

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113

Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой

Крюков Е.В.¹, Троян В.Н.^{1*}, Рукавицын О.А.¹, Козырев С.В.¹,
Дараган-Сушков И.Г.¹, Поп В.П.¹, Алексеев С.А.¹, Сапельникова Э.Р.²

¹ ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" МО РФ, Москва, Россия

² ФГКУ "ЦВКГ имени П.В. Мандрыка", Москва, Россия

Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma

Kryukov E.V.¹, Troyan V.N.^{1*}, Rukavitsyn O.A.¹, Kozyrev S.V.¹,
Daragan-Sushchov I.G.¹, Pop V.P.¹, Alekseev S.A.¹, Sapelnikova E.R.²

¹ FGBU "Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

² "Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk" Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Статья посвящена изучению проблемы анализа степени остеопороза по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при множественной миеломе в процессе лечения. Рассматривается изменение минеральной плотности костной ткани у пациентов с множественной миеломой, которым проводилось лечение курсом стандартной химиотерапии и высокодозовой химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Метод рентгеноденситометрии может служить объективным критерием для оценки эффективности проводимого лечения у больных с множественной миеломой.

Ключевые слова: множественная миелома, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, химиотерапия, аутотрансплантация, стволовые клетки.

Ссылка для цитирования: Крюков Е.В., Троян В.Н., Рукавицын О.А., Козырев С.В., Дараган-Сушков И.Г., Поп В.П., Алексеев С.А., Сапельникова Э.Р. Денситометрия как метод мониторинга при лечении больных множественной миеломой. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (5): 106–113.

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113.

The article is devoted to the study of the problem of the analysis of the degree of osteoporosis based on the results of dual-energy x-ray absorptiometry in multiple myeloma during treatment. The change in bone mineral density in patients with multiple myeloma treated with standard chemotherapy and high-dose chemotherapy with autotransplantation of hematopoietic stem cells is considered. The X-ray densitometry method can serve as an objective criterion

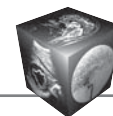
for evaluating the effectiveness of the treatment in patients with multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, dual-energy X-ray absorptiometry, osteoporosis, bone mineral density, chemotherapy, autotransplantation, stem cells.

Recommended citation: Kryukov E.V., Troyan V.N., Rukavitsyn O.A., Kozyrev S.V., Daragan-Sushchov I.G., Pop V.P., Alekseev S.A., Sapelnikova E.R. Densitometry as a monitoring method in the treatment of patients with multiple myeloma. *Medical Visualization*. 2018; 22 (5): 106–113. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-5-106-113.

Введение

Множественная миелома – ММ (миеломная болезнь, болезнь Рустицкого–Калера) – злокачественное онкологическое заболевание системы крови, исходящее из плазматических клеток, секретирующих патологический парапротеин. При ММ в костном мозге появляются аномальные плазматические клетки, которые препятствуют нормальному функционированию костного мозга, разрушают окружающие костные структуры и продуцируют избыточное количество моноклонального белка. Поражение скелета при ММ является основным клинко-рентгенологическим синдромом и наблюдается у всех больных. Чаще всего поражаются костные структуры черепа, позвоночника, таза, ребер [1–3]. До настоящего времени



механизмы разрушения костной ткани при ММ полностью не изучены, как и механизмы его восстановления при успешном лечении. Большинство исследователей считают, что специфическое для этого заболевания накопление клональных злокачественных клеток и их взаимодействие со стромальными элементами костного мозга приводит к активации и пролиферации остеокластов, а также стимулирует выработку различных цитокинов и факторов роста, включая интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), а также гетерогенного класса лимфокинов, усиливающих резорбцию костной ткани и нарушение процесса обмена кальция в организме [1, 4–8].

Клинически у 70% пациентов возникают спонтанные боли в костях, ребрах, грудине, позвоночнике, ключицах, плечевых, тазовых и бедренных костях, появляющиеся при движениях и пальпации. Возможны переломы конечностей, компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника, приводящие к уменьшению роста, сдавлению спинного мозга, что сопровождается радикулярной болью, различными видами нарушений чувствительности, моторики кишечника, мочевого пузыря, параплегией. По мнению большинства исследователей, более чем у 27% больных при ММ обнаруживается остеопороз [3–5, 9, 10].

Считается, что выраженность остеопороза можно измерить *in vivo*, основываясь на определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ). На сегодняшний день известно множество методик распознавания данной патологии при соматических заболеваниях. Существуют различные лучевые неинвазивные способы косвенной оценки МПКТ: рентгенография, КТ, МРТ, ультразвуковая денситометрия [11–13].

