



<https://10.34883/PI.2022.8.1.001>
УДК 616-006.448-039.36-02-07(476.2)



Козич Ж.М.¹✉, Мартинков В.Н.¹, Пугачева Ж.Н.¹, Михно С.П.¹, Доманцевич А.В.¹,
Смирнова Л.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Анализ факторов, связанных с прогрессией моноклональной гаммапатии неуточненного значения, у жителей Гомельского региона Беларуси

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Козич Ж.М., Мартинков В.Н., Пугачева Ж.Н., Михно С.П., Доманцевич А.В.; концепция и дизайн исследования – Смирнова Л.А.

Подана: 02.12.2021

Принята: 14.01.2022

Контакты: jannakozi@rambler.ru

Резюме

Введение. В настоящее время не выявлено четких диагностических маркеров, связанных с повышенным риском прогрессирования моноклональной гаммапатии неуточненного значения (МГНЗ).

Цель. Оценить взаимосвязь некоторых клинико-лабораторных факторов с прогрессией МГНЗ.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные данные 182 пациентов с диагнозом МГНЗ, проходивших обследование в период 2018–2021 гг. в ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ». Средний возраст пациентов составил 59,6 года, преобладали лица женского пола (64,8%).

Результаты. Прогрессия заболевания до симптоматической миеломы выявлена в 11% случаев. Среднее процентное содержание плазматических клеток в костном мозге у спродигировавших пациентов (7,24%) превышало таковое у пациентов без прогрессии (2,85%, $p < 0,001$). Повышенная экспрессия CD56 >20%, CD117 >20%, CD200 >20% на момент постановки диагноза у пациентов с последующей прогрессией обнаруживалась статистически значимо чаще (в 2,59, 2,74 и 3,65 раза соответственно), что позволило нам отнести эти маркеры к факторам неблагоприятного риска. Частота встречаемости М-протеина >15 г/л, ненормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов и повышенного уровня β_2 -микроглобулина у пациентов с прогрессией была больше, но различия между группами не были статистически значимыми. Установлена взаимосвязь между наличием у пациентов с МГНЗ деструкции, нарушения структуры костной ткани или плазмцитомы и прогрессией заболевания. Пациенты с деструктивными поражениями на момент диагноза прогрессировали в 2,09 раза чаще ($p = 0,002$, ОШ 4,62 (95% ДИ 1,68–12,70)). Продолжительность времени до прогрессии у пациентов с поражением костей скелета была статистически значимо меньше, уровень значимости для логрангового критерия $p < 0,001$.

Заключение. По данным нашего исследования, присутствие в аспирате костного мозга более 5% опухолевых плазматических клеток, выявление повышенной экспрессии одного из антигенов CD56 >20%, CD117 >20% или CD200 >20%, обнаружение остеолитического очага поражения, нарушения структуры костной ткани или плазмоцитомы являются неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с МГНЗ. Выявление какого-либо из этих факторов или их сочетания на этапе первичной диагностики может способствовать идентификации пациентов с МГНЗ с более высоким риском прогрессирования, что имеет существенное значение для дальнейшего ведения и наблюдения.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неуточненного значения, плазматические клетки, факторы прогрессии

Kozich Zh.¹, Martinkov V.¹, Pugacheva Zh.¹, Mihno S.¹, Domantsevich A.¹, Smirnova L.²

¹ Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Analysis of Factors Associated with the Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in Residents of the Gomel Region of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the study concept and design, material collection, processing, text writing and editing by Zh. Kozich, V. Martinkov, Zh. Pugacheva, S. Mihno, A. Domantsevich; the study concept and design by L. Smirnova.

Submitted: 02.12.2021

Accepted: 14.01.2022

Contacts: jannakozi@rambler.ru

Abstract

Introduction. Currently, there are no clear diagnostic markers associated with an increased risk of progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).

Purpose. To assess the correlation of clinical and laboratory factors with the MGUS progression.

Materials and methods. We have analyzed the clinical and laboratory data of 182 patients diagnosed with MGUS, who were examined in the period between 2018 and 2021 at the SI RRCRM & HE. The average age was 59.6 years; female patients prevailed (64.8%).

