© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 616.153.96-078.33

СВОБОДНЫЕ ЛЕГКИЕ ЦЕПИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ – БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЙ

Н.В. Любимова, доктор биологических наук, профессор, **Т.Ю. Харитиди**, кандидат биологических наук, **А.Н. Данилов**, **О.М. Вотякова**, кандидат медицинских наук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

E-mail: biochimia@mtu-net.ru

Представлены данные сравнительного анализа концентраций свободных легких цепей (СЛЦ) к и λ и их соотношения в сыворотке крови у 126 больных моноклональными гаммапатиями в возрасте 23–80 лет и 60 практически здоровых людей в возрасте 25–82 лет. Концентрацию СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с помощью наборов реактивов «Freelite Human Lambda» и «Freelite Human Kappa» (The Binding Site Ltd, UK). Наиболее часто повышение концентрации СЛЦ наблюдали в сыворотке крови больных множественной миеломой (ММ) с секрецией интактного иммуноглобулина (ИИГ), ММ Бенс-Джонса и плазмоцитомой. Диагностическая чувствительность определения СЛЦ в сыворотке крови пациентов иммунотурбидиметрическим методом достигала 90,5%. Сочетание используемого нами метода с электрофоретическим исследованием белков сыворотки крови и иммунофиксацией позволяло выявить моноклональную гаммапатию в 98,8% случаев. Представленные данные продемонстрировали высокую диагностическую чувствительность и специфичность иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ в сыворотке крови больных с моноклональными гаммапатиями.

Ключевые слова: *к-СЛЦ, λ-СЛЦ, сыворотка крови, моноклональные гаммапатии*

IMMUNOGLOBULIN FREE LIGHT CHAINS – BIOCHEMICAL MARKERS OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES

N.V. Lyubimova, T.Yu. Kharitidy, A.N. Danilov, O.M. Votyakova

Federal State Budgetary Institution «The N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Serum κ- and λ- free light chains and their ratio were measured in 126 patients (23-80 years old) with monoclonal gammopathies and 60 normal individuals (25-82 years old). The free light chains (FLCs) assay was performed using the FreeliteTM test-system (The Binding Site Ltd, UK) on the biochemical analyzer Hitachi 911. Serum FLCs (sFLCs) levels were found to be high in most patients with MM, Bence Jones myeloma and plasmacytoma. The diagnostic accuracy of FLC assay in serum by immunoturbidimetry method was 90,5%. Combining sFLCs testing with serum protein electrophoresis and immunofixation provides 98,8% accuracy in the first-line diagnosis of monoclonal gammopathies. Our study demonstrated high diagnostic sensitivity and specificity for immunoturbidimetry method detection of FLC in serum of patients with monoclonal gammopathies.

Key words: *κ- and λ-free light chains, blood serum, monoclonal gammopathies*

Множественная миелома (ММ) – вторая по частоте встречаемости форма гемобластозов. Злокачественные плазматические клетки ММ секретируют молекулы иммуноглобулинов, как правило, с продукцией свободных легких цепей (СЛЦ) [7]. Парапротеин, секретируемый злокачественным клоном ММ, может быть представлен в виде молекул интактного иммуноглобулина (МИИГ), СЛЦ, а также их сочетания [7]. Плазматические клетки синтезируют 5 изотипов тяжелых цепей и 2 типа СЛЦ (κ- и λ-СЛЦ), при этом клеток, продуцирующих κ-СЛЦ, в 2 раза больше. В отличие от λ-СЛЦ, представляющих собой димер (50 kDa), молекулы κ-СЛЦ являются мономером (25 kDa). Оба типа СЛЦ способны образовывать высокополимеризованные формы. Нормальные и патологически измененные плазматические клетки продуцируют больше легких цепей (до 40%), чем тяжелых, что позволяет обеспечить соответствующую конформацию МИИГ в процессе их синтеза. СЛЦ, не вошедшие в состав МИИГ, высвобождаются в циркуляторное русло, а затем фильтруются и метаболизируются почками в зависимости от их молекулярной массы. κ-СЛЦ проходят через гломерулярный фильтр со значительно большей скоростью, чем λ-СЛЦ. Скорость клубочковой фильтрации полимеров, образованных из СЛЦ, меньше, чем для молекул κ- и λ-СЛЦ [9]. Циркулирующие в сыворотке крови СЛЦ часто формируют гомодимеры, известные как белок Бенс-Джонса, который является маркером ММ Бенс-Джонса. Крайне редко

секреция парапротеина может отсутствовать при несекретирующей ММ.

