



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.2.004>
УДК 616-006.448-002.18:616.155.392-036.12-07



Козич Ж.М.¹✉, Климкович Н.Н.², Пугачева Ж.Н.¹

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Иммунофенотипические характеристики плазматической клетки, связанные с риском прогрессии моноклональной гаммапатии неуточненного значения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козич Ж.М. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, сбор и обработка материала, написание текста; Климкович Н.Н. – концепция и дизайн исследования; Пугачева Ж.Н. – сбор и обработка материала.

Подана: 10.04.2023

Принята: 26.05.2023

Контакты: jannakozi@rambler.ru

Резюме

Введение. Наиболее достоверным и информативным методом, позволяющим охарактеризовать опухолевую плазматическую клетку, выявить маркеры, определяющие прогноз течения заболевания, является иммунофенотипическое исследование (ИФТ) клеток костного мозга с использованием метода проточной цитофлуориметрии.

Цель. Изучить иммунофенотипические характеристики плазматической клетки при первичной диагностике и проанализировать их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями и последующей прогрессией у пациентов с МГНЗ.

Материалы и методы. В исследование включены данные 122 пациентов с впервые выявленной МГНЗ. Иммунофенотипическое исследование выполнено с использованием диагностической панели, включавшей CD138, CD56, CD19, CD81, CD27, CD45, CD33, CD20, CD200, CD117, CD95. Медиана возраста составила 61,0 года (55,0 и 66,0). Из исследования были исключены пациенты с секрецией IgM. Постановку диагноза МГНЗ и определение прогрессии в ММ осуществляли в соответствии с критериями Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG).

Результаты. Прогрессия МГНЗ до ММ за период исследования верифицирована у 12 пациентов (9,7%). В группе с прогрессией преобладали пациенты с секрецией IgG (n=7). При иммунофенотипическом исследовании костного мозга выявлены отличия в экспрессии маркеров у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией. В данной группе определялась более низкая экспрессия CD27, CD45, CD95, CD81, CD19 и более высокая экспрессия CD56, CD117, CD200. Время до прогрессии составило от 3 месяцев до 3 лет, медиана – 13 месяцев.

У 83,3% пациентов с прогрессией МГНЗ на момент постановки диагноза было выявлено снижение уровня CD19 <70%, что в 3,4 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии (p=0,076, ОШ 3,79 (95% ДИ [0,79–18,12])). Снижение уровня CD27 <70% в нашем

исследовании выявлено у пациентов с прогрессией в 100% случаев ($p=0,037$ ОШ 1,45 (95% ДИ [0,61–3,46])). У 70% пациентов с МГНЗ с прогрессией определен уровень CD56 >20% и в 50,5% в группе без прогрессии ($p=0,094$, ОШ 3,06 (95% ДИ [0,78–11,90])).

Все пациенты с последующей прогрессией имели уровень антигена CD95 <20% ($p=0,012$, ОШ 5,18 (95% ДИ [1,29–20,76])). Прогрессия заболевания также была ассоциирована с изначальной экспрессией CD200 >20% ($p=0,048$, ОШ 3,86 (95% ДИ [0,94–15,88])).

При оценке уровней маркеров в зависимости от количества клональных ПК (>3% или ≤3%) выявлены значимые различия в экспрессии некоторых антигенов. В группе пациентов с ПК >3% чаще встречался фенотип со сниженной экспрессией CD19 ($p=0,0001$), CD27 ($p=0,0001$), CD45 ($p=0,0001$), CD81 ($p=0,004$), CD95 ($p=0,0001$) и повышенной экспрессией aberrантных маркеров CD117 ($p=0,0001$), CD20 ($p=0,0001$), CD200 ($p=0,003$).

В группе с количеством ПК ≤3% пациенты с последующей прогрессией чаще имели CD117 >15% (66,7%), чем пациенты без прогрессии (8,9%, $p=0,001$).

Заключение. В результате проведенного анализа установлено, что у пациентов с последующей прогрессией МГНЗ чаще определялась исходно низкая экспрессия CD27, CD19, CD95 и высокая экспрессия CD56, CD117, CD200. Пациенты, имеющие маркер CD117(+), даже при количестве опухолевых ПК в костном мозге ≤3%, прогрессировали чаще ($p=0,001$), чем пациенты без данного маркера. Определение данных маркеров на этапе диагностики может помочь идентифицировать пациентов с МГНЗ с повышенным риском прогрессии.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия неуточненного значения, иммунофенотипические характеристики, прогрессия

Kozich Zh.¹, Klimkovich N.², Pugacheva J.¹

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

² Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Plasma Cell Immunophenotypic Characteristics Associated with the Risk of Progression of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozich Zh. – concept and design and research, review of literatures, collection and processing of the material, writing of the text; Klimkovich N. – concept and design and research; Pugacheva J. – collection and processing of material.

