

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(21)

2019 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 12.04.19
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 110 экз.
Усл. печ. л. 20,5. Уч.-изд. л. 11,8.
Зак. 20.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Велякин (к.б.н., доцент),
А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.),
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),
А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),
А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент),
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н.),
Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор),
Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.),
А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент),
А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор),
А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

Редакционный совет

В.И. Жарко (Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск),
О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск),
С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва),
Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва),
М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург),
Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск),
В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск),
В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2019

№ 1(21)

2019

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Редакторская колонка

- А.В. Рожко, Е.Л. Богдан**
 ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе минимизации медицинских последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС 6

Обзоры и проблемные статьи

- Е.М. Бредихин, А.В. Величко**
 Субклинический синдром Кушинга. Современные подходы к диагностике и лечению 11
- Г.Н. Фильченков, Е.Г. Попов, И.А. Чешик, Е.Ф. Конопля**
 Физиология стероид-транспортных белков крови в процессе старения (обзор) 21

Медико-биологические проблемы

- О.Н. Антипенко**
 Эффективность нового ферроцианид-содержащего сорбента 30
- К.Н. Буздалькин**
 Метод оперативной оценки доз облучения персонала, ожидаемых в результате ингаляции радионуклидов при тушении пожаров 36
- Н.Г. Власова**
 Радиационные аварии 43
- Е.А. Дрозд, Н.Г. Власова**
 Метод индивидуализации дозы внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненной территории, при недостатке или отсутствии данных СИЧ-измерений 51
- Д.В. Кононенко, Т.А. Кормановская**
 Оценка риска для здоровья населения субъектов Российской Федерации при равномерном пожизненном облучении радоном 56

Editorial column

- A.V. Rozko, E.L. Bogdan**
 SI «The republican research center for radiation medicine and human ecology» in a system of minimizing the consequences of the chernobyl accident

Reviews and problem articles

- E.M. Bredihin, A.V. Velichko**
 Subclinical Cushing syndrome. Modern approaches to diagnosis and treatment
- G.N. Filchenkov, E.H. Popoff, I.A. Cheshyk, E.F. Konoplya**
 Physiology of steroid-specific transport proteins during aging (review)

Medical-biological problems

- O.N. Antipenko**
 The efficacy of the new ferrocyanide-containing sorbent
- K.N. Bouzdalkin**
 A method for rapid assessment of radiation exposure of personnel is expected as a result of the inhalation of radionuclides in case of fighting fires
- N.G. Vlasova**
 The radiation accidents
- E.A. Drozd, N.G. Vlasova**
 A method of internal dose individualization to population living on a contaminated territory in the absence of data from WB-measurements
- D.V. Kononenko, T.A. Kormanovskaya**
 Risk assessment for the population of the regions of the Russian Federation from constant lifelong exposure to radon

Т.А. Кормановская, Н.А. Королева, Е.С. Кокоулина, Т.А. Балабина
 Природное облучение работников неураниевых отраслей промышленности в Российской Федерации 62

Е.Ф. Мицура, Л.И. Волкова
 Значение гематологических показателей в диагностике наследственного сфероцитоза у детей первого года жизни 68

И.В. Орадовская, Т.Т. Радзивил
 Мониторинг иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината при наличии хронических заболеваний. Зависимость от возраста, сроков контакта с факторами профвредности и дозы облучения 73

И. М. Хмара, Н.А. Васильева, Н.С. Корытко
 Композиция тела у женщин с нормальной и избыточной массой тела в различные периоды репродуктивного здоровья 86

Клиническая медицина

В.В. Зарецкий, С.А. Игумнов, Н.В. Коренский, Ю.В. Блыш
 Био-психо-социальные особенности отклоняющегося поведения у подростков, характеризующихся сочетанным употреблением психоактивных веществ 98

М.В. Белевцев, М.Г. Шитикова, И.Е. Гурьянова, С.О. Шарапова, Ю.С. Жаранкова, А.С. Купчинская, С.Н. Алешкевич, А.П. Саливончик, И.С. Сакович, Е.А. Полякова, Т.А. Углова, О.В. Алейникова
 Иммунологические и генетические особенности общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН) у детей и взрослых в Республике Беларусь 104