Results. The progression of the disease to symptomatic myeloma was determined in 11% of cases. The average percentage of plasma cells in the bone marrow in the progressed patients was higher than in the patients without progression. Increased expression of CD56 >20%, CD117 >20%, CD200 >20% at the time of diagnosis in patients with subsequent progression was found statistically significantly more often, which allowed us to assign these markers to unfavorable risk factors. The frequency of occurrence of M-protein >15 g/L, an abnormal ratio of light chains of immunoglobulins and increased level of β 2-microglobulin in patients with progression was higher, but the differences between the groups were not statistically significant. In MGUS patients with a single bone



structure lesion or plasmacytoma, a correlation with disease progression was determined, in comparison to patients without destructive lesions ($p=0.002$, OR 4.62 (95% CI 1.68–12.70)). The time period before progression in patients with lesions of the bones of the skeleton was statistically significantly less, the level of significance for the log-rank test was $p<0.001$.

Conclusion. According to our study, this is the presence in the bone marrow aspirate more than 5% of tumor plasma cells, detection of increased expression of CD56 >20% CD117 >20%, CD200 >20%, osteolytic lesions, bone structure disorders or plasmacytoma detection are unfavorable prognostic factors in MGUS patient. The detection of any of these factors or their combinations at the primary diagnostic stage can contribute to the identification of MGUS patients with a higher risk of progression, which is important for patients' management and observation.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, plasma cells, progression

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – это медленно развивающаяся злокачественная опухоль из плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин.

Заболевание встречается относительно редко – 1–2% от всех опухолевых заболеваний – и составляет около 17% от гемобластозов [1]. Накопление в костном мозге опухолевых плазматических клеток приводит к появлению остеолитических поражений, остеопении и, как следствие, разрушению скелета с возможным развитием патологических переломов. Вырабатываемый опухолевыми клетками иммуноглобулин способствует поражению других органов.

В большинстве случаев ММ в своем развитии проходит промежуточную стадию моноклональной гаммапатии неутонченного значения (МГНЗ) и стадию тлеющей миеломы (ТМ). До развития симптоматической миеломы может пройти от 1 года до 10 лет и более. Это зависит от множества факторов, включая воздействие факторов окружающей среды, наследственную предрасположенность, высокий индекс массы тела, наличие сахарного диабета [2]. В последние годы возрос интерес к изучению клеточных, иммунологических, геномных изменений, связанных с прогрессированием МГНЗ [3].

МГНЗ чаще всего диагностируют случайно при обследовании по поводу других заболеваний, сопровождающихся такими изменениями, как высокий уровень белка сыворотки, наличие повышенной концентрации одного из иммуноглобулинов.

По литературным данным, заболеваемость МГНЗ увеличивается с возрастом. Так, МГНЗ встречается у 3–4% населения в возрасте более 50 лет и количество случаев постепенно увеличивается и достигает 8–9% у лиц 80 лет и старше, при этом заболевание выявляется в два раза чаще у мужчин по сравнению с женщинами [4].

Кроме возраста и гендерной принадлежности, существуют другие факторы, связанные с более высоким риском развития и прогрессирования МГНЗ. В двух многоцентровых исследованиях, проведенных в Mayo Clinic, было показано, что риск

развития ММ и МГНЗ возрастает в три раза у родственников пациентов с МГНЗ [5, 6]. Также в данной группе повышается и риск развития хронического лимфолейкоза и неходжкинских лимфом [7].

Другими известными факторами риска прогрессирования МГНЗ до ММ являются тип иммуноглобулина, количество продуцируемого М-протеина, ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов. Обычно МГНЗ прогрессирует до ММ в 1% случаев в год, однако у некоторых пациентов риск может достигать 58% в течение 20 лет [8]. Поэтому очень важно выделять группы риска на момент постановки диагноза для проведения мониторинга.