Submitted: 10.04.2023

Accepted: 26.05.2023

Contacts: jannakozhi@rambler.ru

Abstract

Introduction. The most reliable and informative method that allows you to characterize the tumor plasma cell to identify markers that determine the prognosis of the course



of the disease is an immunophenotypic examination (IFT) of bone marrow cells using the method of prototype cytofluorimetry.

Purpose. To study the immunophenotypic characteristics of the plasma cell in the initial diagnosis and analyze the relationship with clinical and laboratory indicators and subsequent progressions in patients of the Moscow State Medical University.

Materials and methods. The study includes data from 122 patients with the first detected MGNZ. Immunophenotypic examination is performed using a diagnostic panel that included CD138, CD56, CD19, CD81, CD27, CD45, CD33, CD20, CD200, CD117, CD95. The age of the age amounted to 61.0 years (55.0 and 66.0). From the study, patients with IGM secretion were excluded. The diagnosis of the MGNZ and the definition of progression in the mm was carried out in accordance with the criteria of the International Working Group by Multiple Myeloma (IMWG).

Results. The progress of the Moscow State Medical University before the MM for the study is verified in 12 patients (9.7%). In the group with progression, patients with IgG secretion (n=7) predominated. With an immunophenotypic examination of the bone marrow, differences in the expression of markers in patients of the Moscow State Research Center with subsequent progression were revealed. This group determined the lower expression of CD27, CD45, CD 95, CD81, CD19 and higher expression CD56, CD117, CD200. The time to progression amounted to 3 months to three years, the median – 13 months.

In 83.3% of patients with the progression of the MSN at the time of the diagnosis, a decrease in the level of CD19 <70% was revealed, which is 3.4 times more often than in patients without progression (p=0.076, Osh 3.79 (95% of CI [0, CI [0, CI [0.79–18.12])). A decrease in the level of CD27 <70% in our study was detected in patients with progression in 100% of cases (p=0.037 Osh 1.45 (95% CI [0.61–3.46])). 70% of the MSN patients with progression determined the level of CD56 >20% and 50.5% in the group without progression (p=0.094, Osh 3.06 (95% CI [0.78–11.90])).

All patients, with subsequent progression, had the level of CD95 antigen <20% (p=0.012, Osh 5.18 (95% CI [1.29–20.76])). The progression of the disease was also associated with the initial expresses of CD200 > 20% (p=0.048, Osh 3.86 (95% CI [0.94–15.88])).

When evaluating markers' levels depending on the number of clonal PCs (>3% or ≤3%), significant differences in the expression of some antigens were revealed. In a group of patients with PC > 3% more often there was a phenotype with reduced expression CD19 (p=0.0001), CD27 (p=0.0001), CD45 (p=0.0001), CD81 (P=0.004), CD95 (p=0.0001), and increased expression of aberrant markers CD117 (p=0.0001), CD20 (p=0.0001), CD200 (P=0.003).

In a group with the amount of PC ≤3%, patients, followed by progression, more often had CD117 >15%, (66.7%) than patients without progression (8.9%, p=0.001).

Conclusion. As a result of the analysis, it was found that in patients, with subsequent progression of the Moscow State Medical University, the initially low expression of CD27, CD19, CD95 and high expression CD56, CD117, CD200 were more often determined. Patients with the CD117 (+) marker, even with the number of tumor PCs in the bone marrow ≤3%, progressed more often (p=0.001) than patients without this marker. Determining these markers at the diagnostic stage can help identify patients with the Moscow State Medical University with an increased risk of progression.

Keywords: monoclonal gammopathy of unspecified meaning, immunophenotypic characteristics, progression

■ ВВЕДЕНИЕ

К плазмноклеточным новообразованиям относят группу заболеваний, субстратом опухоли которых являются В-лимфоциты в конечной стадии дифференцировки – плазматические клетки, вырабатывающие моноклональный белок – М-протеин. Согласно классификации ВОЗ, в этой группе выделяют 5 основных представителей [1], одним из которых является моноклональная гаммапатия неутонченного значения (МГНЗ). МГНЗ – это бессимптомное предопухолевое состояние, предшествующее почти всем симптоматическим нарушениям плазматических клеток [2]. Диагноз МГНЗ подтверждается при наличии менее 10% клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге, секреции менее 30 г/л моноклонального белка и отсутствии поражения органов-мишеней (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, поражение костей скелета, синдром гипервязкости) [3]. Риск прогрессирования МГНЗ в симптоматическую миелому или другие лимфоидные опухоли составляет около 1% в год, при этом зависит от совокупности факторов – типа иммуноглобулина, генетических аномалий, процентного содержания ПК и др.

