

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(28)

2022 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 30.09.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,97.
Зак. 254.

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), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаяев (к.м.н., доцент), Д.В. Кравченко (к.м.н.), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мишура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надьров (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. Саивончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

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.А. Богдан (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), В.И. Жарко (Минск), 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), Е.Н. Кроткова (к.м.н., доцент, Минск), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, 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., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, 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.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», 2022

№ 2(28)

2022

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

Обзоры и проблемные статьи

- Ж.М. Козич**
Прогностическое значение цитогенетических и молекулярно-генетических изменений при множественной миеломе 6
- А.О. Паращенко, М.А. Корнеева, И.А. Семеник, С.Н. Рябцева**
Микроглия головного мозга: структурно-функциональная характеристика клеток (обзор литературы) 12

Медико-биологические проблемы

- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова, Е.К. Нилова, В.С. Аверин**
Дозы облучения населения Республики Беларусь в результате внешних воздействий на АЭС сопредельных государств 20
- С.А. Баранов, В.В. Шевляков, С.И. Сычик, В.А. Филонюк, Г.И. Эрм, Е.В. Чернышова, А.В. Буйницкая**
Критерии гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны аэрозолей сухих продуктов, содержащих сывороточные белки коровьего молока 27
- Н.Г. Власова, В.В. Дробышевская, Е.А. Дрозд, А.М. Бuzдалкина, Г.Н. Евтушкова**
Дозы облучения населения Гомельской области от медицинской рентгенодиагностики до и в начале пандемии COVID-19 35
- И.Н. Коляда, А.М. Островский**
Анализ рождаемости населения Гомельской области за 2009-2019 гг. 41

Клиническая медицина

- В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.В. Гут, Е.Н. Гаврилюк**
Социально-психологические характеристики противников вакцинации в период новой коронавирусной инфекции 47

Reviews and problem articles

- Zh. M. Kozich**
Prognostic significance of cytogenetic and molecular genetic rearrangements in multiple myeloma
- A.O. Parashchenko, M.A. Korneeva, I.A. Si-amionik, S.N. Ryabtseva**
Microglia of the brain: structural and functional characteristics of cells (literature review)

Medical-biological problems

- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova, E.K. Nilova, V.S. Averin**
Radiation doses of belarussian population as a result of hostilities at nuclear power plants of neighboring states
- S.A. Baranov, V.V. Shevlyakov, S.I. Sychyk, V.A. Filanyuk, G.I. Erm, E.V. Chernyshova, A.V. Buinitskaya**
Criteria for hygienic standarding in the air of the working area of aerosols of dry products containing whey proteins of cow's milk
- N.G. Vlasova, V.V. Drobyshevskaya, E.A. Drozd, A.M. Buzdalkina, G.N. Evtushkova**
Effective exposure dose to the population of the Gomel region from medical X-ray diagnosis before and in the beginning of the COVID-19 pandemic
- I.N. Koliada, A.M. Ostrovsky**
Analysis of the birth rate population of the Gomel region for 2009-2019

Clinical medicine

- V.I. Bronskiy, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.V. Gut, E.N. Gavrilyuk**
Socio-psychological characteristics of antivaxxers during the period of a new coronavirus infection