Рентгенография – один из первых методов, который позволил выявить изменения костных структур при развитии этого патологического состояния. При рентгенографии можно обнаружить такие типичные проявления, как лоозеровские зоны перестройки при остеомалиции, образование кист при гиперпаратиреозе или штампованные дефекты в своде черепа при плазмоцитоме.

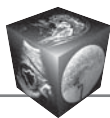
Врачи лучевой диагностики периодически отмечают повышенную рентгенопрозрачность костей с диагнозом остеопороза. Причинами диагностических трудностей являются субъективность врачебной оценки рентгенограмм, толщина мягких тканей, особенность укладки, фотообработки, качество и чувствительность пленки или матрицы при цифровых снимках, экспозиции и множество других факторов. Таким образом, традиционное

рентгенологическое исследование дает возможность визуально определить очаговые деструктивные изменения, но оценить снижение костной плотности возможно только при уменьшении костной массы на 25–40%, не говоря уже о возможности количественно оценить потерю кальция в кости [3, 6, 14]. В настоящее время рентгенодиагностика не является основным методом для выявления остеопороза, но ввиду отсутствия денситометрического оборудования, КТ и других необходимых исследований она может оказаться полезной [11, 12, 15].

Признаки остеопороза при МРТ определяются на основе трактовки интенсивности сигнала, который является разным у здоровой и плотной кости в отличие от патологически измененной кости, которая уже имеет губчатую структуру с многочисленными пустотами. Метод позволяет выявить мягкотканые и жидкостные компоненты патологических изменений костей, дифференцировать очаги при ММ, метастазы опухолей, при контрастировании диффузную миеломную инфильтрацию костей от остеопороза, но не позволяет количественно измерить плотность костной ткани [11, 14, 16].

Использование КТ при ММ дает возможность выявить очаги деструкции, которые не определялись на рентгенограммах, позволяет оценить архитектуру кости, патологические изменения окружающих тканей и количественно измерить минеральную плотность костной ткани в единицах Хаунсфилда [11, 17]. Этот метод можно считать дополнительным, уточняющим, имеющим неприемлемо большую суммарную лучевую нагрузку при динамических наблюдениях. Поэтому применение его для интенсивного мониторинга МПКТ в оценке результативности проводимой терапии считается не очень эффективным методом [3, 11, 17].

Основой метода ультразвукового денситометрического исследования является вычисление изменения скорости перемещения ультразвуковой волны через ткани, имеющие различную плотность. Более плотная, хорошо минерализованная кость пропускает ультразвук быстрее, чем разряженная, патологически измененная. Наиболее достоверные результаты при ультразвуковой денситометрии получают при исследовании костей, находящихся близко к поверхности тела: лучевой, локтевой, пястных, фаланг пальцев, плюсневых, большеберцовой, пяточной [10, 12, 13, 15]. Для оценки ультразвуковых результатов используются Т- и Z-критерии, но не установлено значение Т-критерия, которое следует считать “пороговым”. Данный метод имеет ряд существенных недостатков, ограничивающих возмож-



ность его применения в практических условиях. Возникают значительные отклонения получаемых данных при обследовании костей, глубоко расплывшихся в мягких тканях (проксимальный отдел бедренной кости, позвоночник, таз). В зависимости от частоты датчика ультразвуковые волны проникают только на глубину кортикального слоя, что позволяет делать лишь предварительные заключения. Тем не менее, поскольку это исследование дает информацию не только о содержании минералов, но и о других свойствах кости, определяющих ее “качество” (прочность), метод может иметь определенное клиническое значение [9, 15, 18].

Одним из наиболее простых и доступных способов для выявления изменения денситометрической плотности костной ткани является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Достоинствами метода являются неинвазивность, быстрое получение результатов измерения, относительная безопасность с минимальным риском для здоровья, высокая точность и воспроизводимость количественного анализа, в ходе обследования не требуется активное участие пациента. Измерение костной массы является одним из подходов к выявлению тяжести патологии у лиц, страдающих эндокринными нарушениями, онкологическими заболеваниями, при которых происходит нарушение обмена кальция в организме и развивается остеопороз [3, 10, 12, 14].

Нами предположено, что существует закономерность изменения МПКТ у больных ММ в зависимости от вида проводимой терапии.

Цель исследования

Оценить денситометрические показатели костной ткани у больных ММ, в программу лечения которых входит аутотрансплантация периферических стволовых клеток; ретроспективно оценить показатели денситометрической плотности тел позвонков в процессе лечения с помощью КТ в единицах Хаунсфилда в сопоставлении с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией.