Однако моноклональный белок может определяться при различной соматической патологии, инфекционных состояниях, аутоиммунных заболеваниях, поэтому подтверждение злокачественной природы плазматической клетки является важным этапом диагностики плазмноклеточных новообразований. Наиболее достоверным и информативным методом, позволяющим охарактеризовать опухолевую плазматическую клетку и выявить маркеры, определяющие прогноз течения заболевания, является иммунофенотипическое исследование (ИФТ) клеток костного мозга с использованием проточной цитофлуориметрии.

Использование метода ИФТ при МГНЗ является необходимым для проведения дифференциальной диагностики и определения риска прогрессирования. В практике обычно для определения опухолевой природы ПК применяют маркеры: CD138, CD38, CD45, CD19, cytoplasmic-κ and λ [4]. Для повышения чувствительности метода дополнительно исследуют экспрессию на ПК таких маркеров, как CD20, CD27, CD28, CD81 или CD117 [5].

При множественной миеломе (ММ) в настоящее время к прогностическим маркерам относят CD138, CD38, CD45, CD56, CD27, CD200 [6]. Идентифицирование опухолевых ПК основано на выявлении aberrантного фенотипа, при этом экспрессия дополнительных маркеров при ММ у пациентов может отличаться. Так, встречаются различные вариации уровня CD56 от умеренного (10–15%) до высокого (60–75%), средние уровни CD117 (25–32%), CD28 (36%), CD33 (18%), гиперэкспрессия CD200 (75–90%), сниженный или отрицательный CD27 (40–50%) и сниженный или отрицательный CD81 (45%) [7]. В норме на нормальных ПК определяется выраженная экспрессия CD45, однако при развитии ММ экспрессия его постепенно утрачивается [8].

Маркер CD27 является членом семейства рецепторов фактора некроза опухоли и, взаимодействуя со своим лигандом CD70, стимулирует клеточный апоптоз. Этот процесс имеет решающее значение для нормальной дифференцировки В-клеток памяти и ПК [9]. По данным литературы, потеря экспрессии данного маркера встречается при прогрессии ММ и связана с более короткой общей выживаемостью [10].

N-CAM (адгезивная молекула нейрональных клеток), или CD56, – это мембранный гликопротеид из суперсемейства иммуноглобулинов. Молекула вовлечена в процессы клеточной адгезии и миграции. Aberrантный CD56 экспрессируется в 65–80%



случаев у пациентов с ММ и, согласно литературным данным, связан с неблагоприятным прогнозом и худшей выживаемостью [11]. У пациентов с CD56-негативной экспрессией при ММ наблюдается более низкая частота поражения костей скелета и благоприятное течение заболевания [12]. Однако Liping et al. предоставили результаты исследования, где у пациентов с ММ с негативной экспрессией CD56 прогноз был хуже, чем у пациентов с ММ с положительной экспрессией CD56 [13].

Аберрантный маркер CD200 не экспрессируется на нормальных ПК. Его появление свидетельствует о неблагоприятном прогнозе в отношении беспрогрессивной выживаемости у пациентов с ММ, несмотря на применение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК. Экспрессия CD200 остается независимым прогностическим фактором по системе международного стадирования в отношении беспрогрессивной выживаемости [14].

CD95 – маркер апоптотической активности Fas Apo-1/CD95, представляет собой трансмембранный белок рецептора семейства фактора некроза опухоли (TNF-R), который, взаимодействуя с лигандом FasL (FasL/CD95L), регулирует многочисленные физиологические и патологические процессы и запрограммированную гибель клеток [15]. По литературным данным, чувствительность к CD95-опосредованной гибели клеток прямо коррелирует с экспрессией CD95. Клоны с высоким уровнем экспрессии CD95 имеют более 90% гибели клеток, тогда как клетки с низким уровнем экспрессии имеют менее 10% гибели клеток [15].

Использование в практике одновременной оценки нескольких ИФТ-маркеров способствует достижению более высокого уровня чувствительности и специфичности, что позволяет установить правильный диагноз.