Е.В. Власова-Розанская
 Медицинская реабилитация пациентов с системной красной волчанкой 112

Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, А.А. Ковалевич, Л.А. Смирнова
 Иммунофенотипические маркеры CD56, CD117, CD33, CD20 и их роль при моноклональной гаммапатии неопределенного генеза и множественной миеломе у пациентов гомельского региона 117

T.A. Kormanovskaya, N.A. Koroleva, E.S. Kokoulina, T.A. Balabina
 Natural exposure of the workers of the non-uranium branches of industry in the Russian Federation

E.F. Mitsura, L.I. Volkova
 The importance of hematological indicators in the diagnostics of hereditary spherocytosis in children of the first year of life

I.V. Oradovskaya, T.T. Radzivil
 Monitoring of the immune status of personnel of Siberian chemical plant in the presence of chronic diseases. Dependence on age, terms of contact with factors of professional harm and dose of radiation

I.M. Khmara, N.A. Vasilyeva, N.S. Korytko
 Body composition in women with different weight during different periods of reproductive health

Clinical medicine

V.V. Zaretsky, S.A. Igumnov, N.V. Karenski, Y.V. Blysh
 The bio-psycho-social features of the adolescents with deviant behavior who using combined psychoactive substances

M. Belevtsev, M. Shytikova, I. Gurianova, S. Sharapova, J. Zharankova, A. Kupchinskaja, S. Aleshkevich, A. Salivonchik, I. Sakovich, E. Poliarova, T. Uglova, O. Aleinikova
 Immunological and genetic features of common variable immune deficiency (CVID) in children and adults in the Republic of Belarus

E.V. Vlasova-Rozanskaya
 Medical rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus

Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, A.A. Kavalevich, L.A. Smirnova
 Significance of the expression of tumor antigens CD56, CD117, CD33, CD20 as prognostic factors in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

- С.А. Лихачев, Н.Н. Усова, А.Н. Цуканов, Д.А. Голубова, А.А. Мельников**
Объективизация хронического болевого синдрома у пациентов с сахарным диабетом 124
- Ya. Navmenova, I. Savasteeva, M. Rusalenko, E. Mahlina, N. Holupko, T. Gavrylenko**
Assessment of possible risk factors for the development of anxiety disorders in patients with diabetes mellitus type I 131
- Е.В. Родина, Н.И. Корженевская, Д.П. Саливончик, Д.И. Гавриленко**
Роль предикторов электрической нестабильности миокарда предсердий в ранней диагностике пароксизмальной фибрилляции предсердий и их связь со структурно-функциональными изменениями сердца 138
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Н. Козарь, В.В. Кошкевич, А.В. Воропаева, А.А. Силина, И.Б. Тропашко, С.М. Мартыненко**
Молекулярно-генетическая и клинико-лабораторная характеристики пациентов с идиопатическим миелофиброзом 144
- С.А. Ходулева, И.П. Ромашевская, А.Н. Демиденко, Е.Ф. Мицура**
Клиническая манифестация иммунной тромбоцитопении у детей 150

Обмен опытом**Experience exchange**

- С.А. Иванов, В.А. Кривенчук, Д.Д. Редько, И.Д. Шляга, В.С. Волчек**
Реконструкция крыла носа носогубным лоскутом и модифицированным пазл-лоскутом: сравнительная характеристика косметических результатов 156
- S.A. Ivanou, V.A. Krivenchuk, D.D. Radzko, I.D. Shlyaga, V.S. Volchek**
Nasal ala reconstruction with nasolabial flap and with modified «puzzle» flap: comparative study of cosmetic outcomes

УДК 616.153.96:616-006.448-097-036-07(476.2)

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹,
Ж.Н. Пугачева¹, А.А. Ковалевич¹,
Л.А. Смирнова²

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ CD56, CD117, CD33, CD20 И ИХ РОЛЬ ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ НЕУТОЧНЕННОГО ГЕНЕЗА И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ У ПАЦИЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

Множественная миелома составляет приблизительно 1% от всех онкозаболеваний и 10-15% от всех гемобластозов и является некурабельной опухолью, развитию опухолевой прогрессии которой предшествует моноклональная гаммапатия. Для постановки диагноза очень важно определение иммунофенотипа плазматических клеток. Механизмы появления различных антигенов на поверхности плазматических клеток и их взаимосвязь с выходом в ремиссию после трех курсов химиотерапии изучены недостаточно.