Согласно классификации International Myeloma Working Group (IMWG), в зависимости от типа продуцируемых иммуноглобулинов выделяют три разновидности МГНЗ, связанные с различными вариантами прогрессии. Так, пациенты с МГНЗ без IgM имеют высокий риск прогрессирования до солитарной плазмцитомы и ММ, пациенты с МГНЗ с IgM имеют высокий риск прогрессирования до макроглобулинемии Вальденстрема (MB), пациенты с МГНЗ с секрецией легких цепей чаще прогрессируют до амилоидоза с секрецией легких цепей [9]. Наиболее низкий риск прогрессирования (2% пожизненного прогрессирования) имеют пациенты с секрецией IgG, уровнем М-протеина в сыворотке <15 г/л, нормальным соотношением легких цепей иммуноглобулинов [10].

Несмотря на то что заболевание обычно протекает бессимптомно, учитывая высокий риск прогрессии в опухолевые заболевания лимфоидной ткани, в первую очередь множественную миелому, требуется постоянное наблюдение пациентов.

Для определения новых стратегий в ведении пациентов с МГНЗ в настоящее время продолжают поиск факторов риска и исследование механизмов прогрессирования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка взаимосвязи некоторых клиничко-лабораторных факторов с прогрессией моноклональной гаммапатии неутонченного значения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали данные 182 пациентов, у которых диагноз МГНЗ был установлен за период 2018–2021 гг. в ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ». Средний возраст пациентов составил 59,6 года (54,0 года и 67,0 года – 25% и 75% соответственно), преобладали лица женского пола (64,8%, 118/182).

Диагноз МГНЗ основывался на международных критериях: наличие в аспирате костного мозга менее 10% клональных плазматических клеток, концентрации М-белка в сыворотке крови <30 г/л. К признакам прогрессии МГНЗ относили появление одного из CRAB-критериев (анемия, гиперкальциемия, поражение почек, появление очагов деструкции костей). Из исследования были исключены пациенты с прогрессией в неходжкинские лимфомы.

Всем пациентам проведены биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование крови, выполнены низкодозная КТ всего тела (НДКТ) и диффузно-взвешенная МРТ всего тела (ДВМРТ), аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием и биопсия крыла подвздошной кости.



Поверхностную экспрессию антигенов на клональных клеточных линиях определяли проточной цитометрией (двухлазерный проточный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США, с использованием программного обеспечения «CellQwest»). Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20% опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции – Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у. е.).

В данной работе мы исследовали взаимосвязь с риском прогрессирования МГНЗ следующих факторов: пол, возраст, уровень гемоглобина, уровень М-протеина, соотношение свободных легких цепей в сыворотке (аномальное соотношение легких цепей каппа/лямбда определяли как $<0,26$ или $>1,65$), уровень ЛДГ и β_2 -микроглобулина, экспрессия некоторых иммунофенотипических антигенов, уровень маркеров деструкции костной ткани (костная фосфатаза и остеокальцин) и наличие очагов остеодеструкции или плазмцитомы (по данным КТ и МРТ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия Хи-квадрат, сравнение групп по количественным признакам – на основе критерия Манна – Уитни. Сопоставление выживаемости в группах исследования осуществляли по методу Каплана – Майера с расчетом уровня значимости для логрангового критерия. Критическим значением уровня значимости считали $p=0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей группе 182 пациентов с МГНЗ средний процент плазматических клеток в костном мозге составлял 3,3% (диапазон от 0,2% до 10%).

Исходное содержание гемоглобина менее 120 г/л выявлено у 28,6% пациентов. В каждом случае анемия была вызвана причинами, не связанными с пролиферацией плазматических клеток, такими как дефицит железа, почечная недостаточность и др. Поражение костей скелета – единичные очаги или плазмцитомы – выявлено в 37,4% случаев (68/182) от общего числа наблюдаемых пациентов.

Наиболее часто встречались пациенты с секрецией IgG (42,3%) и легких цепей иммуноглобулинов (25,3%). В табл. 1 представлены иммунохимические варианты у пациентов с МГНЗ.

Электрофорез или иммунофиксация были выполнены для 154 пациентов. М-протеин в сыворотке выявлен в 65,6% случаев (у 101 пациента), а секреция легких

Таблица 1
Иммунохимические варианты у пациентов с МГНЗ

IgA	7,7%
IgG	42,3%
IgM	6,6%
Несекретирующая	5,5%
Легкие цепи	25,3%
Сочетание двух Ig	12,6%

Table 1
Immunochemical types in MGUS patients

IgA	7.7%
IgG	42.3%
IgM	6.6%
Nonsecretory	5.5%
Light chains	25.3%
Combination of two Ig	12.6%

цепей иммуноглобулинов выявлена в 34,6% случаев (у 53 пациентов). Соотношение легких цепей иммуноглобулинов каппа/лямбда было ненормальным в 54% случаев (у 83 пациентов).