Материал и методы

Всего было обследовано 68 пациентов. Денситометрическому исследованию были подвергнуты все пациенты с ММ, разделенные на 2 группы. 1-ю (контрольную) группу составили 37 человек, получавших стандартную программу химиотерапии (ХТ). Во 2-й группе (31 человек) был проведен курс высокодозовой химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ТГСК). Исследование проводилось на двухэнергетическом абсорбционном денситометре “Prodigy” фирмы GE. До начала лечения всем пациентам ($n = 68$) выполнена денситометрия поясничного отдела позвоночника в прямой проекции (рис. 1), правого и левого тазобедренных суставов (рис. 2) и контроль тех же областей через 7–12 мес ($n = 10$) после проведенных курсов терапии.

Диагностика МПКТ оценивалась по Т-критерию в значениях стандартных отклонений (SD): норма ($+2,5 \text{ SD} > -1 \text{ SD}$); остеопения ($<-1 \text{ SD} > -2,5 \text{ SD}$); остеопороз ($<-2,5 \text{ SD}$). Результаты выполненного

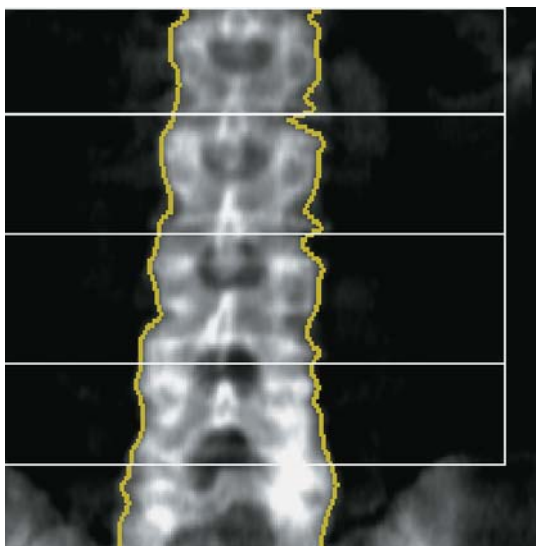


Рис. 1. Денситометрия поясничного отдела позвоночника в прямой проекции.

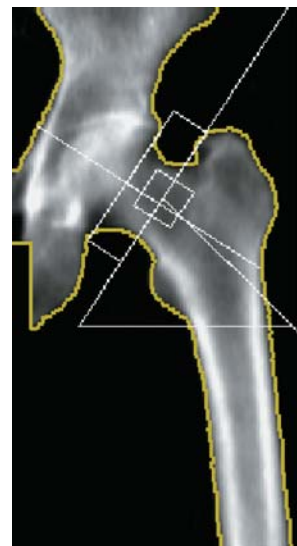
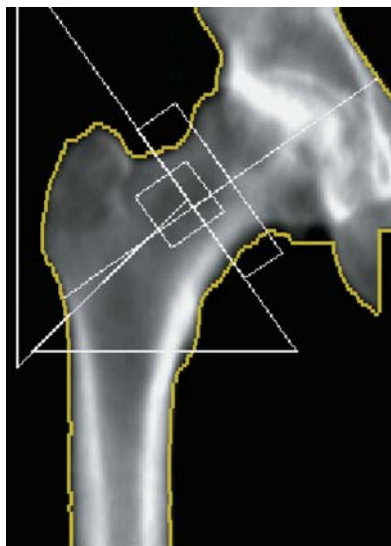
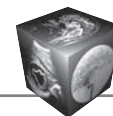


Рис. 2. Денситометрия правого и левого тазобедренных суставов.



исследования высчитывает программа денситометра и представляет в графическом виде зависимости МПК от возраста пациента (рис. 3).

Части пациентам, страдающим ММ, в процессе длительного лечения выполняли КТ органов брюшной полости. Нами проанализированы архивные данные КТ-исследований, совпавшие по срокам с денситометрическими наблюдениями. При этом было проведено измерение МПКТ тел позвонков в единицах Хаунсфилда (рис. 4).

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программы StatSoftInc (2001) Statistika v.6. Использовали методы вариационной статистики

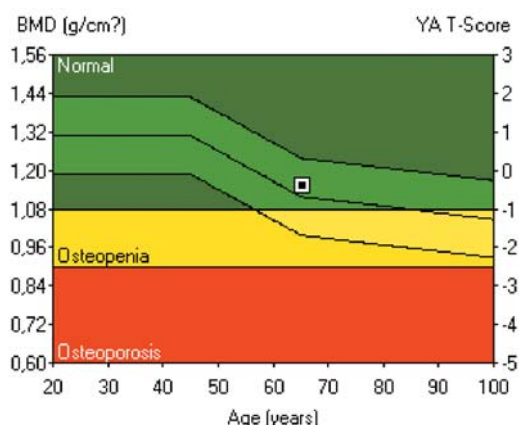


Рис. 3. График зависимости плотности костной ткани и возраста пациента.