В статье представлены результаты исследования иммунофенотипических маркеров, играющих роль в прогрессии моноклональной гаммапатии неуточненной этиологии и множественной миеломы у пациентов Гомельского региона.

Ключевые слова: Множественная миелома, моноклональная гаммапатия, проточная цитометрия, иммунофенотипические маркеры

Введение

Диагностическим критерием постановки диагноза МГНГ является наличие в костном мозге до 10% клональных или аберрантных плазматических клеток, сопровождающееся секрецией патологического иммуноглобулина в крови или моче (не более 30 г/л), отсутствие гиперкальциемии, поражения почек, анемического синдрома и костных деструкций. Ежегодный риск трансформации моноклональной гаммапатии во множественную миелому или другие лимфоидные пролиферации составляет 1% [1, 2, 3].

Множественная миелома как опухолевое заболевание характеризуется увеличением количества плазматических клеток в костном мозге более 10%, присутствием моноклонального белка в крови и/или моче, гиперкальциемией, поражением почек, наличием одного или множественных очагов деструкций в костях, анемией (CRAB-критерии) [1, 2].

Иммунофенотипирование опухолевых плазматических клеток при моноклональной гаммапатии и множественной миеломе является современным направлением в диагностике парапротеинемий и детекции минимальной остаточной болезни [1, 2, 3]. Целью иммунофенотипического исследования является выявление иммунофенотипического профиля плазматических клеток для дифференциальной диагностики моноклональных гаммапатий и реактивных состояний, связанных с увеличением количества плазматических клеток в костном мозге, выявлением маркеров, значимых для определения прогноза течения множественной миеломы и ответа на химиотерапию [3, 4]. Иммунофенотипически диагноз множественной миеломы основан на наличии положительных антигенов CD138 с высокой экспрессией CD38 и отрицательной или слабой экспрессией CD45 и CD19 [5]. В большинстве случаев (55-78%) в отличие от нормальных

плазматических клеток, опухолевые плазматические клетки могут экспрессировать CD56. Клинически это проявляется появлением крупных остеолитических поражений с наличием мягкотканых компонентов. В случаях наличия этого антигена заболевание протекает злокачественно [5, 6]. Другие антигены, такие как CD117, CD20, CD33, также могут выявляться на опухолевых плазматических клетках и в сочетании с основными антигенами являться прогностическими факторами прогрессии. В связи с этим представляется важным исследование роли некоторых иммунофенотипических маркеров как факторов прогрессии при моноклональной гаммапатии и множественной миеломе.

Цель исследования – изучить возможность использования иммунофенотипических маркеров для оценки риска прогрессии при моноклональной гаммапатии и множественной миеломе.

Материал и методы исследования

В исследование включены 124 пациента: 96 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой и 28 пациентов с моноклональной гаммапатией из Гомельского региона, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в 2014-2018 г. Диагноз множественной миеломы был подтвержден наличием в костном мозге более 10% плазматических клеток, выявлением патологического парапротеина в крови и/или моче более 30 г/л. Диагноз моноклональной гаммапатии основывался на наличии в костном мозге плазматических клеток не более 10% и наличии патологического парапротеина в крови и/или моче менее 30 г/л. Количество клональных плазматических клеток в костном мозге у пациентов с моноклональной гаммапатией в среднем составило 4,6 (1,2-10)%, у пациентов с множественной миеломой 44 (20,8-88)%. Моноклональная гаммапатия и множественная миелома несколько чаще встречалась у женщин (64,3 и 60% – соответственно). По вариантам секреции множественная миелома была представлена IgG, IgA, несекретирующая и Бенс-Джонса. Для пациентов

с ММ результаты оценивались на момент постановки диагноза и после трех курсов химиотерапии VAD (винкристин, даксорубин, дексаметазон) или 6 курсов VMCP (винкристин, преднизолон, циклофосфан, алкеран) для лиц старше 65 лет.

Моноклональная гаммапатия была представлена вариантами с секрецией IgG, IgA, IgM, Бенс-Джонса и секрецией легких цепей иммуноглобулинов (каппа/лямбда).