Диагностика, мониторинг и оценка прогноза моноклональных гаммапатий до последнего времени основывались на количественном определении циркулирующих моноклональных ИГ. В течение длительного времени «золотым стандартом» скрининга плазмоклеточных заболеваний были анализ белков сыворотки крови и мочи с помощью электрофореза (ЭФ) и ЭФ с последующей иммунофиксацией (ИФ) [5]. Однако интерес исследователей всегда был прикован к поиску методов определения СЛЦ в сыворотке крови по ряду причин. Прежде всего, СЛЦ продуцируются при всех типах ММ, в том числе у большинства больных с несекретирующей ММ. Кроме того, исследование СЛЦ в суточной моче не отражает скорость их синтеза опухолевыми клетками, что подтверждается появлением белка Бенс-Джонса в моче только при протеинурии переполнения. Известно, что проксимальные почечные канальцы обладают выраженной способностью метаболизировать СЛЦ (до 30 г/сут), тогда как его синтез плазматическими клетками составляет в среднем до 1 г/сут [2]. В то же время определение СЛЦ в сыворотке крови напрямую отражает секрецию протеина плазматическими клетками и не зависит от сохранности почечной функции. Одним из главных преимуществ определения СЛЦ в сыворотке крови является возможность его использования в качестве раннего маркера терапевтического ответа. Это обусловлено более коротким периодом полураспада СЛЦ (несколько часов) по сравнению с МИИГ, которые находятся в циркуляторном русле от 6 до 25 дней [1]. И, наконец, ЭФ-методы являются полуколичественными, трудоемкими, получаемые результаты зависят от точности сбора суточной мочи пациентом, квалификации персонала и поэтому могут не воспроизводиться в различных лабораториях. Кроме того, эти методы имеют ограниченные возможности при обследовании пациентов с небольшой массой опухоли или невысокой продукцией СЛЦ (олигосекретирующей ММ), а также пациентов с несекретирующей ММ.

Первоначальные методы определения СЛЦ в сыворотке крови были основаны на детекции разницы молекулярных масс СЛЦ и легких цепей, входящих в состав ИИГ. Однако эти методы не получили широкого применения в клинической практике из-за технической сложности и недостаточной точности. В начале 2000-х годов появился новый автоматизированный иммунотурбидиметрический метод определения СЛЦ в сыворотке крови. В отличие от методов, определяющих общую концентрацию легких цепей (СЛЦ и легких цепей в составе ИГ), новый метод основан на использовании моноклональных антител, высокоспецифичных для СЛЦ [3]. Это достигается взаимодействием антител с теми эпитопами легких цепей, которые непосредственно взаимодействуют с тяжелыми цепями при построении МИИГ. Эти эпитопы скрыты в МИИГ, тогда как в молекуле СЛЦ являются доступными для иммунохимической реакции, что позволяет проводить детекцию СЛЦ с высокой точностью в образцах с широким диапазоном концентраций.

Целью настоящей работы была оценка клинического значения исследования СЛЦ в сыворотке крови больных моноклональными гаммапатиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовали 126 больных в возрасте от 23 до 80 лет с моноклональными гаммапатиями, поступивших в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с июня 2008 г. по май 2011 г. В исследуемые группы вошли 87 больных ММ с секрецией ИИГ (ММИИГ), 18 – ММ Бенс-Джонса, 7 – несекретирующей ММ, 6 – плазмоцитомой, 8 – моноклональной гаммапатией неясного генеза (МГНГ). Диагноз плазмоклеточных опухолей устанавливали согласно международным критериям диагностики моноклональных гаммапатий, ММ и близких ей заболеваний [8]. Контрольная группа включала 60 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 25 до 82 лет.