| | | | |
|---|----|--|--|
| А.В. Величко, А.А. Чулков, Ю.И. Ярец, И.Г. Савастеева, В.М. Мицура Метод прогнозирования развития субклинического синдрома Кушинга у пациентов с инциденталомами надпочечников | 53 | A.V. Velichko, A.A. Chulkov, Yu.I. Yarets, I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura Method for predicting the development of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas | |
| Н.И. Гребень, Е.Л. Малец, С.Н. Рябцева, А.А. Порадовский, Е.Ю. Сташкевич, И.А. Семёник Ультраструктурные особенности стремечка у пациентов с отосклерозом | 60 | N. Greben, A. Malets, S. Ryabceva, A. Poradovsky, H. Stashkevich, I. Siamionik Ultrastructural features of the stapes in patients with otosclerosis | |
| А.В. Жарикова, М.А. Шафранская, Н.В. Лысенкова, Л.С. Старостенко Социо-психологические особенности восприятия проблемы табакокурения | 66 | A.V. Zharikova, M.A. Shafranskaya, N.V. Lysenkova, L.S. Starostenko Socio-psychological features of perception of problems of smoking | |
| С.Л. Зыблев, С.В. Зыблева, Т.С. Петренко, Б.О. Кабешев Оценка окислительного стресса при определении вероятности развития ранней дисфункции почечного трансплантата | 72 | S.L. Zyblev, S.V. Zybleva, T.S. Petrenko, B.O. Kabeshev Assessment of oxidative stress in determining the probability of developing early renal allograft dysfunction | |
| Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт Результаты ультрасонографии паращитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек | 78 | N.V. Karlovich, T.V. Mokhort Results of ultrasonography of the parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease | |
| О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, И.В. Вейлкин, О.А. Давыдова Эпидемиологические аспекты и результаты цитологического скрининга рака шейки матки | 87 | O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, I.V. Veyalkin, O.A. Davydava Epidemiological aspects and results of cytological screening for cervical cancer | |
| Е.А. Полякова, С.А. Берестень, М.В. Стёганцева, А.С. Старовойтова, А.Н. Купчинская, И.Е. Гурьянова, С.М. Мезян, М.В. Белевцев Диагностика нарушений иммунного механизма у недоношенных новорожденных с использованием маркеров Т- и В-клеточного неогенеза (TREC и KREC) и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов | 93 | E.A. Polyakova, S.A. Beresten, M.V. Stegantseva, A.S. Starovoitova, A.N. Kupchinskaya, I.E. Guryanova, S.M. Mezyan, M.V. Belevtsev Diagnosis of immune mechanism disorders in preterm infants using markers of T- and B-cell neogenesis (TREC and KREC) and subpopulations of T- and B-lymphocytes | |
| Т.В. Рябцева, А.Д. Таганович, Д.А. Макаревич Связывание и удаление из плазмы крови ИЛ-6 с помощью синтетического олигопептида | 99 | T.V. Ryabtseva, A.D. Taganovich, D.A. Makarevich The using of synthetic oligopeptide for binding and removal of IL-6 from blood plasma | |

А.Е. Силин, А.А. Силина, Я.Л. Навменова
Особенности частот аллелей, генотипов и специфических гаплотипов по генам HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 в группе пациентов с сахарным диабетом 1 типа

105

Д.А. Чечетин, А.В. Макарьчик
Динамика изменений силовой выносливости мышц туловища у детей в процессе коррекции нарушений костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба

114

Обмен опытом

К.А. Веренич, В.Ф. Миненко
Современные подходы к оценке доз облучения пациентов при проведении диагностических рентгенологических исследований

122

A.E. Silin, A.A. Silina, Ya.L. Navmenova
Features of the frequencies of alleles, genotypes and specific haplotypes for the HLA-DRB1, HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genes in the group of patients with type 1 diabetes mellitus

D.A. Chechetin, A.V. Makarchyk
Dynamics of changes in the strength endurance of the trunk muscles of children during the correction of disorders of musculoskeletal relationship of vertebral column

Experience exchange

K. A. Viarenich, V. F. Minenko
Modern approaches to estimation of radiation doses to patients during diagnostic radiographic examinations

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

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

Множественная миелома в настоящее время является неуклонно прогрессирующим и не имеющим радикального излечения заболеванием. Одним из основных признаков, влияющих на прогноз при множественной миеломе, является наличие специфических цитогенетических транслокаций или мутаций. Эти данные включены в международную систему стадирования заболевания R-ISS. Пациенты с различными генетическими изменениями имеют свои клинические особенности течения миеломы и отличаются по способности ответа на терапию и по прогнозу. Использование цитогенетического исследования в практике помогает клиницисту уже на первичном этапе диагностики стратифицировать пациентов по группе риска и, учитывая клинические особенности течения, проводить индивидуальный подбор терапии. В статье систематизированы данные об основных цитогенетических и молекулярно-генетических маркерах при множественной миеломе, имеющих прогностическое значение, а также представлен клинический случай неблагоприятного течения ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия, цитогенетические аномалии, генетические маркеры, прогноз

Плазмоклеточные новообразования (ПН) – заболевания, связанные с появлением опухолевых плазматических клеток в костном мозге (КМ) и продукцией ими моноклонального белка. В настоящее время выделяют подтипы ПН, включающие множественную миелому (ММ), моноклональную гаммапатию неуточненного значения (МГНЗ), тлеющую миелому (ТМ), солитарную плазмоцитому, экстрамедулярную плазмоцитому (ЭП), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), плазмоклеточный лейкоз (ПЛ), амилоидоз первичных легких цепей амилоида, болезнь тяжелых цепей и редко встречаемые (РОEMS-синдром и TEMPI-синдром) [1].