Клинико-лабораторные показатели оценивались на момент постановки диагноза, наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 3 лет.

В таблице 1 представлены характеристики групп пациентов с учетом иммунохимического варианта и стадии по Durie-Salmon (для множественной миеломы).

Всем пациентам выполнено иммунофенотипическое исследование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитометрии. Определялась экспрессия CD138, CD117, CD33, CD20, CD56, CD 45, CD19, CD38. Позитивным результатом считали наличие экспрессии антигена более 20% на поверхности опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флю-

Таблица 1 – Характеристика групп пациентов с множественной миеломой и моноклональной гаммапатией (Me (Q₁-Q₃))

| Показатели | | ММ | МГНГ |
|--------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Возраст, лет* | | 64,0 (56,0-73,0) | 60,0 (53,5-66,5) |
| Пол (м/ж) | | 38/58 39,6/60,4% | 10/18 35,7/64,3% |
| Иммунохимический вариант | IgG | 56 (58,3%) | 14 (50,0%) |
| | IgA | 7 (7,3%) | 5 (17,8%) |
| | IgM | - | 2 (7,1) |
| | Бенс-Джонса | 17 (17,7%) | 4 (14,3%) |
| | Несекретирующая | 16 (16,7%) | - |
| | Каппа/лямбда | - | 3 (10,7%) |
| Стадия по D-S (для ММ) | IIA | 58 (60,4%) | |
| | IIВ | 17 (17,7%) | |
| | IIIA | 12 (12,5%) | |
| | IIВ | 9 (9,3%) | |

оресценции – Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.1. Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни, критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Показатели общей выживаемости в подгруппах сравнивали с помощью Лог-рангового критерия. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В своем исследовании мы взяли две группы: пациентов с множественной миеломой (ММ) и моноклональной гаммапатией (МГНГ). Лабораторные показатели пациентов представлены в таблице 2.

Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ММ несколько чаще отмечалось снижение гемоглобина, уровень $\beta 2$ -микроглобулина был значимо выше, чем в группе МГНГ ($p=0,009$), что можно объяснить наличием значительной опухолевой массы при ММ. Уровень $\beta 2$ -микроглобулина был более 3,5 мг/л у 49,0% пациентов в группе ММ и лишь у 14,3% пациентов с МГНГ ($p=0,030$).

С целью выявления возможных различий проанализирована экспрессия антигенов на опухолевых плазматических клетках в группах исследования, что продемонстрировано в таблице 3.

Между вариантами множественной миеломы (несекретирующая, Бенс-

Джонса, IgG, IgA) не определено статистически значимой разницы по частоте выявления экспрессии антигенов CD20, CD33, CD56, CD117 ($p=0,536$, $p=0,05$, $p=0,185$, $p=0,706$ соответственно).

Установлено, что у пациентов с ММ и секрецией IgG наиболее часто встречалась экспрессия CD56 (75%) и CD117 (43,8%) и не была характерна экспрессия миелоидного маркера CD33 (5%), а у пациентов с ММ с секрецией IgA на опухолевых плазматических клетках экспрессировался только антиген CD56 (80,0%).

В результате проведенного анализа при впервые диагностированной ММ на опухолевых плазматических клетках чаще всего определялась позитивная экспрессия CD56 (69,0%), что является свидетельством неблагоприятного течения заболевания, особенно в сочетании с повышенным уровнем $\beta 2$ -микроглобулина (более 3,5 мг/л) у данных пациентов (48,0%).

В настоящее время не существует биологических маркеров, позволяющих точно прогнозировать прогрессию МГНГ. Экспрессия CD138 на плазматических клетках костного мозга является основным опухолевым маркером, поэтому появление этого антигена, особенно в сочетании с CD56 и CD38 на плазматических клетках костного мозга, является признаком малигнизации процесса [6].