Концентрацию к- и λ-СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi 911 с использованием наборов реактивов «Freelite Human Lambda» и «Freelite Human Kappa» (Binding Site, Великобритания). Рассчитывали соотношение к/λ. Результаты, выходящие за технические пределы метода, получены путем многократных последовательных разведений в соответствии с программами.

Статистический анализ данных проводили методом Kruskal-Wallis. Корреляционные зависимости оценивали с помощью непараметрического критерия Spearman. Пороговые значения рассчитаны на основе ROC-анализа*, а также 95% доверительного интервала. Различия частот в группах оценивали непараметрическим критерием χ^2. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении СЛЦ иммунотурбидиметрическим методом в сыворотке крови практически здоровых людей было выявлено, что концентрации к- и л-СЛЦ сопоставимы с референсными значениями, рекомендованными производителем наборов реактивов (к-СЛЦ – 3,3–19,4 мг/л, λ-СЛЦ – 5,7–26,3 мг/л, к/λ – 0,25–1,65) (табл. 1). Несмотря на то, что к-СЛЦ продуцируется в 2 раза больше, в

*ROC-анализ (от англ. receiver operating characteristic, операционная характеристика приемника – кривая ошибок)

сыворотке крови несколько выше оказалась концентрация л-СЛЦ (5,7–22,0 мг/л). Это противоречие можно объяснить более высокой скоростью клубочковой фильтрации к-СЛЦ, представляющих собой мономеры, чем λ-СЛЦ (димеры). При анализе результатов определения СЛЦ в контрольной группе была выявлена прямая высокодостоверная линейная зависимость между к- и λ-СЛЦ (r_s=0,782, p<0,0001). В то же время у больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса корреляционная зависимость носила обратный характер и была также высокодостоверной (соответственно r_s=-0,55 и r_s=-0,6; p<0,05), что свидетельствовало о нарушении синтеза и секреции СЛЦ плазматическими клетками у этих пациентов. Зависимости уровня СЛЦ в сыворотке крови здоровых людей от пола и возраста не выявлено.

Из представленных в таблице данных следует, что наибольшая вариабельность концентраций к-СЛЦ, λ-СЛЦ и их соотношения обнаружена у пациентов с ММИИГ и ММ Бенс-Джонса. Этот факт можно объяснить тем, что злокачественные плазматические клетки секретируют чаще всего один тип СЛЦ (так называемые вовлеченные в патологический процесс СЛЦ – вСЛЦ). В результате концентрация вСЛЦ в циркуляторном русле может в сотни и тысячи раз превосходить нормальные значения. В то же время секреция не вовлеченных в патологический процесс СЛЦ (нвСЛЦ – это λ-СЛЦ для миеломы к-типа и к-СЛЦ – для миеломы л-типа) может оставаться на том же уровне. Однако чаще происходит костномозговая супрессия синтеза и секреции нормальными плазматическими клетками альтернативного вида СЛЦ. Поэтому соотношение к/λ может достигать крайне высоких или крайне низких значений (в зависимости от типа секреции ММ). Уровень к-СЛЦ у пациентов с ММИИГ и ММ Бенс-Джонса достоверно отличался от показателя в контрольной группе (соответственно p=0,001 и p=0,02). Высокодостоверные отличия концентраций к-СЛЦ наблюдали также в группе ММИИГ (p<0,02) и ММ Бенс-Джонса (p<0,05) по сравнению с группами несекретирующей ММ, плазмоцитомы и МГНГ. При этом содержание вСЛЦ в сыворотке крови больных на порядок превышало нормальные значения и достигало 19 699 мг/л в группе ММИИГ и 9638 мг/л – в группе ММ Бенс-Джонса.

У пациентов с несекретирующей ММ концентрация λ-СЛЦ не выходила за пределы референсных значений, за исключением 1 пациента, у которого уровень к-СЛЦ и соотношение к/л в несколько сотен раз превосходили верхние референсные значения (676 мг/л – для к-СЛЦ; 62 мг/л – для к/λ), в то время как результаты ЭФ-исследований были отрицательными. У больных МГНГ достоверные отличия СЛЦ от показателя в контрольной группе были установлены только для λ-СЛЦ (p<0,05). У пациентов с плазмоцитомой достоверных отличий исследуемых показателей от контроля не выявлено, что можно объяснить небольшим числом наблюдений.