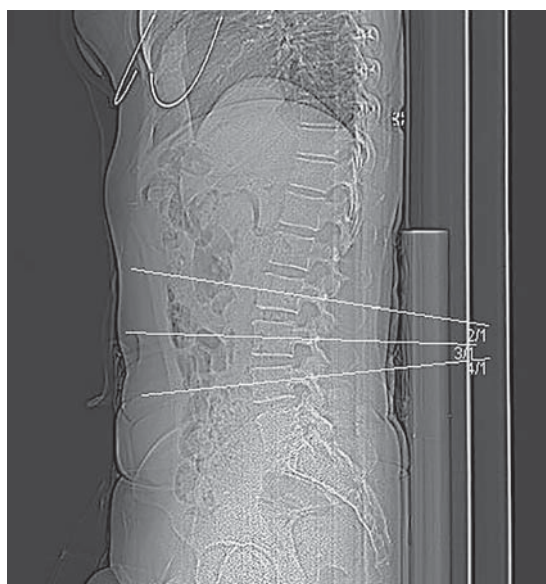


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости.

с расчетом корреляции, средних показателей (М), их ошибок (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Достоверность считали при $p \leq 0,05$.

Результаты

До лечения у пациентов в 1-й группе ХТ ($n = 37$) по критериям денситометрической плотности получены следующие данные: показатели стандартных отклонений SD в диапазоне “норма” у 13 (35,1%) больных, у 19 (51,3%) пациентов – остеопения, у 5 (13,6%) – остеопороз. После проведенного лечения отмечались изменения МПКТ с повышением плотностных показателей у всех пациентов на 0,1–0,3 SD. Увеличение пациентов с показателями SD “норма” до 15 (40,7%) больных за счет уменьшения количества пациентов в группе с остеопенией до 17 (45,7%) пациентов. Несмотря на увеличение плотностных показателей, количество пациентов с остеопорозом осталось прежним – 5 (13,6%) человек (рис. 5).

Во 2-й группе пациентов, получавших ВДХТ с ТГСК ($n = 31$), до лечения были следующие результаты: показатели SD “норма” – у 8 (28,8%) человек, остеопения – у 17 (54,8%), остеопороз – у 5 (16,4%). После лечения также наблюдалось увеличение МПКТ на 0,2–0,7 SD; число пациентов с показателями МПКТ в пределах нормы увеличилось до 12 (38,7%) за счет уменьшения количества пациентов с остеопенией до 13 (41,9%), количество больных с остеопорозом осталось прежним – 5 (16,4%) (рис. 6).

После проведенного лечения отмечались изменения МПКТ с повышением плотностных показателей на 0,1–0,3 SD у пациентов 1-й группы, получавших стандартную ХТ, на 0,2–0,7 SD у пациентов 2-й группы с ВДХТ с ТГСК. Проведен статистический анализ показателей Т-критерия плотности костной ткани в обеих группах до и после лечения. Среднее значение разности показателей плотности до и после лечения для 1-й группы (ХТ) прирост составил 1,8% (рис. 7), при этом во 2-й группе ВДХТ с ТГСК клеток прирост составил 10,8% (рис. 8).

При ретроспективном анализе КТ-исследований органов брюшной полости, выполненных у части пациентов 1-й и 2-й групп ($n = 15$) по клиническим показаниям для выявления другой патологии, совпавшие по времени с началом лечения и спустя 9–11 мес после курсов терапии, были проведены измерения денситометрической плотности в единицах Хаунсфилда (HU) (рис. 9). До лечения в 1-й группе ($n = 7$) минимальное значение плотности тел позвонков составило у 4 пациентов +65–+70 HU (–2,3––2,0 SD), у 3 пациентов – +71–+75 HU (–1,9––1,5 SD). После лечения плотност-

