценки ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Многоцветная проточная цитофлюориметрия КМ — эффективный дополнительный метод диагностики и мониторинга малоизмеряемой формы AL-A, который позволяет определять опухолевый клон и объективно оценивать эффективность терапии в случаях, когда иммунохимические методы ограничены. Представляется целесообразным включение проточной цитофлюориметрии в стандарт обследования данной категории пациентов с целью повысить точность диагностики и дать адекватную оценку гематологического ответа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: AL-амилоидоз, свободные легкие цепи, проточная цитофлюориметрия.

Получено: 26 декабря 2025 г.
Принято в печать: 30 августа 2026 г.

Для переписки: Нелли Александровна Кащавцева, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(915)506-45-60; e-mail: kashchavtseva.*n*@blood.ru; kashchavtseva97@mail.ru

Для цитирования: Кащавцева Н.А., Рехтина И.Г., Гальцева И.В., Менделеева Л.П. Значение проточной цитофлюориметрии костного мозга в диагностике, оценке гематологического ответа и мониторинге малоизмеряемой формы AL-амилоидоза. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):384–91. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-384-391.

surable AL-A was 3.4 % and 5.2 %, respectively (*p* = 0.36) with the proportion of aberrant PCs in the total PC count being significantly lower in non-measurable disease (median 70.0 % *vs.* 92.2 %; *p* = 0.01). No correlation between the involved FLC concentration and the number of aberrant PCs was observed in non-measurable AL-A, while in measurable disease this correlation appeared to be significant (*p* = 0.003). The study demonstrated that the changes in aberrant PC clone by flow cytometry better correlated with the clinical response than with the changes of immunochemical parameters. Thus, the 5-year overall survival of patients with non-measurable and measurable AL-A did not differ (68 % and 61 %, respectively; *p* = 0.77). However, the 4-year clinical-progression-free (without vital organ dysfunction) survival was significantly lower in non-measurable disease, i.e., 23 % *vs.* 47 % (*p* = 0.04), which demonstrates that the standard immunochemical criteria alone used for response evaluation cannot provide sufficient control of the disease.

CONCLUSION. Multicolor flow cytometry of BM is an effective additional method of diagnosis and monitoring of non-measurable AL-A disease, which allows to determine the tumor clone and objectively assess the therapy efficacy in cases when immunochemical methods appear to be limited. It seems to be advisable to regard flow cytometry as part of standard examination for this category of patients aiming to improve the accuracy of diagnosis and the evaluation of hematologic response.

KEYWORDS: AL amyloidosis, free light chains, flow cytometry.

Received: December 26, 2025
Accepted: August 30, 2026

For correspondence: Nelli Aleksandrovna Kashchavtseva, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(915)506-45-60; e-mail: kashchavtseva.*n*@blood.ru; kashchavtseva97@mail.ru

For citation: Kashchavtseva N.A., Rekhtina I.G., Galtseva I.V., Mendeleeva L.P. The Value of Bone Marrow Flow Cytometry for Diagnosis, Evaluation of Hematologic Response, and Monitoring of Non-Measurable Disease in AL Amyloidosis Patients. Clinical oncohematology. 2026;19(4):384–91. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-384-391.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунохимические методы определения парапротеина играют ключевую роль в диагностике и мониторинге системного AL-амилоидоза (AL-A) — редкого варианта плазмоклеточных неоплазий. Оценка гематологического ответа на противоопухолевую терапию базируется на степени редукции свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов, что позволяет судить об эффективности лечения уже на ранних этапах [1]. Следует отметить, что динамика интактного парапротеина сыворотки, за исключением отдельных ситуаций, при AL-A обычно не используется в качестве критерия гематологического ответа [2].

В 8–20 % случаев при AL-A диагностируют малоизмеряемую форму заболевания, при которой стандартная оценка эффективности терапии по им-

мунохимическим параметрам крайне затруднительна [3–5]. При малоизмеряемом AL-A разница между вовлеченными (амилоидогенными) и невовлеченными (поликлональными) СЛЦ иммуноглобулинов составляет менее 50 мг/л, содержание сывороточного парапротеина — менее 10 г/л [3, 6]. Для оценки ответа у таких пациентов применяют модифицированные критерии: выделяют лишь частичную ремиссию (ЧР) при разнице между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов менее 10 мг/л и строгую полную ремиссию (сПР) при отсутствии аберрантных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ). Таким образом, стандартные критерии очень хорошей частичной ремиссии (охЧР) и полной ремиссии (ПР) для этой группы неприменимы. В наиболее сложных случаях, при исходной разнице СЛЦ иммуноглобулинов менее 20 мг/л, заболевание классифицируют как неизмеряемое и единственным доступным критерием ответа может стать отсутствие минимальной остаточной болезни [6, 7]. Если при разнице СЛЦ иммуноглобулинов менее 50 мг/л содержание интактного парапротеина превышает 10 г/л, то гематологический ответ оценивают по его динамике в соответствии с критериями множественной миеломы [6, 8]. Стоит отметить, что интактный парапротеин является измеряемым маркером только у 18 % пациентов с системным AL-A [6].