Одним из важных направлений исследований при ПН является разработка новых методов диагностики и терапии, которые будут способствовать увеличению выживаемости и повышению качества жизни пациентов. К факторам, влияющим на выбор тактики ведения пациентов и терапии, относятся прогностические маркеры, бла-

годаря которым появилась возможность стратифицировать пациентов по группам риска. Прогностические маркеры весьма разнообразны и подразделяются на группы. Так, к основным факторам риска прогрессирования ПН относят возраст пациента, пол, наличие сопутствующей патологии, иммунологических маркеров, присутствие цитогенетических и молекулярно-генетических мутаций и транслокаций [2].

Множественная миелома (ММ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток (ПК), присутствием моноклонального белка в крови и/или моче и наличием CRAB-критериев (анемия, гиперкальциемия, нарушение функции почек, остеодеструкция) [3, 4]. В большинстве случаев ММ проходит стадию МГНЗ и/или ТМ, имеющих риск прогрессирования 1% и 10% в год соответственно [5]. Благодаря появлению новых подходов в лечении с использованием аутологичной трансплан-

тации периферической стволовой клетки, применению CART-терапии и новых терапевтических агентов, включающих ингибиторы протеасом (бортезомиб и др.), иммуномодулирующие препараты (леналидомид и др.), моноклональные антитела (даратумумаб и др.) значительно увеличилась выживаемость пациентов. Однако ММ остается неизлечимым заболеванием, где выживаемость варьирует от нескольких месяцев до 15 лет и более [6]. Такая разница в сроках выживаемости зависит от множества факторов, выявляемых уже на первичном этапе диагностики. Чаще всего это генетические аномалии, присутствующие в плазматических клетках, которые могут обнаруживаться уже на стадии МГНЗ или ТМ. Прогрессирование МГНЗ во ММ сопровождается различными цитогенетическими изменениями, в большинстве случаев это цитогенетические aberrации, к которым относят трисомии и транслокации с участием хромосомы 14 [7]. Генетические поломки при ММ могут приводить к появлению новых клонов, ответственных за химиорезистентность или прогрессию заболевания [8].

Однако обнаружение хромосомных аномалий несколько затруднено при использовании простого традиционного цитогенетического исследования в связи с небольшим количеством опухолевых плазматических клеток в аспирате, особенно при МГНЗ, и их низкой пролиферативной активностью. Простым цитогенетическим методом возможно выявить только численные aberrации, такие как гипердиплоидию, транслокации и делеции. Поэтому использование в диагностике FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) способствует выявлению значительного количества цитогенетических поломок [9].

Другими методами, не применяемыми повседневно в клинической практике при диагностике ПН, но которые могут быть использованы при стратификации риска пациентов, являются молекулярные методы с использованием секвенирования нового поколения (NGS). Использование

NGS позволяет обнаруживать небольшие изменения числа копий, таких как делеция, хромотрипсис, комплексные изменения числа копий и амплификация, а также потерю гетерозиготности, которая является важным онкогенным маркером [10].

Цитогенетические нарушения, встречаемые при ММ, разделяют пациентов по ответу на лечение и общей выживаемости.

К наиболее часто встречаемым цитогенетическим нарушениям относится гипердиплоидия. Данное нарушение встречается в 50% случаев ММ и часто сочетается с другими аномалиями, такими как делеции или дубликации, а также трисомии и транслокации IgH [11]. Такое сочетание является не всегда благоприятным для прогноза пациентов, но данные, согласно исследованиям разных авторов, носят противоречивый характер. Так, по данным Rajkumar S. (2020), пациенты ММ с сочетанием гипердиплоидии и $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$ имели более неблагоприятный прогноз, а по данным Rawlyn et al. (2015) пациенты с описанными нарушениями и лечением стандартными препаратами (циклофосфан, дексаметазон, винкристин) не всегда имели худший прогноз в сравнении с пациентами без данных нарушений [6, 12].