В публикациях отечественных и зарубежных авторов обнаружено небольшое количество работ, посвященных изучению ИФТ-маркеров у пациентов с МГНЗ со следующей прогрессией, на первичном этапе диагностики, а также их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями в процессе развития прогрессии МГНЗ до ММ. Поэтому изучение данной темы является актуальным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить иммунофенотипические характеристики плазматической клетки при первичной диагностике и проанализировать их взаимосвязь с клинико-лабораторными показателями и последующей прогрессией у пациентов с МГНЗ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 122 пациента с МГНЗ, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» г. Гомеля с 2018 по 2023 г. Медиана возраста составила 61,0 года (55,0 и 66,0), по гендерному распределению преобладали женщины (62,9%). В исследование не вошли пациенты с секрецией IgM. Диагноз МГНЗ и определение прогрессии в ММ соответствовали критериям Международной рабочей группы по множественной миеломе (IMWG) [16].

Всем пациентам выполнены клинико-лабораторные исследования, проведена аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием (ИФТ). Поверхностную экспрессию антигенов CD138, CD56, CD19, CD81, CD27, CD45, CD33, CD20, CD200, CD117, CD95 на клональных клеточных линиях определяли методом проточной цитометрии (двухлазерный проточный цитофлуориметр FACSCalibur,

Becton Dickinson, США, с использованием программного обеспечения CellQwest). Экспрессия антигенов на плазматических клетках оценивалась согласно принятым международным критериям по проточной цитометрии [4]. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флюоресценции – Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у. е.). Клональные ПК были идентифицированы на основе у них экспрессии CD138 и CD38 и отсутствия экспрессии CD19.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану (25-й и 75-й процентиля). Различия в уровнях анализируемых показателей между группами определяли с использованием критерия Манна – Уитни. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучены клинико-лабораторные характеристики (табл. 1) и иммунофенотип ПК клеток костного мозга 122 первичных пациентов с МГНЗ. Медиана времени под наблюдением составила 27,5 месяца.

Прогрессия МГНЗ до ММ за период исследования верифицирована у 12 пациентов (9,7%). В группе с прогрессией преобладали пациенты с секрецией IgG (n=7). Медиана клональных ПК у пациентов с последующей прогрессией составила 5%, что значимо превышало количество клональных ПК у пациентов без прогрессии (медиана 1,3%), $p=0,0003$.

При ИФТ КМ выявлены различные варианты экспрессии маркеров у пациентов с МГНЗ с прогрессией и без прогрессии (табл. 2).

Таблица 1
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с МГНЗ
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of MGUS patients

Параметры	Общая группа (n=122)	Группа без прогрессии (n=110)	Группа с прогрессией (n=12)
Возраст, лет	61 (55 и 66)	63 (58 и 66,5)	61 (55 и 66)
Пол			
мужчины	45/37,1%	39/35,1%	6/50%
женщины	78/62,9%	72/64,9%	6/50%
Иммунохимический тип:			
IgG	67/54%	60/54,1	7/58,3%
IgA	12/9,7%	11/9,9%	1/8,3%
Легкие цепи иммуноглобулинов (κ, λ)	31/25%	29/26,1%	2/16,7%
Сочетание двух иммуноглобулинов	13/11,3%	11/9,9%	2/16,7%
M-градиент ≥15 г/л	16/38,4%	13/13,4%	3/25%
β2-микроглобулин >3 мг/л	56/88,9%	51/47,2%	5/41,7%
Креатинин >130 ммоль/л	24/29,2%	23/20,9%	1/8,3%
Гемоглобин <100 г/л	8/7,3%	8/7,3%	0/0
ЛДГ >280 Ед/л	9/23,1%	7/6,4%	2/16,7%



Таблица 2
Данные экспрессии маркеров при ИФТ клеток костного мозга
Table 2
Expression of IFT markers in bone marrow cells

Аберрантные маркеры при ИФТ клеток костного мозга	Прогрессия (n=12)	Без прогрессии (n=111)	Уровень значимости p
CD19 <70%	10/83,3%	62/56,9%	0,076
CD56 >15%	9/75%	54/49,5%	0,094
CD45 <70%	7/63,6%	40/36,7%	0,081
CD117 >15%	6/50%	17/15,7%	0,004
CD27 <70%	8/88,9%	41/45,1 %	0,012
CD33 >15%	0/0	8/7,2%	0,289
CD81 <70%	7/87,5%	47/58 %	0,103
CD200 >15%	4/50%	19/23,5%	0,102
CD95 <15%	8/72,7%	35/34%	0,012
CD20 >15%	2/16,7%	9/8,7%	0,37
CD45 <70%	7/63,6%	40/36,7%	0,08

При сравнении иммунофенотипа ПК в группах с прогрессией и без прогрессии мы обнаружили специфические различия. Так, более низкая экспрессия CD27, CD45, CD95 и более высокая экспрессия CD56, CD117, CD200, а также потеря экспрессии разного уровня CD81, CD19 выявлена у пациентов с прогрессией заболевания в течение исследования. Время до прогрессии составило от 3 месяцев до 3 лет, медиана – 13 месяцев.