При анализе полученных данных при иммунофенотипировании плазматических клеток костного мозга пациентов с МГНГ на момент постановки диагноза была выявлена повышенная экспрессия CD56 у

Таблица 2 – Характеристики пациентов с ММ и с МГНГ

| Лабораторные показатели | ММ, n=96 | МГНГ, n=28 |
|--------------------------------|---------------------|------------------|
| Гемоглобин, г/л | 106,5 (88,1-123) | 124 (110-131) |
| IgG, г/л | 23,1 (7,6-39,1) | 16,3 (9,3-25,5) |
| IgA, г/л | 0,4 (0,2-0,9) | 1,9 (0,7-3,1) |
| IgM, г/л | 0,3 (0,2-0,6) | 1 (0,6-1,7) |
| $\beta 2$ -микроглобулин, мг/л | 3,4 (2,6-5,4) | 2,4 (1,5-2,9) |
| ЛДГ, Ед/л | 258 (214-351) | 223 (209,5-265) |

Таблица 3 – Частота определения экспрессии CD-маркеров у пациентов с ММ и МГНГ

| CD-маркер | ММ | МГНГ | Значимость различий p |
|-----------|------------------|------------------|-----------------------|
| CD20+ | 14,7% (5/34) | 13,6% (3/22) | 1,000 |
| CD33+ | 17,1% (6/35) | 6,7% (1/15) | 0,659 |
| CD56+ | 69,0% (40/58) | 74,1% (20/27) | 0,799 |
| CD117+ | 36,0% (9/25) | 9,1% (2/22) | 0,041 |

20 человек из 27 (74,1%). У 10 пациентов (50,0%) в течение трех лет отмечена прогрессия заболевания во множественную миелому, что подтверждает литературные данные о неблагоприятном прогнозе и агрессивном течении заболевания при наличии позитивного антигена CD56 [6]. Экспрессия этого антигена на плазматических клетках костного мозга чаще выявлялась у пациентов с МГНГ и секрецией IgG. По полученным данным у пациентов в течение трех лет произошла трансформация во ММ в 50% (5) случаев, тогда как при отсутствии экспрессии CD56 трансформация наблюдалась только в 33,3% (1) случаев.

Частота определения экспрессии CD-антигенов при МГНГ отражена на рисунке 1.

Согласно литературным данным присутствие антигена CD117 на плазматических клетках позволяет отнести пациентов в группу высокого риска прогрессирования и агрессивного течения заболевания. В то же время в отношении взаимосвязи положительной экспрессии этого антигена и ответа на терапию при ММ существуют противоречивые данные [5, 7, 8].

В нашей работе в группе пациентов с ММ экспрессия CD117 определялась менее часто (36,0%), чем экспрессия CD56. Появление положительной экспрессии CD117 часто сопровождалось превышением уровня β 2-микроглобулина – в 57,1% случаев, что также является признаком неблагоприятного течения заболевания.

При исследовании плазматических клеток костного мозга в группе МГНГ

только у двух пациентов (9,1%) из 22 выявлена повышенная экспрессия CD117, и у обоих пациентов заболевание в последующем спродигрессировало во ММ.

Ran et al., 2015 в своей работе показал, что экспрессия CD56, CD117 имеет прогностическое значение и ассоциируется с уменьшением общей выживаемости [6]. Поэтому изучение экспрессии этих антигенов на опухолевых плазматических клетках при моноклональной гаммапатии целесообразно для использования их при прогнозировании неблагоприятного течения заболевания и его быстрой прогрессии.

Миелоидно-ассоциированный маркер CD33 был выявлен только в 17,0% случаев при ММ и 6,7% случаев при МГНГ, экспрессия CD20 антигена зрелых В-лимфоцитов была выявлена в 14,7% случаев при ММ и 13,6% случаев при МГНГ. Взаимосвязи указанных антигенов в нашем исследовании с прогнозом не выявлено.

Деструктивное поражение костей скелета определялось у 69,5% (66/95) пациентов с ММ, а у пациентов с МГНГ – в 32,1%.

Несмотря на то, что наличие деструктивных изменений в костной ткани часто выявлялось у пациентов с положительной экспрессией CD56 (73%), статистически значимых различий в частоте обнаружения деструкции кости в зависимости от экспрессии каких-либо антигенов не выявлено (таблица 4).

У пациентов с ММ со II и III стадиями развития опухолевого процесса выявлена повышенная экспрессия антигена CD56, что соответствует неблагоприятному прогнозу в нашем исследовании.

Проанализирована частота достижения ремиссии у пациентов с ММ (после 3 курсов VAD или 6 курсов VMCP) в зависимости от экспрессии антигенов, при этом не выявлено статистически значимых отличий для CD56, CD33, CD20 и CD117 (таблица 5).