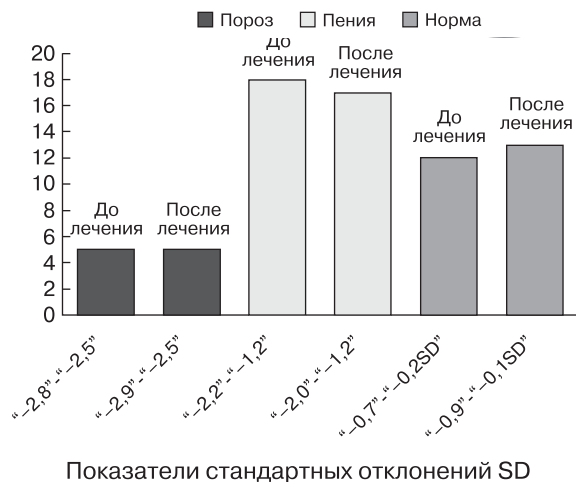
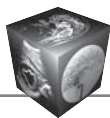


Рис. 5. Соотношение изменения показателей SD минеральной плотности костной ткани и количества пациентов 1-й группы до и после стандартной химиотерапии.

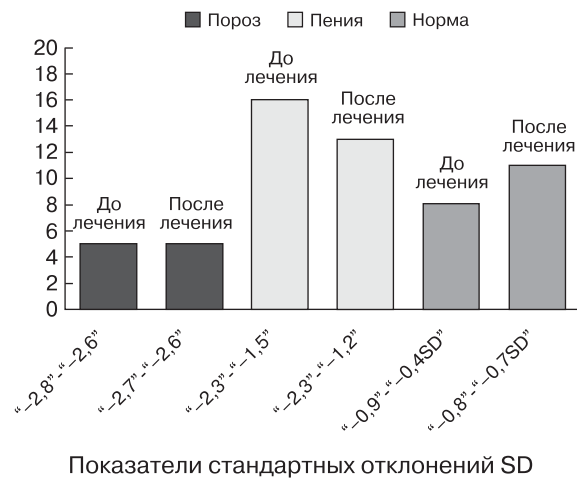


Рис. 6. Соотношение изменения показателей SD минеральной плотности костной ткани и количества пациентов 2-й группы до и после стандартной химиотерапии (ВДХТ с ТГСК).

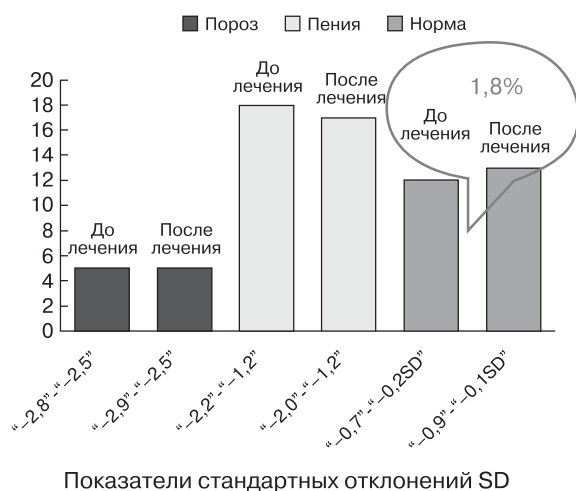


Рис. 7. Соотношение изменения минеральной плотности костной ткани и количества пациентов после стандартной химиотерапии.

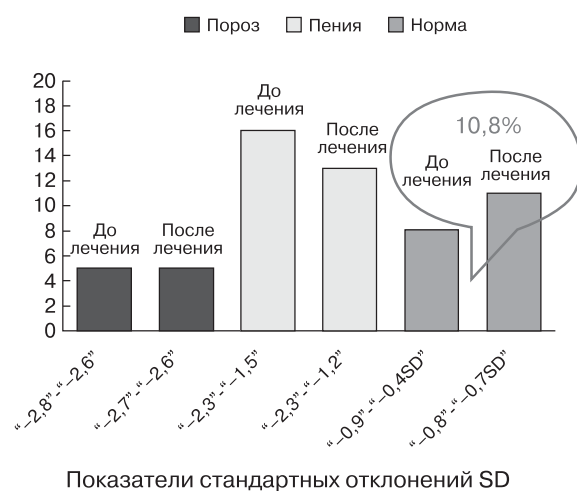


Рис. 8. Соотношение изменения минеральной плотности костной ткани и количества пациентов после высокодозовой химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