Для оценки диагностической значимости изучаемых СЛЦ были рассчитаны их пороговые значения на основе данных, полученных в контрольной группе. В соответствии со стандартными требованиями, предъявляемыми к статистическому анализу, пороговые значения рассчитывали с учетом среднего значения и 2 стандартных отклонений, что соответствует 95% доверительному референсному интервалу. Для к-СЛЦ пороговое значение составило 21,5 мг/л, для λ-СЛЦ – 27,0 мг/л. Наиболее часто у больных отмечалось повышение концентрации к-СЛЦ: у 72% (13 из 18) пациентов с ММ Бенс-Джонса, 66% (57 из 87) – с ММИИГ и 50% (3 из 6) – с плазмоцитомой, тогда как усиление секреции λ-СЛЦ наблюдали соответственно в 28, 23 и 17% случаев. В группе МГНГ было больше пациентов с повышенным содержанием λ-СЛЦ (50%), чем к-СЛЦ (38%). Секреция 2 изотипов СЛЦ сохранялась на нормальном уровне у 33% (2 из 6) пациентов с плазмоцитомой, у 12,5% (1 из 8) – с МГНГ и у 13,8% (12 из 87) – с ММИИГ. Тот факт, что у 12 пациентов с ММИИГ концентрация СЛЦ была нормальной, указывал на изолированную секрецию у них только МИИГ, что было подтверждено ЭФ-исследованием белков сыворотки крови и суточной мочи. У 2 боль-

КОНЦЕНТРАЦИИ к- И λ-СЛЦ И ИХ СООТНОШЕНИЯ ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ ГАММАПАТИЯХ И У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Диагноз	Концентрация к-СЛЦ, мг/л	Концентрация λ-СЛЦ, мг/л	Соотношение к/λ
Норма (контрольная группа)	14,7 (7,3–20,8)	12,1 (5,7–22,0)	1,25 (0,75–1,64)
ММИИГ	126 (3,7–14950)	9,8 (1,2–19699)	14,7 (0,0008–2631)
ММ Бенс-Джонса	251 (6,4–9638)	9,7 (2,0–3932)	28,9 (0,003–1365)
Несекретирующая ММ	13,6 (11,7–676)	7,7 (6,3–17,0)	1,86 (0,96–62,6)
Плазмоцитома	19,9 (13,4–148)	12,2 (7,9–61)	1,69 (0,23–15,2)
МГНГ	16,6 (10,4–190)	25,5 (8,3–137)	0,57 (0,08–18,1)

Примечание: результаты представлены в виде медианы и интервалов значений.

ных ММИИГ содержание к- и λ-СЛЦ в сыворотке крови было повышенным, что могло быть вызвано развившейся к моменту обследования выраженной почечной недостаточностью.

Необходимо также отметить, что из 57 больных ММИИГ с повышенным уровнем к-СЛЦ в сыворотке крови у 42 секреция λ-СЛЦ была нормальной, а у 13 – пониженной, что свидетельствовало о подавлении синтеза и продукции λ-СЛЦ плазматическими клетками. В то же время у 10 (77%) из 13 больных ММ Бенс-Джонса высокому уровню к-СЛЦ соответствовал нормальный уровень λ-СЛЦ, у остальных (23% пациентов) содержание λ-СЛЦ в сыворотке крови было пониженным. Ни у одного из обследованных содержание к-СЛЦ в сыворотке крови не было ниже порогового значения (3 мг/л). В то же время уровень λ-СЛЦ был пониженным по сравнению с соответствующей пороговой величиной (5 мг/л) у 15% (13 из 87) больных в группе ММИИГ и у 17% (3 из 18) – в группе ММ Бенс-Джонса. Полученные данные о частоте повышения уровня СЛЦ у обследованных согласуются с представлением о том, что в процессе В-лимфоцитопоэза вначале происходит перестройка участков генов, ответственных за построение молекулы к-СЛЦ, в результате чего создается численное преимущество плазматических клеток, продуцирующих к-СЛЦ [7].