За время наблюдения прогрессирование до симптоматической ММ произошло у 20 из 182 пациентов с МГНЗ (11%). Среднее время до прогрессирования составило 12 месяцев (от 1 до 23 месяцев). Среди спрогрессировавших пациентов преобладали лица с секрецией IgG (11/20).

Далее мы провели сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей на момент постановки диагноза в двух группах пациентов в зависимости от наличия последующей прогрессии (табл. 2).

Таблица 2
Характеристики пациентов с МГНЗ в группах исследования

	Пациенты с МГНЗ без прогрессии (n=162)	Пациенты с МГНЗ с прогрессией в ММ (n=20)	Уровень значимости различий p	ОШ (95% ДИ)
Пол (м/ж)	54/108	11/9	0,056	2,44 (0,96–6,26)
Возраст	59,1 (22,0–82,0)	63,5 (48,0–79,0)	0,122	
Уровень гемоглобина, г/л	126,3 (80,2–174,0)	127,8 (70,0–171,0)	0,692	
Анемия (%)	6,8%	5%	0,761	0,72 (0,09–5,91)
Уровень М-протеина >15 г/л	9%	20%	0,178	2,54 (0,63–10,28)
Ненормальное соотношение к/λ	51,6%	73,7%	0,068	2,63 (0,90–7,64)
Уровень креатинина, мкмоль/л	115,7 (49,0–770,0)	86,3 (56,0–144,0)	0,996	
Уровень кальция, ммоль/л	2,40 (1,80–2,80)	2,40 (2,20–2,70)	0,029	
Поражение почек	19,6%	20,0%	0,967	1,03 (0,32–3,29)
Костно-щелочная фосфатаза, мкг/л (норма)	88,8%	100%	0,028	
Остеокальцин, нг/мл (норма)	89,7%	93,3%	0,201	



Table 2
Characteristics of MGUS patients in research groups

	MGUS patients without progression (n=162)	MGUS patients with progression into MM (n=20)	Significance of differences p	OR (95% CI)
Sex (m/f)	54/108	11/9	0.056	2.44 (0.96–6.26)
Age	59.1 (22.0–82.0)	63.5 (48.0–79.0)	0.122	
Hemoglobin level, g/l	126.3 (80.2–174.0)	127.8 (70.0–171.0)	0.692	
Anemia (%)	6.8%	5%	0.761	0.72 (0.09–5.91)
M-protein level >15 g/l	9%	20%	0.178	2.54 (0.63–10.28)
Abnormal κ/λ ratio	51.6%	73.7%	0.068	2.63 (0.90–7.64)
Creatinine level, $\mu\text{mol/l}$	115.7 (49.0–770.0)	86.3 (56.0–144.0)	0.996	
Calcium level, mmol/l	2.40 (1.80–2.80)	2.40 (2.20–2.70)	0.029	
Kidney damage	19.6%	20.0%	0.967	1.03 (0.32–3.29)
Bone alkaline phosphatase (BAP), $\mu\text{g/L}$ (norm)	88.8%	100%	0.028	
Osteocalcin, ng/ml (norm)	89.7%	93.3%	0.201	

Не было различий между группами по возрасту на момент постановки диагноза. Не выявлено значимых отличий в частоте определения анемического синдрома между двумя группами. У пациентов из группы с прогрессией снижение гемоглобина определено в 5% случаев (1/20), а у пациентов из группы без признаков прогрессии – в 6,8% случаев (11/162), что в 1,36 раза реже, уровень значимости для критерия Хи-квадрат $p=0,761$, ОШ 0,72 (95% ДИ 0,09–5,91). Следовательно, мы не можем сделать вывод о том, что гемоглобин является фактором риска в отношении прогрессии МГНЗ.