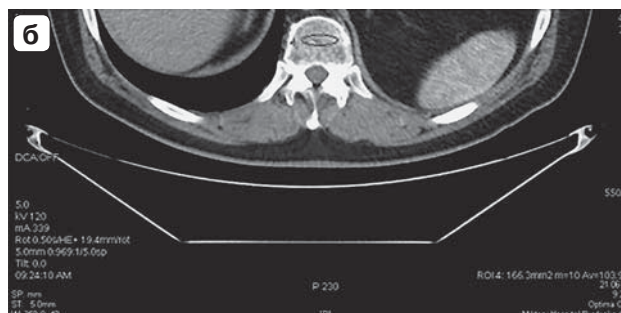
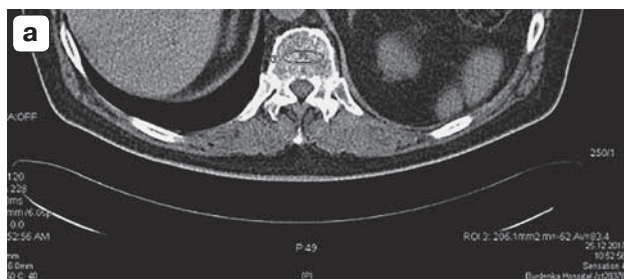
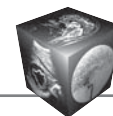


Рис. 9. Пациент М., 48 лет. Компьютерные томограммы органов брюшной полости на уровне L₁-позвонка. До лечения плотность тела L₁-позвонка составляла +65–+70 HU (а), спустя 9 мес плотностные характеристики костной ткани тела L₁-позвонка увеличились до +100–+120 HU (б).



ные характеристик составляли у 2 пациентов +85–+90 HU (2,0–1,8 SD), у 5 – +100–+110 HU (–1,7––1,2 SD). Во 2-й группе (n = 8) до лечения плотностные показатели у 3 пациентов составили +65–+70 HU (–2,3––2,0 SD), у 5 пациентов – +72–+80 HU (–1,9––1,4 SD). После проведенного лечения были получены следующие результаты: у 2 – +100–+110 HU (–1,7––1,2 SD), у 6 – +112–+120 HU (–1,5––1,1 SD).

В итоге мы наблюдали изменения плотностных показателей в телах позвонков на 25–40% (с 65–70 до 100–120 HU). Судить о статистической достоверности не представляется возможным ввиду малой численности обследуемых пациентов (так как не всем пациентам выполнялась КТ в процессе лечения).

Обсуждение

Выявлены статистически достоверные различия в виде низких показателей МПКТ у больных ММ до начала лечения как в 1-й группе, получавшей стандартную программу ХТ, так и во 2-й группе (ВДХТ с ТГСК). В процессе лечения выявилась отчетливая тенденция в виде увеличения МПКТ по сравнению с показателями, полученными до начала лечения. По результатам проведенных нами наблюдений метод двухэнергетической абсорбционной рентгеноденситометрии дает возможность не только выявить остеопороз до лечения, но и оценить эффективность проведенной терапии у больных миеломной болезнью. Данный метод рентгеноденситометрии позволяет количественно определить степень поражения костной ткани при ММ.

Рентгеноденситометрические показатели плотности тел поясничных позвонков, бедренных костей наряду с лабораторными показателями могут служить объективными критериями динамики течения заболевания у пациентов с ММ.

Выборочный ретроспективный анализ показателей денситометрических измерений плотности тел позвонков в единицах Хаунсфилда в процессе лечения при КТ органов брюшной полости также подтверждает увеличение плотности костной ткани позвонков и, следовательно, эффективность терапевтических методик.

Таким образом, до начала лечения у пациентов с ММ отмечалось снижение МПКТ в виде остеопении и остеопороза как в 1-й группе стандартной программы ХТ, так и во 2-й группе ВДХТ с ТГСК. В процессе лечения наблюдается отчетливая тенденция к восстановлению плотности костной ткани в обеих группах, но более выражено значение увеличения показателей во 2-й группе, где проводилась ВДХТ с ТГСК.

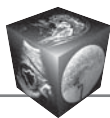
Заключение

Результаты проведенных нами наблюдений позволяют сделать вывод, что метод двухэнергетической абсорбционной рентгеноденситометрии дает возможность не только выявить остеопороз у больных ММ, но и отчетливо выявить признаки репарации костной ткани. Косвенно в дополнение к гематологическим методам исследования это позволяет подтвердить эффективность методики проведенной терапии.

Полученные предварительные данные позволяют предложить новый рентгенологический критерий эффективности лечения больных ММ. Эффективная репарация костной ткани, подтвержденная денситометрией, может указывать на отсутствие активности основного заболевания.