Следует отметить, что, по данным разных авторов, соотношение к/λ в отличие от ЭФ-методов является количественным показателем клональности и служит более чувствительным маркером моноклональной секреции, чем повышение уровня СЛЦ [6]. Этот показатель увеличивается при секреции к-СЛЦ и уменьшается при секреции λ-СЛЦ, однако остается неизменным в случае продукции поликлональных ИГ и(или) нарушения почечной функции, когда концентрация 2 видов СЛЦ может повышаться в 30–40 раз.

Это получило подтверждение в полученных нами данных. В группе ММИИГ соотношение к/л было повышенным в 63%, пониженным – в 21% и нормальным – в 16% наблюдений. У преобладающего большинства (72%) обследованных с ММ Бенс-Джонса оно было высоким и в 28% наблюдений низким; следовательно, у всех больных соотношение выходило за пределы нормы. У большинства пациентов с несекретирующей ММ (57%) и плазмоцитомой (67%) соотношение к/λ также было повышенным. Соотношение к/λ у больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса оказалось достоверно выше (соответственно 14,7 и 28,9), чем в контроле ($p<0,001$), а также среди пациентов с несекретирующей ММ, плазмоцитомой и МГНГ ($p<0,05$). Значения соотношения к/λ в группах больных ММИИГ и ММ Бенс-Джонса не различались между собой достоверно.

Для оценки диагностической чувствительности метода определения СЛЦ в сыворотке крови в качестве методов сравнения использовали стандартные ЭФ-методы анализа парапротеина в сыворотке крови и моче. С помощью ЭФ и ИФ белков сыворотки крови парапротеин удалось обнаружить у 88,1% первичных больных, в то время как при ЭФ с ИФ белков суточной мочи – только в 66,7%, а всеми ЭФ-методами исследования – в 96,4% наблюдений. Иммунотурбидиметрическим методом моноклональную секрецию удалось выявить у 90,5% обследованных. Совместное использование соотношения к/λ и ЭФ-методов исследования сыворотки и мочи повышало диагностическую чувствительность до 98,8%. Сочетание соотношения к/λ только с ЭФ и ИФ сыворотки крови позволяло достичь такого же результата. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что ЭФ-исследование белков суточной мочи у пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией не имеет дополнительной диагностической значимости.

По литературным данным, пороговая концентрация СЛЦ, вызывающая протеинурию переполнения и появление белка Бенс-Джонса в моче, составляет для к-СЛЦ 113 мг/л, а для λ-СЛЦ – 278 мг/л [8]. Необходимо отметить, что среди обследованных нами первичных пациентов, в моче которых обнаруживали следовые количества белка Бенс-Джонса, содержание к-СЛЦ в сыворотке крови было высоким и составило 26,9–945,0 мг/л (медиана – 237,0 мг/л). При этом у больных, в моче которых не удалось выявить СЛЦ стандартными методами, к-СЛЦ в сыворотке крови обнаруживали в сопоставимо высоких концентрациях (от 24,4 до 884 мг/л, медиана – 126,5 мг/л). Таким образом, диапазон концентраций к-СЛЦ в сыворотке крови пациентов, ЭФ-исследование белков суточной мочи которых имело как отрицательный (отсутствие белка Бенс-Джонса), так и положительный результат, практически совпадает. Это свидетельствует о более высокой диагностической и аналитической чувствительности иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ по сравнению с ЭФ-анализом. Одной из причин, по которой СЛЦ не всегда удавалось обнаружить в суточной моче, является способность молекул СЛЦ (в большей степени к-СЛЦ), особенно при больших концентрациях, подвергаться полимеризации с образованием высокополимеризованных форм. Полимеры СЛЦ, как известно, проходят со значительно меньшей скоростью через гломерулярный барьер, что затрудняет их определение в моче. Кроме того, при ЭФ-исследовании они могут выглядеть в виде «размытой», похожей на поликлональный фон, полосы, детекция которой не позволяет охарактеризовать ее как моноклональную фракцию.