«Золотым стандартом» количественного определения СЛЦ иммуноглобулинов является нефелометрия. Несмотря на высокую чувствительность этого метода, существует ряд аналитических ограничений: отсутствие линейности при разведении сывороток, вариативность иммунореактивности моноклональных СЛЦ иммуноглобулинов между разными сериями реагентов (погрешность определения составляет 8–45 %). Общая ошибка измерения может достигать 17–32 % [9]. Дополнительными факторами, затрудняющими интерпретацию результатов, могут быть повышение СЛЦ и нарушение их отношения на фоне почечной недостаточности или инфекций [10]. Эти ограничения становятся критичными при малоизмеряемой форме AL-A: при исходно низких значениях СЛЦ оценить их динамику во время терапии и при дальнейшем мониторинге крайне сложно, а иногда и вовсе невозможно.

Важно отметить, что выявление моноклональной секреции на этапе диагностики является ключевым аргументом в пользу AL-A. Однако при малоизмеряемых формах заболевания иммунохимическое исследование часто утрачивает свою диагностическую значимость и диагноз ставят только на основании гистологического исследования пораженного органа (чаще всего почки).

Малоизмеряемая форма AL-A представляет особую клиническую проблему, требующую углубленного изучения с позиций патогенеза, мониторинга, оценки эффективности терапии. Ранее отмечались некоторые клинические особенности у этой группы пациентов: поражение сердца выявляли реже (30–45 *vs* 80–83 % случаев при измеряемом AL-A), а III стадию (по классификации Mayo-2004/European) диагностировали лишь у 15–18 *vs* 45–51 % пациентов при измеряемой форме. В то же время вовлечение почек наблюдали несколько чаще (75–83 *vs* 53–63 %) [3–5]. Показатели общей выживаемости при малоизмеряемом AL-A значимо выше (медиана 118 *vs* 21 мес.), что, вероятно, обусловлено меньшей частотой тяжелого поражения сердца.

Обнаружены также различия в морфологическом субстрате опухоли: медиана числа ПК в КМ при малоизмеряемом AL-A меньше (7–8 *vs* 10–12 % при измеряемом AL-A). Плазмоклеточная инфильтрация более 10 % диагностируется лишь у 17 *vs* 37 % пациентов при измеряемом AL-A [3, 8].

Нерешенным остается вопрос эффективности противоопухолевой терапии при малоизмеряемом AL-A. Из-за трудностей оценки гематологического ответа таких пациентов исключают из клинических исследований. По опубликованным данным, почти в половине случаев (47–48 %) гематологический ответ на индукционную терапию, согласно установленным критериям, не достигается [1, 3]. Клинический (почечный) ответ констатирован у 26 % пациентов [3]. Учитывая ненадежность критериев гематологического ответа, а также редкость достижения органного ответа, необходим поиск новых способов оценки эффективности терапии при этой форме заболевания.

Цель настоящего исследования — сравнить клинико-лабораторные данные малоизмеряемого и измеряемого AL-A, а также определить целесообразность применения многоцветной проточной цитофлюориметрии КМ для диагностики и оценки эффективности противоопухолевой терапии при малоизмеряемой форме AL-A.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 108 пациентов (50 мужчин и 58 женщин) с впервые диагностированным системным AL-A. Медиана возраста составила 62 года (диапазон 37–75 лет). Стадию AL-A определяли на основании прогностической классификации Mayo-2004/European [11]. Стадия поражения почек установлена согласно прогностической системе стадирования [11]. Парапротеин в сыворотке и моче выявляли методом электрофореза и иммунофиксации. Содержание СЛЦ иммуноглобулинов сыворотки определяли методом нефелометрии. Пациенты с разницей СЛЦ иммуноглобулинов менее 50 мг/л и количеством интактного парапротеина менее 10 г/л, т. е. с малоизмеряемой формой AL-A, составили 1-ю группу (n = 20) исследования. Пациенты с разницей СЛЦ иммуноглобулинов более 50 мг/л или количеством парапротеина более 10 г/л, т. е. с измеряемым по иммунохимическим параметрам AL-A, были включены во 2-ю группу (n = 88).