Список литературы

1. Вотякова О.М. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX–XXI веков. VII Российская онкологическая конференция. М.: РОНЦ, 2003: 108–110.
2. Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Капранов С.Т., Родионова С.С. Роль и место проточной цитометрии в диагностике и мониторинге минимальной остаточной болезни при множественной миеломе. *Онкогематология*. 2017; 12 (2): 80–94.
3. Зацепин С.Т., Родионова С.С., Божеков Н.В., Лесняк А.Т. Дифференциальная диагностика системного остеопороза и миеломной болезни. *Ортопедия*. 1987; 11: 46–49.
4. Бессмельцев С.С. Лечение костной болезни при множественной миеломе. *Вестник гематологии*. 2016; 12 (1): 5–23.
5. Гельцер Б.И., Жилкова Н.Н., Ануфриева Н.Д., Кочеткова Е.А. Поражение костей при множественной миеломе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; 3: 11–16.
6. Giuliani N., Colla S., Morandi F., Lazzaretti M., Sala R., Bonomini S., Grano M., Colucci S., Svaldi M., Rizzoli V. Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*. 2005; 106 (7): 2472–2254. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4986
7. Chow C.W., Rincon M., Davis R.J. Requirement for transcription factor NFAT in interleukin-2 expression. *Molecular and cellular biology*. 1999; 19 (3): 2300–2307.
8. Morgan G.J., Kaiser M.F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *ASH Education Book*. 2012; 1: 342–349.
9. Поп В.П., Рукавицин О.А. Множественная миелома и родственные ей заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2016. 224 с.
10. Benitez C.L., Schneider D.L., Barrett-Connor E., Sartoris D.J. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2000; 11 (3): 203–210. DOI: 10.1007/s001980050282.
11. Маркина Ю.Ю. Сравнительные аспекты лучевой диагностики поражений скелета при миеломной болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2010. 21 с.



12. Augat P., Fan B., Lane N.E., Lang T.F., LeHir P., Lu Y., Uffmann M., Genant H.K. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; 22: 395–402.
13. Bone ultrasonometry: is it equal or superior to DEXA? *Lunar News*. 2000; Winter: 3–6.
14. Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010; 8: 57.
15. Croucher P. Bisphosphonates in the treatment of myeloma bone disease. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70 (4): 271–272.
16. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: Пособие. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2006. 39 с.
17. Труфанов Е. Г. Рентгеновская компьютерная томография: Руководство для врачей; Под ред. проф. Г.Е. Труфанова, С.Д. Рудя. СПб: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2008. 1189 с.
18. Palumbo A., Cavallo F., Gay F., Di Raimondo F., Yehuda D.B., Petrucci M. T., Pezzatti S., Caravita T., Cerrato C., Ribakovsky E., Genuardi M., Cafro A., Marcatti M., Catalano L., Offidani M., Carella A. M., Zamagni E., Patriarca F., Musto P., Evangelista A., Ciccone G., Omedé P., Crippa C., Corradini P., Nagler A., Boccadoro M., Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (10): 895–905. DOI: 10.1056/nejmoa1402888. PMID: 25184862.
- Myeloma cells block RUNX2/CBFA1 activity in human bone marrow osteoblast progenitors and inhibit osteoblast formation and differentiation. *Blood*. 2005; 106 (7): 2472–2254. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4986
7. Chow C.W., Rincon M., Davis R.J. Requirement for transcription factor NFAT in interleukin-2 expression. *Molecular and cellular biology*. 1999; 19 (3): 2300–2307.
8. Morgan G.J., Kaiser M.F. How to use new biology to guide therapy in multiple myeloma. *ASH Education Book*. 2012; 1: 342–349.
9. Pop V.P., Rukavitsin O.A. Multiple myeloma and related diseases. 3-rd ed. rev. and ext. M.: GOATER Media, 2016. 224. (In Russian)
10. Benitez C.L., Schneider D.L., Barrett-Connor E., Sartoris D.J. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2000; 11 (3): 203–210. DOI: 10.1007/s001980050282.
11. Markina Y.Y. Comparative aspects of radiological diagnosis of lesions of the skeleton in multiple myeloma: Abstract. dis. ... cand. of med. scie. Tomsk, 2010. 21 p. (In Russian)
12. Augat P., Fan B., Lane N.E., Lang T.F., LeHir P., Lu Y., Uffmann M., Genant H.K. Assessment of bone mineral at appendicular sites in females with fractures of the proximal femur. *Bone*. 1998; 22: 395–402.
13. Bone ultrasonometry: is it equal or superior to DEXA? *Lunar News*. 2000; Winter: 3–6.
14. Karelina N. A. Karmazanovsky G. G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the whole body. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2010; 8: 57. (In Russian)
15. Croucher P. Bisphosphonates in the treatment of myeloma bone disease. *Eur. J. Haematol.* 2003; 70 (4): 271–272.
16. Moiseev S.I., Salogub G.N., Stepanova N.B. Modern principles of diagnosis and treatment of multiple myeloma: Benefit. SPb.: Medical University Publishing House, 2006. 39 p. (In Russian)
17. Trufanov G. E. X-ray computed tomography: a Guide for physicians; Eds Professor G.E. Trufanov, S.D. Rud. SPb: LLC "Publishing house FOLIANT", 2008. 1189 p. (In Russian)
18. Palumbo A., Cavallo F., Gay F., Di Raimondo F., Yehuda D.B., Petrucci M. T., Pezzatti S., Caravita T., Cerrato C., Ribakovsky E., Genuardi M., Cafro A., Marcatti M., Catalano L., Offidani M., Carella A. M., Zamagni E., Patriarca F., Musto P., Evangelista A., Ciccone G., Omedé P., Crippa C., Corradini P., Nagler A., Boccadoro M., Cavo M. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (10): 895–905. DOI: 10.1056/nejmoa1402888. PMID: 25184862.