В нашем исследовании в результате проведенного анализа не было обнаружено различий во времени до достижения ремиссии между подгруппами пациентов с ММ в зависимости от экспрессии изучаемых ан-

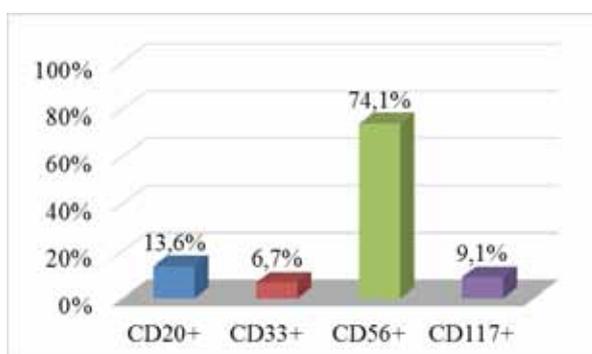


Рисунок 1 – Частота определения экспрессии CD-маркеров в группе пациентов с МГНГ

Таблица 4 – Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с наличием экспрессии антигенов при ММ

| Сравниваемые параметры | CD20+ | CD33+ | CD56+ | CD117+ |
|---------------------------------|-------|-------|-------|--------|
| β2-микроглобулин | | | | |
| <3,5 мг/л | 16,7% | 28,6% | 50% | 0% |
| >3,5 мг/л | 12,5% | 0% | 75% | 57,1% |
| Деструкция костей | | | | |
| отсутствует | 5,6% | 20% | 61,9% | 12,5% |
| присутствует | 25% | 15% | 73% | 47,1% |
| Иммунохимический вариант | | | | |
| IgG | 0% | 0% | 80% | 0% |
| IgA | 21,1% | 5% | 75% | 43,8% |
| Бенс-Джонса | 0% | 40% | 72,7% | 25% |
| Несекретирующая | 16,7% | 42,9% | 40% | 25% |
| Гемоглобин, г/л | | | | |
| >100 | 12,5% | 13,6% | 63,9% | 29,4% |
| <100, но >85 | 16,7% | 33,3% | 75% | 40% |
| <85 | 25% | 0% | 83,3% | 66,7% |

Примечание: различия во всех случаях статистически незначимы

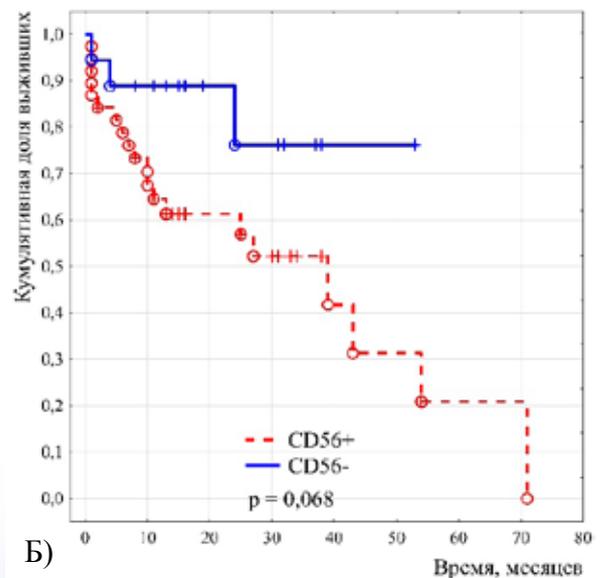
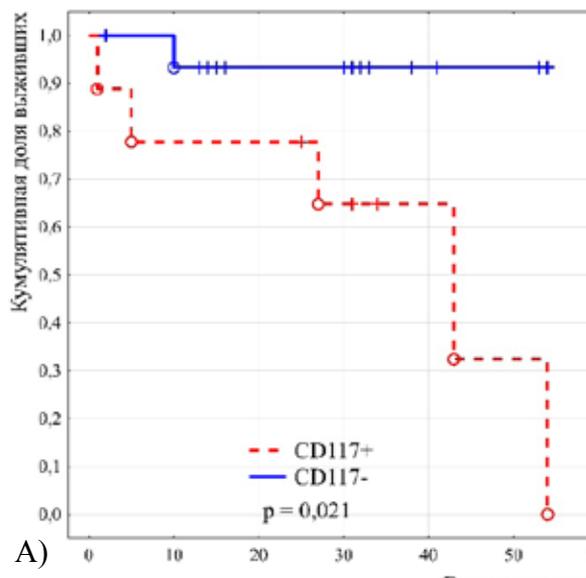
тигенов CD20 (p=0,434), CD33 (p=0,264), CD56 (p=0,356), CD117 (p=0,441), хотя пациенты с отсутствием CD56 и CD117 достигали ремиссии несколько чаще. Также установлено, что пациенты с экспрессией не-