Число ПК в КМ устанавливали на основании стандартного цитологического исследования (миелограммы). Методом 10-цветной проточной цитофлюориметрии (цитометр CytoFLEX B5-R3-V518, Beckman Coulter, США) определяли процент аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток и среди ПК КМ. На ПК определяли экспрессию следующих дифференцировочных антигенов: CD19, CD20, CD27, CD38, CD45, CD56, CD138, CD200, CD269, CD319. Аберрантными считали ПК при аномальной экспрессии четырех и более маркеров.

Противоопухолевое лечение по бортезомиб-содержащим программам получали 94 пациента: VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) — 86, Dara-VCD (даратумумаб, бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон) — 8. Остальным пациентам были назначены следующие варианты терапии: даратумумаб в монорежиме — 2, режим Md (мелфалан, дексаметазон) — 5, Rd (леналидомид, дексаметазон) — 3, IxaRd (иксазомиб, леналидомид, дексаметазон) — 2, IxaCd (иксазомиб, циклофосфамид, дексаметазон) — 1. Один пациент умер до инициации противоопухолевого лечения.

Гематологический и органный (клинический) ответ на терапию оценивали в соответствии с международными критериями [1, 2].

Статистический анализ

В исследовании использовались классические методы описательной статистики и частотного анализа (таблицы сопряженности). Для анализа таблиц применяли критерий χ^2. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Общую выживаемость (ОВ) определяли как промежуток времени от даты начала лечения до даты смерти пациента по любой причине. Выживаемостью без прогрессирования считали временной интервал с момента начала терапии до первого зафиксированного события (прогрессирования или смерти по любой причине). Отдельно оценивали выживаемость без гематологического и без клинического прогрессирования, т. е. без ухудшения функции жизненно важных органов. Для построения кривых выживаемости применяли метод Каплана—Мейера. Связь факторов с длительностью выживаемости оценивали с помощью логрангового критерия. Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения SAS 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические характеристики пациентов в выделенных группах представлены в табл. 1. У пациентов с малоизмеряемым и измеряемым AL-A не отмечено статистически значимых различий по частоте вовлечения в системный процесс таких органов, как сердце, почки, печень, нервная система, легкие, мягкие ткани. Вместе с тем при малоизмеряемой форме заболевания реже наблюдалось тяжелое поражение сердца. Так, у пациентов с малоизмеряемым AL-A стадия IIIa диагностирована в 16,7 % случаев, а стадия IIIb не подтверждена ни у одного больного. Напротив, при измеряемом заболевании стадия III установлена в 33,4 % случаев (IIIa — 27,6 %, IIIb — 5,8 %) (p = 0,03).

Отличия по иммунохимическим параметрам, а также данные проточной цитофлюориметрии КМ представлены в табл. 2.

В обеих группах преобладала секреция СЛЦ λ-типа: в 1-й группе — у 65 % больных, во 2-й — у 84 %. Интактный парапротеин определялся у 60 % пациентов с малоизмеряемым AL-A и у 52 % — с измеряемым. Стоит заметить, что у 3 пациентов в дебюте заболевания вовлеченных (амилоидогенных) СЛЦ было меньше, чем невовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов (отрицательная разница) (рис. 1). Пациент № 1 был отнесен к группе

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов с малоизмеряемой и измеряемой формами системного AL-амилоидоза (n = 108)

Показатель	1-я группа пациентов (малоизмеряемый AL-A, n = 20), n (%)	2-я группа пациентов (измеряемый AL-A, n = 88), n (%)	p
Пол			
Мужчины	8 (40,0)	42 (47,7)	
Женщины	12 (60,0)	46 (52,3)	
Медиана (диапазон) вовлеченных органов	2 (1–4)	2 (1–5)	
Вовлечение органов и стадии поражения			
Сердце	12 (60,0)	69 (78,4)	0,09
I стадия	3 (25,0)	7 (10,1)	
II стадия	7 (58,3)	39 (56,5)	
III стадия	2 (16,7)	23 (33,4)	0,03
IIIa стадия	2 (16,7)	19 (27,6)	
IIIb стадия	0	4 (5,8)	
Почки	19 (95)	76 (86,4)	0,29
I стадия	3 (15,8)	25 (32,9)	
II стадия	14 (73,7)	34 (44,7)	
III стадия	2 (10,5)	17 (22,4)	0,34
Печень	5 (25,0)	26 (29,5)	0,69
Нервная система	2 (10,0)	12 (13,6)	0,66
Легкие	1 (5,0)	7 (8,0)	0,65
Мягкие ткани	1 (5,0)	9 (10,2)	0,47