References

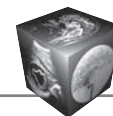
1. Votyakova O. M. Multiple myeloma: achievements of medical treatment of XX-XXI centuries. VII Russian cancer conference. M.: RONC, 2003: 108–110. (In Russian)
2. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Kapranov S.T., Rodionova S.S. The role and place of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of minimal residual disease in multiple myeloma. *Oncohematology*. 2017; 12 (2): 80–94. (In Russian)
3. Zatsepin S.T., Rodionova S.S., Bozikov N.V., Lesnyak A.T. Differential diagnosis of systemic osteoporosis and multiple myeloma. *Orthopedics*. 1987; 11: 46–49. (In Russian)
4. Bessmeltsev S.S. The treatment of bone disease in multiple myeloma. *J. Hematol.* 2016; 12 (1): 5–23. (In Russian)
5. Geltser B.I., Zhilkova N.N., Anufrieva N.D., Kochetkova E.A. Lesions bone in multiple myeloma. *Pacific medical journal*. 2011; 3: 11–16. (In Russian)
6. Giuliani N., Colla S., Morandi F., Lazzaretti M., Sala R., Bonomini S., Grano M., Colucci S., Svaldi M., Rizzoli V.

Для корреспонденции*: Троян Владимир Николаевич – 105229 Москва, Госпитальная пл., д. 3. Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко. Тел. раб.: 8-499-263-11-46, 8-916-688-62-17. E-mail: vtroyan10@yahoo.com

Крюков Евгений Владимирович – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, начальник ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.

Троян Владимир Николаевич – доктор мед. наук, профессор, начальник центра лучевой диагностики ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.

Рукавицын Олег Анатольевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий гематологическим центром ФГБУ "ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко" МО РФ, Москва.



Козырев Сергей Владимирович – канд. мед. наук, начальник рентгеновского отделения ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Дараган-Суцов Илья Георгиевич – врач-рентгенолог рентгеновского отделения ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Поп Василий Петрович – канд. мед. наук, заведующий отделением высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых кроветворных клеток, гематологический центр ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Алексеев Сергей Анатольевич – врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии центра ПЭТ ФГБУ “ГВКГ имени академика Н.Н. Бурденко” МО РФ, Москва.

Сапельникова Эльмира Ринатовна – канд. мед. наук, заведующая эндокринологическим отделением ФГКУ “ЦВКГ имени П.В. Мандрыка”.

Contact*: Vladimir N. Troyan – 105229 Moscow, Gospitalnaya pl., 3, Russian Federation. Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Phone: +7-499-263-11-46, +7-916-688-62-17. E-mail: vtroyan10@yahoo.com

Evgeniy V. Kryukov – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, doct. of med. sci., Professor, Head of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Vladimir N. Troyan – doct. of med. sci., Professor, Head of the Radiology Department of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Oleg A. Rukavitsyn – doct. of med. sci., Professor, Head of the hematological center of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Sergey V. Kozyrev – cand. of med. sci., Head of the X-ray department FGBU “Main Military Hospital named after N.N. Burdenko” Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Ilya G. Daragan-Sushchov – radiologist of the X-ray department of the FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Vasily P. Pop – cand. of med. sci., Head of the Department of High-Dose Chemotherapy and Transplantation of Hemopoietic Stem Cells, Hematology Center of the “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia.

Sergey A. Alekseev – radiologist of the department of computer and magnetic resonance imaging of the PET Center FGBU “Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Elmira R. Sapelnikova – cand. of med. sci., Head of the Department of Endocrinology, FGKU “Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk” Ministry of Defense of Russia, Moscow.

Поступила в редакцию 03.10.2018.
Принята к печати 17.12.2018.

Received on 03.10.2018.
Accepted for publication on 17.12.2018.