Средний процент плазматических клеток в костном мозге у пациентов с прогрессией заболевания составил 7,24% (от 1,0 до 9,9), что превышало значение у пациентов без прогрессии – 2,85% (от 0,2 до 9,8), уровень значимости отличий $p<0,001$.

Мы проанализировали уровень поверхностной экспрессии основных антигенов, определяемых при ММ на клональных плазматических клетках. Уровень экспрессии $\text{CD}56 >20\%$ встречался значительно чаще (2,59 раза) у пациентов с МГНЗ с прогрессией, чем у пациентов без прогрессии ($p=0,0001$, ОШ 5,32 (95% ДИ 1,96–14,45)). Экспрессия $\text{CD}117 >20\%$ выявлена в 2,74 раза чаще также у спрогрессировавших пациентов ($p=0,029$, ОШ 3,41 (95% ДИ 1,08–10,82)). Повышение экспрессии $\text{CD}200 >20\%$ определялось в 3,65 раза чаще при прогрессии ($p=0,005$, ОШ 5,31 (95% ДИ 1,50–18,87)). Более частое выявление повышенной экспрессии данных антигенов на момент постановки диагноза у пациентов с последующей прогрессией до ММ позволяет рассматривать их в качестве дополнительных факторов риска.

Не выявлено значимых отличий в группах по частоте определения М-протеина >15 г/л, однако у пациентов с прогрессией уровень М-протеина >15 г/л определялся в 2,23 раза чаще ($p=0,178$, ОШ 2,54 (95% ДИ 0,63–10,28)). Ненормальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов встречалось в 1,43 раза чаще у пациентов с прогрессией заболевания ($p=0,068$, ОШ 2,63 (95% ДИ 0,90–7,64)).

Сывороточным маркером опухолевой нагрузки при ММ является $\beta 2$ -микроглобулин, его содержание также увеличивается при повреждениях или воспалительных процессах в почках. В нашем исследовании не выявлено отличий между группами по уровню $\beta 2$ -микроглобулина при первичном обследовании. У пациентов из группы МГНЗ с признаками прогрессии уровень $\beta 2$ -микроглобулина >3 мг/л определен в 33,3% случаев (6/18), что в 1,21 раза реже, чем у пациентов из группы с отсутствием прогрессии – в 40,3% случаев (60/149) ($p=0,57$, ОШ 0,74 (95% ДИ 0,26–2,08)). Возможно, повышение уровня $\beta 2$ -микроглобулина было связано с присутствием в обеих группах пациентов с почечной патологией. Что касается уровня ЛДГ сыворотки, то у пациентов с прогрессией его превышение встречалось в 2,03 раза чаще, однако различия были статистически незначимыми ($p=0,244$, ОШ 2,21 (95% ДИ 0,57–8,60)).

Несмотря на то что основной диагностической манипуляцией является аспирационная биопсия, всем пациентам, включенным в исследование, также выполнена биопсия крыла подвздошной кости. При гистологическом исследовании костного мозга у пациентов с последующей прогрессией в 65% случаев (13/20) выявлено наличие опухолевых плазматических клеток с различным расположением – диффузно, скоплениями или небольшим количеством клеток с признаками атипии, при отсутствии значимого процента клональных плазматических клеток в аспирате. Наши данные еще раз подтверждают целесообразность проведения гистологического исследования для выявления пациентов с МГНЗ с высоким риском прогрессии.

Хотя литические поражения костей являются определяющей чертой симптоматической ММ, в ряде популяционных исследований продемонстрирована связь МГНЗ с низкой минеральной плотностью кости / остеопорозом или наличием диффузной перестройки костной ткани [11]. Мы провели сравнительный анализ содержания костной фосфатазы, остеокальцина сыворотки крови при МГНЗ и результатов рентгенологического исследования костей скелета с использованием методик НДКТ и ДВМРТ у пациентов двух групп.

На момент постановки диагноза не выявлено значимых различий в уровнях костной фосфатазы и остеокальцина сыворотки крови в сравниваемых группах. Однако при прогрессии заболевания, связанной с появлением множественных очагов деструкций, содержание остеокальцина в периферической крови увеличивалось почти в два раза. Возможно, это связано с выраженной резорбцией костной ткани, происходящей при деструкциях, связанных с опухолевым повреждением.