измеряемого AL-A при отрицательной разнице СЛЦ иммуноглобулинов ввиду содержания интактного парапротеина более 10 г/л. Мониторинг эффективности терапии в данном случае проводился на основании динамики парапротеина. Пациенты № 2 и 3 были включены в группу малоизмеряемого AL-A. У этих больных при отрицательной разнице СЛЦ иммуноглобулинов парапротеин был менее 10 г/л и белок Бенс-Джонса в моче отсутствовал, что указывало на невозможность мониторинга AL-A по иммунохимическим параметрам. Третий случай наглядно демонстрирует возможность невыявления моноклональной секреции при AL-A даже при использовании чувствительных методов иммунохимической диагностики. Плазмоклеточная дискразия была подтверждена на основании данных проточной цитофлюориметрии КМ (выявление аберрантных и клональных по СЛЦ к-типа ПК).

При цитологическом исследовании содержание ПК в КМ не различалось: в 1-й группе медиана составила 3,4 % (диапазон 4–20 %), во 2-й — 5,2 % (диапазон 0–20 %) (p = 0,36). Однако доля аберрантных клеток среди ПК по результатам проточной цитофлюориметрии была меньше у пациентов с малоизмеряемой формой заболевания: медиана 70 (диапазон 9,2–99,3 %) *vs* 92,2 % (диапазон 2,8–99,5 %) при измеряемом AL-A (p = 0,01). Важно отметить, что при малоизмеряемой форме отсутствовала корреляция между концентрацией вовлеченных СЛЦ иммуноглобулинов и долей аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток и ПК (p_1 = 0,6; p_2 = 0,97). Напротив, при измеряемом AL-A была доказана прямая связь между долей аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток в КМ и концентрацией амилоидогенных СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке (p = 0,003). Различий по частоте и выраженности экспрессии определяемых

Таблица 2. Иммунохимические характеристики и данные проточной цитофлюориметрии КМ у пациентов с системным AL-амилоидозом

Показатель	1-я группа пациентов (малоизмеряемый AL-А, *n* = 20), *n* (%)	2-я группа пациентов (измеряемый AL-А, *n* = 88), *n* (%)	*p*
Пациенты с интактным парапротеином	12 (60,0)	46 (52,0)	0,53
Пациенты с интактным парапротеином > 10 г/л	0	12 (26,0)	
Медиана (диапазон) содержания интактного парапротеина в сыворотке, г/л	4,25 (1,2–7,7)	3,25 (0,01–27)	0,83
Тип вовлеченной СЛЦ иммуноглобулинов			0,05
λ	13 (65,0)	74 (84,0)	
к	7 (35,0)	14 (16,0)	
Медиана (диапазон) концентрации вовлеченной СЛЦ, мг/л			
λ	52,1 (29,8–66,9)	233 (8,68–799,0)	
к	45,2 (11,5–73,8)	151,5 (23,9–1120)	
Медиана (диапазон) dСЛЦ, мг/л	25,5 (–21,0 … +46,68)	200,5 (–1,5 … +1171,0)	
Пациенты с dСЛЦ < 20 мг/л	5 (25,0)	0	
Пациенты с отрицательной dСЛЦ	2 (10,0)	1 (1,1)	
Миелограмма			
Медиана (диапазон) содержания ПК в КМ, %	3,4 (4–20)	5,2 (0–20)	0,36
Проточная цитофлюориметрия			
Медиана (диапазон) аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток в КМ, %	0,39 (0,04–4,52)	0,909 (0,002–21,298)	0,21
Медиана (диапазон) аберрантных ПК среди ПК в КМ, %	70 (19,2–99,3)	92,2 (2,8–99,5)	0,01

AL-А — AL-амилоидоз; dСЛЦ — разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов; КМ — костный мозг; ПК — плазматические клетки; СЛЦ — свободные легкие цепи.