Таблица 5 – Частота достижения ремиссии пациентами с ММ в зависимости от экспрессии CD-маркеров

| Антигены | Частота достижения ремиссии | | Уровень значимости p |
|----------|-----------------------------|-------|----------------------|
| | CD- | CD+ | |
| CD20 | 51,7% | 40,0% | 1,000 |
| CD33 | 44,8% | 66,7% | 0,402 |
| CD56 | 50,0% | 32,5% | 0,249 |
| CD117 | 50,0% | 33,3% | 0,677 |

скольких антигенов (CD56, CD117 и CD20) имели неблагоприятный прогноз: реже достигали ремиссии, были представлены II и III стадией по D-S, имели более высокие уровни β2-микроглобулина и более низкие уровни гемоглобина. В публикациях других исследователей приведены аналогичные данные: антиген CD56 выявлялся у пациентов ММ с неблагоприятным прогнозом независимо от проводимой химиотерапии [9].

Проведенный анализ общей выживаемости пациентов с ММ в зависимости от экспрессии CD-маркеров (рисунок 2) показал, что при наличии положительной экспрессии CD117 общая выживаемость была статистически значимо хуже, чем при отсутствии экспрессии данного маркера – среднее время



А) в зависимости от экспрессии CD117; Б) в зависимости от экспрессии CD56

Рисунок 2 – Общая выживаемость пациентов с ММ в зависимости от экспрессии CD-маркеров

до смерти 35,6 месяцев (95%ДИ [20,6-50,6]) и 51,1 месяцев (95%ДИ [45,5-56,6]), $p=0,021$ (Лог-ранговый критерий). Аналогичная зависимость наблюдалась и при наличии положительной экспрессии маркеров CD33+ и CD56+, однако в этих случаях значимость различий в выживаемости была на уровне тенденции ($p=0,071$ и $p=0,068$). Наличие положительной экспрессии маркера CD20 на плазматических клетках костного мозга не повлияло, по нашим данным, на общую трехлетнюю выживаемость пациентов с ММ ($p=0,418$).

В группе пациентов с моноклональной гаммапатией была проанализирована частота прогрессии за трехлетний период наблюдения. Из 28 пациентов прогрессия отмечена у 13 (46,4%), остальные 15 пациентов (53,6%) остались под наблюдением. Прогрессия во ММ составила 12/13, (92,3%) случаев. Лишь у одной пациентки с секрецией IgM отмечена прогрессия заболевания в болезнь Вальденстрема. При обследовании выявлено значительное повышение экспрессии CD20 и более высокий уровень М-протеина.

Прогрессия при МГНГ в нашем исследовании не зависела от количества плазматических клеток в костном мозге и секреции иммуноглобулинов. Уровни ЛДГ и $\beta 2$ -микроглобулина не различались в зависимости от прогрессии и не превышали нормы, возможно за счет небольшого количества опухолевой массы при МГНГ. Только у пациента с секрецией IgM и высоким уровнем экспрессии CD20 произошла про-

грессия заболевания. В дальнейшем это возможно использовать как предупреждающий фактор при наблюдении за пациентами (таблица 6).

У 3 пациентов из 21 (14,3%) наблюдалась экспрессия маркера CD20, эти пациенты не имели признаков прогрессии на момент окончания наблюдения. У одного пациента из 15 (6,7%) выявлен позитивный фенотип по миелоидному маркеру CD33, у него в дальнейшем были выявлены признаки прогрессии.