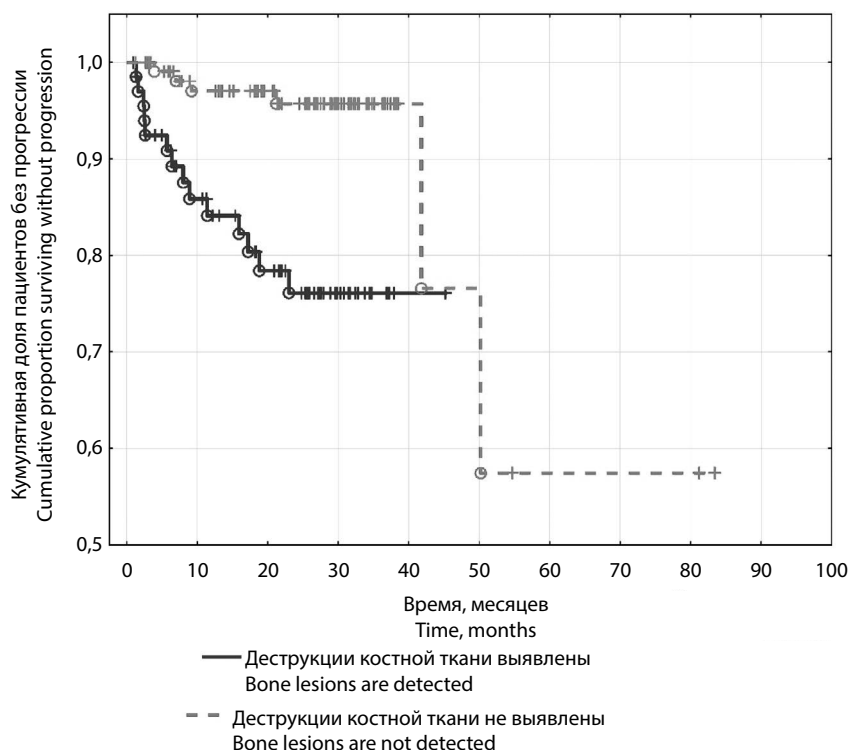
Выявлены значимые различия при определении содержания клональных плазматических клеток костного мозга у пациентов в исследуемых группах. Так, среди пациентов с последующей прогрессией в 30,0% случаев (6/20) определено количество клональных плазматических клеток $\geq 5\%$, тогда как в группе пациентов без прогрессии за период наблюдения такое количество определено лишь в 8,8% случаев (14/160, уровень значимости $p=0,004$, ОШ 4,47 (95% ДИ 1,48–13,46)).



В нашем исследовании определены значимые отличия между группами в частоте выявления деструктивных поражений костей скелета. У пациентов с последующей прогрессией изменения в структуре костной ткани при первичном обследовании обнаружены в 70% случаев (14/20), что в 2,09 раза чаще, чем у неспрогрессировавших пациентов (в 33,5% случаев (54/161)), уровень значимости для критерия Хи-квадрат $p=0,002$, ОШ 4,62 (95% ДИ 1,68–12,70).

Среднее время до прогрессии заболевания у пациентов с наличием деструкций костной ткани составило 36,8 месяца (95% ДИ 32,8–40,7). Продолжительность времени до прогрессии у пациентов, не имеющих поражения костей скелета, составила 66,0 месяца (95% ДИ 50,3–81,7), отличия статистически значимы, уровень значимости для логрангового критерия $p=0,001$ (см. рисунок).

Далее была оценена взаимосвязь изучаемых признаков со временем до наступления прогрессии с использованием однофакторной регрессии Кокса и произведен анализ различий во времени до прогрессии на основе логрангового критерия (табл. 3).