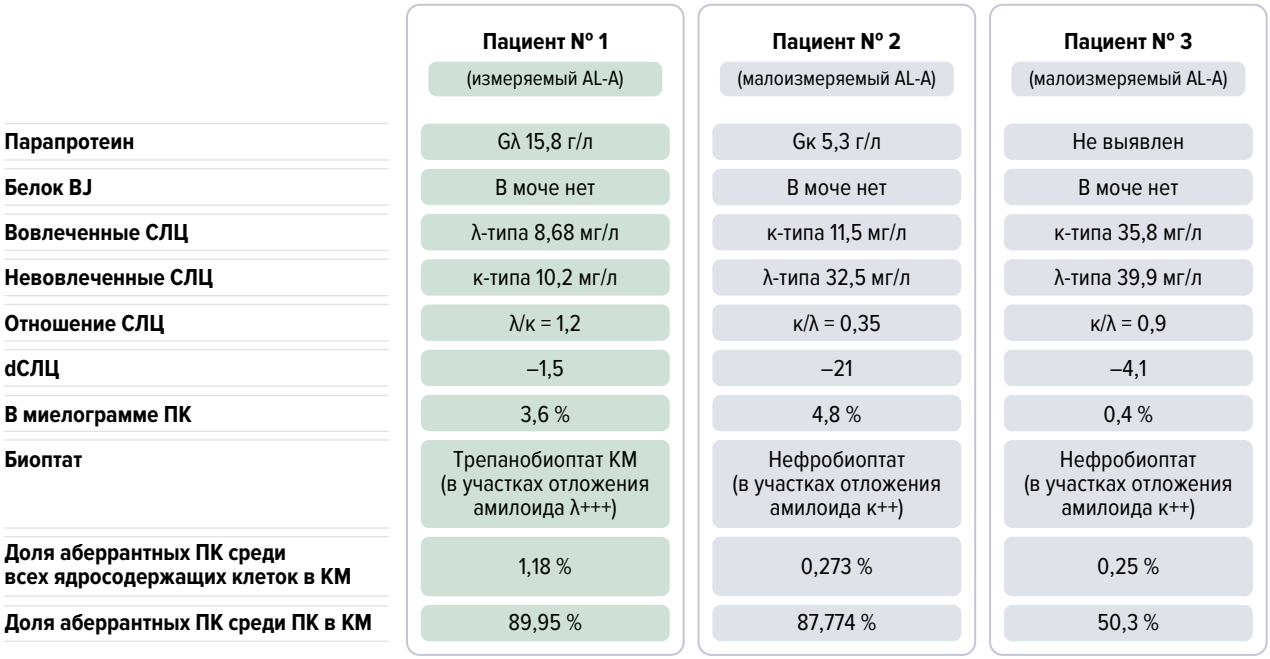

Рис. 1. Диагностические параметры пациентов с отрицательной разницей СЛЦ иммуноглобулинов
AL-А — AL-амилоидоз; BJ — (белок) Бенс-Джонса; dСЛЦ — разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов; КМ — костный мозг; ПК — плазматические клетки; СЛЦ — свободные легкие цепи.

Fig. 1. Diagnostic parameters of patients with negative difference in free immunoglobulin light chains
AL-A — AL amyloidosis; BJ — Bence-Jones protein; dСЛЦ — difference between involved and uninvolved free immunoglobulin light chains; KM — bone marrow; ПК — plasma cells; СЛЦ — free light chains.

дифференцировочных антигенов между группами не выявлено.

Гематологический ответ был идентифицирован у 101 пациента с измеряемым (*n* = 83) и малоизмеряемым (*n* = 18) заболеванием. В процессе терапии 6 больных умерли, а у 1 пациента с малоизмеряемым AL-А до инициации лечения была выявлена отрицательная разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов, в связи с чем гематологический ответ на лечение не удалось оценить. Клинический ответ был определен у 102 пациентов.

У пациентов с измеряемым AL-А сПР была достигнута в 5 (6 %) случаях, ПР — в 23 (27,7 %), охЧР — в 30 (36,1 %), ЧР — в 9 (10,9 %). При измеряемом AL-А только

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных параметров на фоне терапии при малоизмеряемой форме AL-амилоидоза