Заключение

Метод проточной иммунофлюоресцентной цитометрии является информативным методом, используемым для дифференциальной диагностики ММ и МГНГ. При анализе показателей 124 пациентов с наличием опухолевых плазматических клеток методом иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии получены данные, подтверждающие взаимосвязь позитивной экспрессии CD56 и CD117 на опухолевых плазматических клетках с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ММ, особенно при секреции IgG и наличии повышенного уровня $\beta 2$ -микроглобулина. Определение экспрессии указанных антигенов у пациентов с МГНГ связано с повышенным риском трансформации во множественную миелому. Наличие у пациентов моноклональной гаммапатии с секрецией IgM с высоким уровнем экспрессии CD20 может быть оценено как неблагоприятный фактор, учитывая возможность прогрессии. Определение особенностей иммунофеноти-

Таблица 6 – Сопоставление пациентов с МГНГ по лабораторным показателям в зависимости от наличия прогрессии, (Me (Q_1 - Q_3))

| Лабораторные показатели | МГНГ с прогрессией, n=13 | МГНГ под наблюдением, n=15 | Значимость различий p |
|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 4,4 (2,5-5,2) | 6,8 (3,7-9,0) | 0,059 |
| IgG, г/л | 15,2 (9,0-25,8) | 18,4 (10,3-25,5) | 0,643 |
| IgA, г/л | 1,3 (0,5-1,9) | 2,6 (0,8-4,6) | 0,067 |
| IgM, г/л | 0,7 (0,3-1,0) | 1,4 (0,8-1,8) | 0,010 |
| $\beta 2$ -микроглобулин, мг/л | 2,4 (1,5-2,7) | 2,6 (1,7-3,0) | 0,747 |
| ЛДГ, Ед\л | 239 (210-293) | 214 (206-250) | 0,369 |

па опухолевых плазматических клеток костного мозга дает важную информацию о характере опухолевого клона у конкретного пациента и может рассматриваться в качестве дополнительного фактора для индивидуализации тактики наблюдения и терапии.

Библиографический список

1. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment / S.V. Rajkumar, S. Kumar // Mayo Clin. Proc. – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. 101-119.
2. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013 / J.R. Mikhael [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 360-376.
3. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study / O. Landgren [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113, № 22. – P. 5412-5417.
4. Agarwal, A. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma: A Review of the Current Understanding of Epidemiology, Biology, Risk Stratification, and Management of Myeloma Precursor Disease / A. Agarwal,

I M. Ghobrial // Clin. Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 985-994.

5. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: A study by the PETHEMA/GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy / G. Mateo [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 16. – P. 2737-2744.

6. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma / Y. Pan [et al.] // Leuk. Res. – 2016. – Vol. 40. – P. 77-82.

7. Association of CD117 and HLA-DR expression with shorter overall survival and/or progression-free survival in patients with multiple myeloma treated with bortezomib and thalidomide combination treatment without transplantation / H. Wang [et al.] // Oncol. Lett. – 2018. – Vol. 16, № 5. – P. 5655-5666.

8. Expression of CD81 and CD117 in plasma cell myeloma and the relationship to prognosis / F. Chen [et al.] // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, № 12. – P. 5920-5927.

9. Plasma Cell Immunophenotyping Improve Prognostic Stratification of Multiple Myeloma Patients / Y. Meddour [et al.] // Int. J. Cancer Manag. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. e5350.

Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, A.A. Kavalevich, L.A. Smirnova

SIGNIFICANCE OF THE EXPRESSION OF TUMOR ANTIGENS CD56, CD117, CD33, CD20 AS PROGNOSTIC FACTORS IN MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE AND MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma occurs approximately in 1% of all oncological diseases and in 10-15% of all hemoblastosis. It is a noncurative tumor, the development of a tumor progression of which is preceded by monoclonal gammopathy. The determination of plasma cell immunophenotype is significant for diagnosis. The mechanisms of the appearance of various antigens on the surface of plasma cells and their interrelation with getting into remission after three courses of chemotherapy are not studied sufficiently.

The article presents the results of the study of immunophenotypic markers that play role in the progression of monoclonal gammopathy of unspecified etiology and multiple myeloma in patients of the Gomel region.

Key words: *multiple myeloma, monoclonal gammopathy, flow cytometry, immunophenotypic markers*

Поступила 15.03.2019