Выживаемость без прогрессии пациентов с МГНЗ в зависимости от наличия деструкции костной ткани

Survival without progression in MGUS patients depending on the presence of bone destruction

Таблица 3
Взаимосвязь изучаемых признаков со временем до наступления прогрессии

	Отношение рисков (ОР)	95% ДИ ОР	Уровень значимо- сти р для коэффи- циента в уравнении регрессии	Уровень значимо- сти р для логран- гового критерия
М-гр >15 г/л	1,63	0,4–6,5	0,490	0,455
κ/λ <0,26 или >1,65	2,4	0,8–6,6	0,100	0,088
β2-микроглобулин >3 мг/л	0,73	0,3–2,0	0,534	0,531
Количество клональных плазматических клеток >5%	3,0	1,1–8,4	0,032	0,020
Деструкции, нарушение структуры костной ткани или плазмоцитомы	5,5	1,9–15,3	0,001	<0,001
CD56 >20%	5,4	2,7–10,8	0,007	0,006
CD117 >20%	3,5	1,3–10,0	0,017	0,017
CD200 >20%	5,8	1,9–18,0	0,002	0,002

Table 3
Correlation of the studied features over time before the progression

	Hazard ratio (HR)	95% CI HR	Significance p for the regression coefficient	Significance p for log-rank test
M-g/L >15 г/л	1.63	0.4–6.5	0.490	0.455
κ/λ <0.26 or >1.65	2.4	0.8–6.6	0.100	0.088
β2 microglobulin >3 mg/L	0.73	0.3–2.0	0.534	0.531
Number of clonal plasma cells >5%	3.0	1.1–8.4	0.032	0.020
Destruction, structural damage of bone tissue or plasmacytoma	5.5	1.9–15.3	0.001	<0.001
CD56 >20%	5.4	2.7–10.8	0.007	0.006
CD117 >20%	3.5	1.3–10.0	0.017	0.017
CD200 >20%	5.8	1.9–18.0	0.002	0.002

Статистически значимо меньшее время до прогрессии МГНЗ определено для пациентов с количеством клональных плазматических клеток >5% при аспирационной биопсии (отношение рисков (ОР) 3,0) и с наличием деструкции, нарушения структуры костной ткани или плазмоцитомы (ОР 5,5).

В результате анализа экспрессии антигенов на плазматических клетках обнаружено, что для пациентов с повышенной экспрессией CD56, CD117 и CD200 (>20%) период до прогрессирования МГНЗ был значимо меньше (ОР 3,5–5,8).

Взаимосвязь повышенных уровней М-протеина и β2-микроглобулина, а также аномального соотношения легких цепей иммуноглобулинов со временем до прогрессии МГНЗ была статистически незначимой.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление факторов риска прогрессирования имеет решающее значение для клинического ведения и наблюдения пациентов с МГНЗ. В настоящее время



существуют различные модели для оценки риска прогрессирования МГНЗ. Одной из признанных остается модель клиники Майо, на основании которой International Myeloma Working Group (IMWG) установила критерии для определения риска прогрессии [9]. По данным этой модели, основанной на анализе 1384 пациентов с МГНЗ, предложены три фактора риска: аномальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов, не-IgG изотип и содержание М-протеина >15 г/л. В нашем исследовании также было установлено, что уровни М-протеина >15 г/л и аномальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов чаще определялись у пациентов с прогрессией (в 2,23 раза и 1,43 раза чаще соответственно), однако данные различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,178$ и $p=0,068$ соответственно). Не выявлено повышенного риска прогрессии у пациентов с не-IgG секрецией ($p=0,211$). Возможно, отсутствие значимых различий для указанных признаков связано с относительно небольшим количеством пациентов в нашей работе.

Помимо уже установленных факторов риска, рекомендованных IMWG, другая исследовательская группа предложила в качестве факторов риска прогрессии рассмотреть присутствие aberrантного фенотипа плазматических клеток костного мозга, аномального соотношения легких цепей и анеуплоидии [12]. В норме на плазматической клетке не выявляется экспрессия CD56, CD117 или CD200. Эти антигены экспрессируются в большинстве злокачественных плазматических клеток (около 70–80%) [13]. Появление данных антигенов на стадии МГНЗ свидетельствует о плазмноклеточной пролиферации и может указывать на повышенный риск прогрессирования заболевания [14]. В нашем исследовании установлено, что присутствие при аспирационной биопсии $>5\%$ клональных плазматических клеток или aberrантных плазматических клеток с повышенной экспрессией CD56 $>20\%$, CD117 $>20\%$ или CD200 $>20\%$ значимо связано с прогрессией заболевания до ММ у пациентов с МГНЗ.