С помощью иммунотурбидиметрического метода определения СЛЦ можно также проводить мониторинг лечения больных моноклональными гаммапатиями. Ввиду большей аналитической чувствитель-

ности метода это особенно важно для пациентов с несекретирующей ММ, олигосекретирующей ММ и ММ Бенс-Джонса. Так, у эффективно леченных больных ММ Бенс-Джонса концентрация вСЛЦ после 2–3 курсов химиотерапии существенно уменьшалась (медиана до и после лечения составила 1133 и 35 мг/л, ей соответствовали диапазоны 364–2743 и 14–174 мг/л). При этом экскреция белка Бенс-Джонса при скрининге составила 0,19–2,05 г/сут с последующим снижением до следовых количеств или полного отсутствия. В то же время у больных ММИИГ с достигнутой полной или частичной ремиссией после прогрессирования заболевания содержание вСЛЦ в сыворотке крови вновь увеличивалось с 13,4 (8,6–231) до 304,0 (38,2–4257) мг/л (как и уровень парапротеина в сыворотке крови и белка Бенс-Джонса в моче). У неэффективно леченных больных все показатели оставались практически на исходном уровне.

Необходимо отметить, что исследование СЛЦ сопряжено с определенными трудностями их детекции. В некоторых случаях при последовательных разведениях сыворотки крови больных наблюдали высокую вариабельность концентраций СЛЦ с диапазоном значений, различающихся между собой в 10–100 раз. Нарушение линейности при выполнении анализа может быть связано с избыточным количеством антигена, в результате чего из-за недостаточного количества антител может быть получен заниженный результат.

Как указывали ранее, СЛЦ существуют в виде мономеров или димеров, однако могут образовывать и высокополимеризованные формы. Такие формы в реакции иммунопреципитации проявляют себя как мультиантиген, что может приводить к завышению концентрации СЛЦ. Реакция антиген – антитело может также нарушаться в результате точечных мутаций и изменения конформации белковой молекулы СЛЦ, вследствие чего антитела не будут взаимодействовать с таким антигеном, и результат исследования СЛЦ может быть занижен [4, 10]. Однако заложенные в программах используемого метода автоматические и ручные разведения, а также серийные исследования образцов позволяют снизить риск получения недостоверных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение СЛЦ в сыворотке крови имеет широкие возможности для применения в клинической практике. Включив определение СЛЦ в сыворотке крови в план обследования пациентов с предполагаемой моноклональной гаммапатией, можно увеличить диагностическую чувствительность имеющихся методов определения парапротеина, а также проводить мониторинг больных с несекретирующей ММ и исключить необходимость анализа суточной мочи. Короткий период полураспада молекул СЛЦ по сравнению с интактным ИГ способствует проведению мониторинга с максимально быстрой оценкой ответа на лечение, его эффективности и наличия «остаточной болезни». Анализ СЛЦ у больных ММ приобретает особое значение в прогнозировании ремиссии, поскольку противоопухолевый ответ по результатам их определения наступает раньше, чем при стандартных иммунохимических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bradwell A. Serum free light chain measurement move to center stage // Clin. Chem. – 2005; 51: 805–7.
2. Bradwell A., Carr-Smith H., Mead G. et al. Serum test for assessment of patient with Bence Jones Myeloma // Lancet. – 2003; 361 (9356): 489–91.
3. Bradwell A., Carr-Smith H., Mead G. et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine // Clin. Chem. – 2001; 47 (4): 673–80.
4. Daval S., Tridon A., Mazeron N. et al. Risk of antigen excess in serum free light measurements // Clin. Chem. – 2007; 53: 1985–86.
5. Dispenzjeri A., Kyle R., Merlini G. et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders // Leukemia. – 2008; 23 (2): 215–24.
6. Katzmann J., Clark R., Abpaham R. et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection pf monoclonal light chains // Clin. Chem. – 2002; 48: 1437–44.
7. Kuhnemund A., Liebisch P., Bauchmuller K. et al. «Light-chain escape-multiple myeloma» – an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series usinf LC-monitoring // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2009; 135 (3): 477–84.
8. Nowrousian M., Brandhorst D., Sammet C. et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma // Clin. Cancer Res. – 2005; 11 (24): 8706–14.
9. Serum free light chain analysis (Eds. A.R.Bradwell). Birmingham. – 2006. – P. 312.
10. Tate J., Mollee P., Dimeski G. et al. Analytical performance of serum free light-chain assay during monitoring of patients with monoclonal light-chain diseases // Clin. Chem. Acta. – 2007; 376: 30–6.