Транслокация $t(4;14)$ обнаруживается в 10-15% первичных случаев ММ и является фактором высокого риска. Ее обнаружение у данной группы пациентов сопровождается большой массой опухоли, представленной плазматическими клетками с незрелой морфологией, и частым сочетанием с аномалиями хромосомы 13, а также с отсутствием деструктивных поражений [13].

К одной из часто встречаемых транслокаций IgH, на долю которой приходится 15-20% выявляемых случаев, относится $t(11;14)$ [14]. Эта транслокация редко встречается при ММ и более характерна для пациентов ПЛ и пациентов с амилоидозом и секрецией легких цепей иммуноглобулинов. У данных пациентов часто присутствует высокая экспрессия CD20 на клоновых клетках. Общая выживаемость и показатели ответа на лечение в данной

группе значительно хуже, чем у пациентов со стандартной группой риска [15].

Несмотря на применение новых агентов, используемых при лечении ММ, присутствие транслокации t(14;16) у пациентов связано с неблагоприятным исходом. Для данной группы пациентов характерно наличие почечной недостаточности и высокого уровня легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови, низкая экспрессия CD56 на опухолевых ПК, высокая пролиферативная активность опухолевых клеток, что в совокупности приводит к неблагоприятному исходу [16].

Транслокация t(14;20) встречается не так часто, как предыдущие, лишь в 1% случаев, и также сочетается с наличием почечной недостаточности и высоким уровнем свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови. Пациенты с данной транслокацией имеют благоприятный прогноз при условии использования при лечении двойной аутологичной трансплантацией гемопоэтической стволовой клетки (ауто ТГСК) и поддерживающей терапии с применением ингибиторов протеасом (бортезомиб) [17].

К неблагоприятным прогностическим цитогенетическим изменениям относятся вторичные цитогенетические изменения, такие как делеция 1p, делеция 13q, делеция 17p.

Делеция 1p присутствует примерно у 20% пациентов и оказывает неблагоприятное влияние на результаты лечения. Пациенты ММ, имеющие данную транслокацию, относятся к группе высокого риска, требующей назначения более интенсивного лечения [18].

Делеция 13q встречается в 45-50% случаев впервые выявленной ММ. Её присутствие у пациентов остается независимым неблагоприятным прогностическим признаком, влияющим на исход [19]. Однако появились данные, что пациенты реагируют на лечение бортезомибом, и прогноз у данной группы не всегда плохой [20].

Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором является присутствие у пациентов ММ делеции 17p (del(17p)),

которая связана с потерей гена TP53. Данная делеция встречается в 10% случаев у впервые диагностированных пациентов, в 55% она выявляется изолированно [21]. Отмечено заметное снижение общей выживаемости у пациентов с приобретенной del(17p) по сравнению с пациентами, не приобретшими del(17p) [22]. Изолированная del(17p) остается основным прогностическим фактором при ММ для определения высокого риска у пациентов [23].

Пациенты, имеющие сочетание нескольких мутаций, относятся к группе высокого риска, с неблагоприятным прогнозом, снижением общей выживаемости с 32 месяцев до 6 [24].

Благодаря использованию новых методов NGS намного расширились наши знания в биологии развития ММ. Использование данных методов дает возможность выявления мутаций, играющих основную роль в прогрессии заболевания [25].

Среди наиболее часто встречаемых мутаций у пациентов ММ выявлены изменения генов KRAS и NRAS (примерно у 20% пациентов) и DIS3 (11%), а также BRAF мутации (присутствуют примерно у 4% пациентов). Обе мутации RAS связаны с плохим прогнозом, агрессивным течением, низкими показателями выживаемости, а также доказано их участие в прогрессировании МГНЗ во ММ [26].

Далее предлагается к рассмотрению клинический случай, подтверждающий особенности течения заболевания у пациентов с цитогенетическими аномалиями.

Пациентка Р. 68 лет, обратилась к гематологу с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника, отдающими в правую нижнюю конечность. Впервые болевой синдром появился 3 месяца назад. Наблюдалась и лечилась у невролога. С ухудшением состояния в виде выраженного болевого синдрома госпитализирована в отделение нейрохирургии, где произведена декомпрессия позвоночного канала на уровне L4-L5 с биопсией. Гистологически подтверждена плазмоцитома. Консультирована гематологом. При выполнении низкодозовой КТ