Существуют литературные данные, согласно которым при МГНЗ выявляются как изменения структуры костной ткани, так и изменения метаболизма, хотя связь между этими изменениями и прогрессией до ММ пока неясна [15]. Обнаружение остеолитического очага поражения, нарушения структуры костной ткани или плазмоцитомы в нашей работе явились факторами высокого риска в отношении прогрессии заболевания. Возможно, это связано с использованием более информативных рентгенологических методов диагностики (НДКТ всего тела и ДВМРТ всего тела).

Полученные нами данные дают основание предположить, что перечень традиционных прогностических маркеров может быть расширен для более точного определения риска прогрессии пациентов с МГНЗ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенной работы можно сделать вывод о том, что кроме общеизвестных маркеров прогрессии – наличия ненормального соотношения легких цепей иммуноглобулинов, уровня М-протеина >15 г/л – к неблагоприятным прогностическим факторам, связанным с прогрессией у пациентов с МГНЗ, могут быть отнесены повышенная экспрессия одного из антигенов – CD56, CD200, CD117, наличие опухолевых плазматических клеток в костном мозге более 5%, обнаружение остеолитического очага поражения или плазмоцитомы. Выявление какого-либо из этих факторов или их сочетания на этапе первичной диагностики может способствовать идентификации пациентов с МГНЗ с более высоким риском прогрессирования, что имеет существенное значение для дальнейшего ведения и наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. (2021) Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *HemaSphere*, vol. 5, no 2, p. e528. doi: 10.1097/H59.0000000000000528.
2. Chang S.-H., Luo S., Thomas T.S. (2017) Obesity and the Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance to Multiple Myeloma: A Population-Based Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 109, no 5, p. djw264. doi: 10.1093/jnci/djw264.
3. Dhodapkar M.V. (2016) MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*, vol. 128, no 23, pp. 2599–2606. doi: 10.1182/blood-2016-09-692954.
4. Mouhieddine T.H., Weeks L.D., Ghobrial I.M. (2019) Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, vol. 133, no 23, pp. 2484–2494. doi: 10.1182/blood.2019846782.
5. Landgren O., Graubard B.I., Katzmann J.A. (2014) Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Leukemia*, vol. 28, no 7, pp. 1537–1542. doi: 10.1038/leu.2014.34.
6. Landgren O., Gridley G., Turesson I. (2006) Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, vol. 107, no 3, pp. 904–906. doi: 10.1182/blood-2005-08-3449.
7. Landgren O., Katzmann J.A., Hsing A.W. (2007) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 82, no 12, pp. 1468–1473. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61089-6.
8. Khouri J., Samaras C., Valent J. (2019) Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 86, no 1, pp. 39–46. doi: 10.3949/ccjm.86a.17133.
9. Kyle R.A., Durie B.G.M., Rajkumar S.V. (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, vol. 24, no 6, pp. 1121–1127. doi: 10.1038/leu.2010.60.
10. Rajan A.M., Rajkumar S.V. (2013) Diagnostic evaluation of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European Journal of Haematology*, vol. 91, no 6, pp. 561–562. doi: 10.1111/ejh.12198.
11. Kristinsson S.Y., Tang M., Pfeiffer R.M. (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*, vol. 116, no 15, pp. 2651–2655. doi: 10.1182/blood-2010-04-282848.
12. Gran C., Liwing J., Wagner A.K. (2021) Comparative evaluation of involved free light chain and monoclonal spike as markers for progression from monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *American Journal of Hematology*, vol. 96, no 1, pp. 23–30. doi: 10.1002/ajh.25999.
13. Flores-Montero J., de Tute R., Paiva B. (2016) Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry*, vol. 90, no 1, pp. 61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.
14. Pojero F., Casuccio A., Di Bassiano F. (2015) Correlation between CD117+ myeloma plasma cells and hematopoietic progenitor cells in different categories of patients. *Immunity & Ageing*, vol. 12, no 1, p. 5. doi: 10.1186/s12979-015-0032-1.
15. Thorsteinsdottir S., Lund S.H., Lindqvist E.K. (2017) Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood Advances*, vol. 1, no 27, pp. 2790–2798. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010454.