	Концентрация вовлеченных СЛЦ, мг/л	dСЛЦ, мг/л	Содержание парапротеина, г/л	Доля аберрантных ПК среди ПК в КМ, %	Кратность изменения содержания аберрантных ПК среди ПК в КМ	Гематологический ответ	Клинический ответ
Пациентка № 1							
Дебют	48,7	22,9	7,7	99,04			
После 2-го курса	45,3	2,2	7,2	97,2	1 (–2 %)	ЧР	Ухудшение
После 4-го курса	29,6	7,4	6,1	96,5	1 (–5 %)	ЧР	Ухудшение
Пациент № 2							
Дебют	11,5	–21,0	5,0	87,8			
После 2-го курса	НД	НД	3,4	66,4	1,3 (–16 %)	НО	Стабилизация
После 4-го курса	6,97	–19,0	< 1,0	6,57	13,4 (–93 %)	НО	Стабилизация
Пациент № 3							
Дебют	53,6	39,4	5,4	59,8			
После 2-го курса	37,6	23,5	1,9	35,0	1,7 (–41 %)	Нет	Есть
После 4-го курса	18,2	6,4	1,2	19,9	3 (–60 %)	ЧР	Есть
После 6-го курса	22,1	8,6	< 1,0	13,0	4,6 (–78 %)	ЧР	Есть
Пациентка № 4							
Дебют	59,1	42,0	2,8	64,25			
После 2-го курса	23,7	15,7	< 1,0	6,94	9,3 (–89 %)	Нет	Стабилизация
Пациентка № 5							
Дебют	34,8	23,8	2,2	90,2			
После 2-го курса	40,5	32,3	< 1,0	9,3	9,7 (–90 %)	Нет	Есть
Пациентка № 6							
Дебют	73,8	24,8	3,4	92,9			
После 2-го курса	73,7	–77	< 1,0	0,51	182 (–99,5 %)	ЧР	Ухудшение
Пациентка № 7							
Дебют	64,6	40,0	3,6	89,8			
После 2-го курса	13,7	–17,3	0	2,29	39 (–97,5 %)	ЧР	Стабилизация
Пациент № 8							
Дебют	74,6	30,0	0	98,0			
После 4-го курса	35,4	–12,0		66,3	1,5 (–32 %)	ЧР	Есть
После 6-го курса	62,5	–227,0		12,9	7,6 (–87 %)	ЧР	Есть
Пациент № 9							
Дебют	31,4	21,7	3,1	82,0			
После 2-го курса	18,8	12,9	1,4	91,0	0,9 (+11 %)	Нет	Стабилизация
После 4-го курса	55,2	38,5	2,6	93,0	0,9 (+2 %)	Нет	Стабилизация
Пациент № 10							
Дебют	59,5	19,0	0	32,5			
После 4-го курса	65,2	18,0		29,7	1 (–9 %)	Нет	Ухудшение
После 6-го курса	57,4	30,3		75,04	0,4 (+152 %)	ПЗ	Ухудшение

AL-А — AL-амилоидоз; dСЛЦ — разница между вовлеченными и невовлеченными СЛЦ иммуноглобулинов; КМ — костный мозг; НД — нет данных; НО — нельзя оценить; ПЗ — прогрессирование заболевания; ПК — плазматические клетки; СЛЦ — свободные легкие цепи; ЧР — частичная ремиссия.

16 (19,3 %) пациентов не ответили на противоопухолевую терапию, включая 7 (8,43 %) с подтвержденным гематологическим прогрессированием. При малоизмеряемой форме заболевания сПР констатирована у 3 (16,7 %) пациентов, ЧР — у 5 (27,8 %). В то же время у 10 (55,5 %) больных отмечалась рефрактерность к лечению, включая 1 пациента с гематологическим прогрессированием. Частота достижения клинического ответа у пациентов с малоизмеряемой и измеряемой формами AL-А не различалась: улучшение функции хотя бы одного вовлеченного жизненно важного органа в 1-й группе наблюдалось в 8 (42,1 %) случаях, во 2-й — в 39 (47 %) (p = 0,59).

Учитывая сложность оценки гематологического ответа на лечение у пациентов с малоизмеряемой формой AL-А, был проведен анализ динамики клона аберрантных ПК в соответствии с гематологическим (содержание СЛЦ иммуноглобулинов) и клиническим ответом. Статистически значимых различий между снижением содержания аберрантных ПК среди всех ядросодержащих и всех ПК при достижении или отсутствии гематологической ЧР не получено. При достижении гематологической ЧР доля аберрантных ПК среди всех ядросодержащих клеток снизилась на 95 % (диапазон 0–99,9 %), среди всех ПК — на 67 % (диапазон 2,2–99,5 %), тогда как при отсутствии гематологического ответа — на 80 (диапазон 0–99,9 %) и 41 % (диапазон 0–92,5 %) соответственно (p_1 = 0,39; p_2 = 0,39). Динамика клинико-лабораторных параметров на фоне противоопухолевой терапии при малоизмеряемой форме AL-А представлена в табл. 3.

У 3 из 9 больных, у которых проводилось сопоставление концентрации СЛЦ иммуноглобулинов и содержания аберрантных ПК в КМ на фоне лечения на-

блюдалась разнонаправленная динамика. В частности, у 2 пациентов, несмотря на отсутствие гематологического ответа, отмечалось значительное снижение содержания аберрантных ПК среди всех ПК (на 89–90 %); напротив, у 1 пациента была подтверждена гематологическая ЧР, но доля аберрантных клеток среди всех ПК сократилась лишь на 2–5 %. Таким образом, обнаружено несоответствие динамики СЛЦ иммуноглобулинов и аберрантных ПК в КМ. При клинической стабилизации или клиническом ответе на терапию как более надежном критерии эффективности у 6 из 7 пациентов отмечалась редукция клона аберрантных ПК, при этом иммунохимическая ЧР подтверждена лишь у 2 больных. Таким образом, результаты проточной цитофлюориметрии более точно отражают динамику опухолевого клона, чем содержание СЛЦ иммуноглобулинов при малоизмеряемом AL-A.