всего тела не выявлены очаги деструктивного поражения, кроме компрессионного перелома позвонков L2, L5. В анализах крови обращало на себя внимание отсутствие патологической секреции иммуноглобулинов (Иммуноглобулин А 0,26 г/л, Иммуноглобулин М 0,64 г/л, Иммуноглобулин G 4,92 г/л.), нормальные показатели почечной функции (Мочевина: 6,3 ммоль/л, Креатинин: 109 мкмоль/л, нормальные показатели клубочковой фильтрации – 88,3 мл/мин), Кальций: 2,53 ммоль/л, превышение показателя β 2-микроглобулина – 4,82 мг/л, секреция легких цепей иммуноглобулинов лямбда в сыворотке крови, при отсутствии их в моче. Отсутствие патологического М-белка в сыворотке крови. При аспирационной биопсии выявлено 52,8% клональных плазматических клеток с отсутствием экспрессии CD 56 (0,3%), соотношение k/ λ 0,43. При гистологическом исследовании выявлено 50% CD138+ клеток со слабой экспрессией CD56. При цитогенетическом исследовании (FISH) выявлена t(4;14), а при молекулярно-генетическом исследовании мутация KRAS. Пациентка оказалась резистентна к стандартной химиотерапии (ХТ) с применением бортезомиб содержащих препаратов (курс ХТ VCD: бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), после 4 курсов не достигнута ремиссия (в костном мозге (КМ) при аспирационной биопсии сохранялось 15% клональных плазматических клеток). Далее пациентка переведена на курсы ХТ с использованием иммуномодуляторов (леналидомид). Через месяц у пациентки на фоне проводимой ХТ усилился болевой синдром, появились новые очаги деструктивного поражения с наличием мягкотканых компонентов, в КМ зафиксирована прогрессия заболевания (47% клональных ПК). В дальнейшем пациентка переведена на курсы ХТ М2 с антрациклинами (доксорубин, алкеран, преднизолон, ломустин, винкристин), на фоне которых наступила фаза плато, сохранявшаяся в течение полутора лет, после которой последовала резкая прогрессия заболевания (наличие множественных плазмоцитом в

головном мозге, внекостномозговых мягкотканых образований в области грудной клетки, поражения легких, с развитием выраженного анемического, тромбоцитопенического синдрома), неподдающаяся лечению стандартными химиопрепаратами. На фоне проводимой терапии через 2 месяца констатирован летальный исход. Данный случай еще раз подтверждает, что наличие неблагоприятной транслокации, такой как t(4;14), в сочетании с мутацией KRAS является неблагоприятным сочетанием, приведшим пациентку к быстрой прогрессии и резистентности к химиотерапии.

Выявляя у пациентов на первичном этапе диагностики различные цитогенетические и молекулярно-генетические изменения, необходимо принимать во внимание неблагоприятный прогноз и индивидуально подходить к назначению терапии, учитывая возраст и коморбидность.

Заключение

Множественная миелома – гетерогенное заболевание, и, несмотря на достижения последних лет, остается неизлечимым. Благодаря использованию новых методов диагностики, таких как FISH и NGS, появилась возможность идентифицировать цитогенетические и молекулярно-генетические поломки, которые при выявлении на первичном этапе диагностики позволяют подразделить пациентов ММ на группы по прогнозу. Данные знания помогут в индивидуальном подборе терапии и будут способствовать расширению знаний, направленных на предотвращение развития прогрессии. В описанном обзоре литературы дан краткий анализ наиболее часто выявляемых цитогенетических и молекулярно-генетических изменений, встречаемых при ММ, и описан клинический случай, подтверждающий важность выявленных изменений для тактики ведения данной группы пациентов.

Библиографический список

1. Imaging for Plasma Cell Dyscrasias: What, When, and How? / A. Guha [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – Vol. 12. doi: 10.3389/fonc.2022.825394

2. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma / A. Hanbali [et al.] // *Advances in hematology*. – 2017. – Vol. 2017. doi: 10.1155/2017/4812637
3. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma / W.J. Chng [et al.] // *Leukemia*. – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 269-277.
4. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders / J. Hillengass [et al.] // *The lancet oncology*. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. e302-e312.
5. Incidence of monoclonal gammopathy of undetermined significance and estimation of duration before first clinical recognition / T.M. Therneau [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 2012. – Vol. 87, № 11. – P. 1071-1079.
6. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management / S.V. Rajkumar // *American journal of hematology*. – 2020. – Vol. 95, № 5. – P. 548-567.
7. Cytogenetic subclone formation and evolution in progressive smoldering multiple myeloma / M. Merz [et al.] // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 1192-1196.
8. Genomics of multiple myeloma / S. Robiou du Pont [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, № 9. – P. 963-967. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6705
9. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1 / J.D. Shaughnessy Jr [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2276-2284.
10. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma / D. Saxe [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2019. – Vol. 41, № 1. – P. 5-14.
11. Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics / S. Rajkumar [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2012. – Vol. 119, № 9. – P. 2100-2105.
12. Coexistent hyperdiploidy does not abrogate poor prognosis in myeloma with adverse cytogenetics and may precede IGH translocations / C. Pawlyn [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2015. – Vol. 125, № 5. – P. 831-840.
13. t (11; 14) and t (4; 14) translocations correlated with mature lymphoplasmacytoid and immature morphology, respectively, in multiple myeloma / R. Garand [et al.] // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 2032-2035.
14. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma / B.A. Walker [et al.] // *Nature communications*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 1-11.
15. Bortezomib, doxorubicin, cyclophosphamide, dexamethasone induction followed by stem cell transplantation for primary plasma cell leukemia: a prospective phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome / B. Royer [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 18. – P. 2125-2132.
16. t (14; 16)-positive multiple myeloma shows negativity for CD56 expression and unfavorable outcome even in the era of novel drugs / T. Narita [et al.] // *Blood cancer journal*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. e285-e285.
17. Different MAF translocations confer similar prognosis in newly diagnosed multiple myeloma patients / S. Goldman-Mazur [et al.] // *Leukemia & Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61, № 8. – P. 1885-1893.
18. Outcome of multiple myeloma with chromosome 1q gain and 1p deletion after autologous hematopoietic stem cell transplantation: Propensity score matched analysis / A. Varma [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 665-671.
19. Deletion of 13q14 remains an independent adverse prognostic variable in multiple myeloma despite its frequent detection by interphase fluorescence in situ hybridization / N. Zojer [et al.] // *Blood*. – 2000 – Vol. 95, № 6. – P. 1925-1930.
20. Walker, B.A. The Chromosome 13 Conundrum in Multiple Myeloma / B.A. Walker // *Blood Cancer Discovery*. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. 16-17.
21. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome / H. Avet-Loiseau [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 8. – P. 3489-3495.
22. Impact of acquired del (17p) in multiple myeloma / A. Lakshman [et al.] // *Blood advances*. – 2019. – Vol. 3, № 13. – P. 1930-1938.
23. del (17p) without TP53 mutation confers a poor prognosis in intensively treated newly diagnosed patients with multiple myeloma / J. Corre [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137, № 9. – P. 1192-1195.
24. Concepts of double hit and triple hit disease in multiple myeloma, entity and prognostic significance / M. Baysal [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-6.
25. Next-generation sequencing for clinical management of multiple myeloma: Ready for prime time? / N. Bolli [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2020. – Vol. 10. – P. 189.
26. Analysis of the genomic landscape of multiple myeloma highlights novel prognostic markers and disease subgroups / N. Bolli [et al.] // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32, № 12. – P. 2604-2616.

Zh. M. Kozich

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC REARRANGEMENTS IN MULTIPLE MYELOMA

Multiple myeloma is a malignant tumor of B-lymphocytes with a different clinical picture and course, which is based on cytogenetic and molecular genetic changes. Due to the use of new diagnostic methods FISH (fluorescence in situ hybridization) and NGS (new generation sequencing), it became possible to detect various anomalies associated with the course and prognosis at the initial stage. This makes it possible to stratify patients by risk groups and take these data into account when choosing therapy. High-risk aberrations include deletion 17pt, (4;14), t(14;16), t(14;20), and chromosome 1 abnormalities, as well as mutations in the KRAS and NRAS genes. Patients with these changes are at high risk. They have a lower survival rate and worse prognosis compared to the standard risk group. Therefore, clinicians need to take into account the data of cytogenetics and molecular genetics when making a decision regarding treatment. This will improve the survival and quality of life of this group.

The article presents an overview of the most common cytogenetic and molecular genetic rearrangements in multiple myeloma, in confirmation a description of a clinical case is given.

Key words: *multiple myeloma, monoclonal gammopathy, cytogenetic abnormalities, genetic markers, prognosis*

Поступила 26.07.22