Вместе с тем обнаружена четкая взаимосвязь между содержанием аберрантных ПК и количеством интактного парапротеина (см. табл. 3, пациенты № 1–7). Так, чем больше в процессе лечения подверглось редукции содержание аберрантных ПК, тем в статистически значимо меньшем количестве определен интактный парапротеин в сыворотке (p = 0,0001).

Исследование показало, что выживаемость без гематологического прогрессирования в течение 4 лет не различалась: 63 % при малоизмеряемом и 55 % при измеряемом AL-A (p = 0,96); медиана выживаемости без гематологического прогрессирования составила 57 мес. (диапазон 4–62 мес.) в 1-й группе и не была достигнута во 2-й группе (диапазон 1–82 мес.) (p = 0,94).

Были получены статистически значимые различия в 4-летней выживаемости без клинического прогрессирования: в 1-й группе этот показатель был равен 23 %, во 2-й — 47 % (отношение рисков 1,817; 95%-й доверительный интервал 1,015–3,253; p = 0,04); медиана выживаемости без клинического прогрессирования составила 17 (диапазон 1–58 мес.) и 30 мес. (диапазон 1–82 мес.) соответственно (p = 0,04).

Значимых различий в показателях ОВ между двумя группами не выявлено: 5-летняя ОВ у пациентов с малоизмеряемым и измеряемым AL-A составила 68 и 61 % соответственно (p = 0,77); медиана ОВ в 1-й группе была 52 мес. (диапазон 6–74 мес.), тогда как во 2-й группе она не была достигнута (диапазон 1–82 мес.) (p = 0,82).

ОБСУЖДЕНИЕ

Малоизмеряемая по иммунохимическим параметрам форма AL-A в нашем исследовании была диагностирована у 18,5 % пациентов, что согласуется с данными литературы, где этот показатель варьирует от 8,7 до 20,0 % [4, 6, 7]. Результаты настоящей работы подтвердили некоторые известные особенности данной формы заболевания, в частности значительно более редкую частоту тяжелого поражения сердца. Так, стадия IIIa была диагностирована лишь у 16,7 % пациентов с малоизмеряемым AL-A, а стадия IIIb не была выявлена вовсе, в то время как в группе с измеряемым заболеванием III стадия встречалась в 33,4 % случаев (p = 0,03).

Неожиданным результатом исследования стало отсутствие статистически значимых различий в ОВ между двумя группами. Эти данные противоречат результатам некоторых исследований, в которых сообщается о значительно более высокой медиане ОВ (118 мес.) при малоизмеряемом AL-A [6]. Возможным объяснением данного расхождения может быть относительно небольшой размер нашей выборки в группе малоизмеряемого AL-A (n = 20), а также различия в терапевтических подходах.

Важнейшим выводом нашей работы является худший прогноз в отношении органной функции у пациентов с малоизмеряемой формой AL-A. Несмотря на сопоставимую 4-летнюю выживаемость без гематологического прогрессирования между группами (63 *vs* 55 %; p = 0,96), 4-летняя выживаемость без клинического прогрессирования (т. е. без ухудшения функции органов) у пациентов с малоизмеряемым заболеванием была статистически значимо ниже — 23 *vs* 47 % (p = 0,04). Этот парадокс — худшие результаты по стабилизации функции органов при сходном гематологическом контроле — может объясняться ненадежностью стандартных иммунохимических критериев гематологического ответа у данной категории больных. Отсутствие надежных маркеров эффективности терапии может приводить к ошибочной констатации ответа и, как следствие, недостаточно эффективному контролю над опухолевым клоном, что в конечном итоге проявляется прогрессирующим поражением органов.

В настоящее время в зарубежных и российских клинических рекомендациях метод проточной цитофлюориметрии КМ не указан для обследования и мониторинга у пациентов с AL-A [7, 12]. Однако наше исследование демонстрирует его важное значение именно при малоизмеряемой форме AL-A. В случаях, когда иммунохимические методы не выявляют или неточно отражают моноклональную секрецию (включая ситуации с отрицательной разницей СЛЦ), проточная цитофлюориметрия КМ служит необходимым инструментом для подтверждения плазмоклеточной дискразии путем определения аберрантных и клональных ПК. Более того, метод проточной цитофлюориметрии позволяет также оценивать динамику опухолевого клона на фоне терапии. Как показали наши данные, динамика доли аберрантных ПК часто не коррелировала с динамикой СЛЦ иммуноглобулинов, но при этом лучше соответствовала клиническому ответу. В связи с вышесказанным у пациентов с малоизмеряемым AL-A данные проточной цитофлюориметрии следует рассматривать в качестве важного маркера оценки эффективности противоопухолевой терапии, дополняющего стандартные иммунохимические критерии.

Таким образом, низкие значения моноклональной секреции при малоизмеряемом AL-A создают значительные трудности в диагностике, дифференциальной диагностике с другими формами амилоидоза, а также в оценке эффективности терапии и мониторинге заболевания. Выявленное значимое снижение выживаемости без клинического прогрессирования, вероятно, свидетельствует о недостаточной эффективности контроля над заболеванием из-за ограниченной

надежности иммунохимических критериев ответа. Многоцветная проточная цитофлюориметрия КМ должна использоваться в сочетании с иммунохимическими методами для верификации диагноза и оценки динамики опухолевого клона у данной категории больных. Для разработки четких критериев ответа при малоизмеряемом AL-А необходимы дальнейшие проспективные исследования на более крупных когортах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам настоящего исследования можно обозначить следующие практические рекомендации.

- У пациентов с малоизмеряемой формой AL-А рекомендуется верификация плазмоклеточной неоплазии методом проточной цитофлюориметрии КМ на основании доказательства клона аберрантных и клональных по легкой цепи иммуноглобулина плазматических клеток.
- Ввиду ненадежности иммунохимических критериев частичной ремиссии редукция плазматического клона по данным проточной цитофлюориметрии может служить важным ранним подтверждением эффективности проводимого лечения у пациентов с малоизмеряемой формой AL-А.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: И.Г. Рехтина.
Сбор и обработка данных: Н.А. Кащавцева, И.В. Гальцева.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: И.Г. Рехтина, Н.А. Кащавцева.
Подготовка рукописи: Н.А. Кащавцева, И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева.
Окончательное одобрение рукописи: Л.П. Менделеева.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: I.G. Rekhtina.
Data collection and processing: N.A. Kashchavtseva, I.V. Galtseva.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: I.G. Rekhtina, N.A. Kashchavtseva.
Manuscript writing: N.A. Kashchavtseva, I.G. Rekhtina, L.P. Mendeleeva.
Final approval of manuscript: L.P. Mendeleeva.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Н.А. Кащавцева — https://orcid.org/0009-0001-9235-7853

И.Г. Рехтина — https://orcid.org/0000-0001-5440-4340

И.В. Гальцева — https://orcid.org/0000-0002-8490-6066

Л.П. Менделеева — https://orcid.org/0000-0002-4966-8146

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(1):67–81. doi: 10.6004/jnccn.2023.0001.
2. Shen KN, Miao HL, Zhang CL, et al. Posttreatment dFLC less than 10 mg/L predicts superior organ response and longer time to next treatment in newly diagnosed light-chain amyloidosis patients treated with bortezomib. Leuk Lymphoma. 2021;62(4):874–82. doi: 10.1080/10428194.2020.1849675.
3. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. Blood. 2017;130(5):632–42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475.
4. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. Blood. 2017;130(5):625–31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467.
5. Nguyen VP, Rosenberg A, Mendelson LM, et al. Outcomes of patients with AL amyloidosis and low serum free light chain levels at diagnosis. Amyloid. 2018;25(3):156–9. doi: 10.1080/13506129.2018.1490261.
6. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. Am J Hematol. 2011;86(3):251–5. doi: 10.1002/ajh.21948.
7. NCCN Guidelines Systemic Light Chain Amyloidosis. Version 2.2026. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf. (accessed 16.03.2026).
8. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
9. Tate J, Bazeley S, Sykes S, Mollee P. Quantitative serum free light chain assay—analytical issues. Clin Biochem Rev. 2009;30(3):131–40.
10. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. Clin Chem. 2002;48(9):1437–44.
11. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. Blood. 2020;136(23):2620–7. doi: 10.1182/blood.2020006913.
12. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Клинические рекомендации «Другие плазмоклеточные новообразования», 2024. (электронный документ) Доступно по: https://base.garant.ru/411220063/ Ссылка активна на 03.06.2026. [Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Solovev M.V., et al. Clinical Guidelines “Other plasma cell neoplasms”, 2024. (Internet) Available from https://base.garant.ru/411220063/ Accessed 03.06.2026. (In Russ)]