Согласно полученным данным, в нашем исследовании у 83,3% пациентов с прогрессией МГНЗ на момент постановки диагноза было обнаружено снижение экспрессии CD19. Прогрессия МГНЗ определена в 3,4 раза чаще у пациентов с CD19 <70%, чем у пациентов из группы CD19 >70% ($p=0,076$, ОШ 3,79 (95% ДИ [0,79–18,12])). При анализе уровня CD45 в нашей работе в 63,6% случаев выявлено снижение экспрессии при прогрессии МГНЗ ($p=0,08$ ОШ 3,02 (95% ДИ [0,83–10,95])). Снижение экспрессии CD27 в нашем исследовании выявлено у пациентов с прогрессией в 88,9% случаев ($p=0,012$ ОШ 9,76 (95% ДИ [1,17–81,24])). Снижение экспрессии данных маркеров свидетельствовало о наличии выраженной пролиферации опухолевых клеток в костном мозге и прогрессии МГНЗ в течение исследования.

В нашем исследовании CD56-позитивный иммунофенотип ПК обнаружен у 70% пациентов с МГНЗ с прогрессией и в 50,5% в группе без прогрессии ($p=0,094$, ОШ 3,06 (95% ДИ [0,78–11,90])). Учитывая противоречивость литературных данных, маркер CD56 в качестве прогностического признака следует рассматривать только в сочетании с другими маркерами. Снижение или отсутствие экспрессии CD95, по нашим данным, обнаружено у пациентов с прогрессией МГНЗ в 18,6% случаев, что в 4,4 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии CD95 ($p=0,012$, ОШ 5,18 (95% ДИ [1,29–20,76])). Наши данные свидетельствуют о нарушении процессов CD95-опосредованной гибели клеток, приводящей к пролиферации опухолевого клона, что указывает на наличие патологического клона на момент постановки диагноза у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией.

Выявление в нашем исследовании взаимосвязи повышенной экспрессии CD117 с прогрессией позволило нам отнести данный маркер к прогностически значимым. Данный маркер встречался в 4,04 раза чаще у пациентов с прогрессией, чем у пациентов без таковой ($p=0,001$, ОШ 6,32 (95% ДИ [1,91–20,88])). Однако в литературе очень мало данных о прогностическом значении маркера CD117 и они носят противоречивый характер [11].

Используя ROC-анализ, мы определили оптимальное пороговое значение для процента клональных ПК в костном мозге, наилучшим образом разделяющее пациентов с последующей прогрессией и без таковой (см. рисунок). Выбрана точка отсечения 3% с чувствительностью 75% и специфичностью 83,6%.

Далее мы оценили встречаемость aberrантных маркеров в зависимости от уровня клональных ПК $>3\%$ или $\leq 3\%$ у пациентов с МГНЗ. Нами были выявлены значимые различия по экспрессии некоторых антигенов. Так, в группе пациентов с ПК $>3\%$ чаще встречался фенотип со снижением экспрессии CD19 ($p=0,0001$), CD27 ($p=0,0001$), CD45 ($p=0,0001$), CD81 ($p=0,004$), CD95 ($p=0,0001$), что подтверждает опухолевую природу ПК при МГНЗ. Также обнаружено появление повышенной экспрессии aberrантных маркеров CD117 ($p=0,0001$), CD20 ($p=0,0001$), CD200 ($p=0,003$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациентов данной группы, согласно литературным данным [11].

У пациентов с ПК $>3\%$ и прогрессией заболевания чаще встречались маркеры CD45(–), CD27(–), CD56(+), CD19(–), CD117(+), CD81(–), CD20(+), CD95(–), CD200(+). При анализе результатов иммунофенотипа в группе пациентов с ПК $\leq 3\%$ мы обнаружили, что пациенты с CD117(+) чаще прогрессировали ($p=0,001$). Полученные

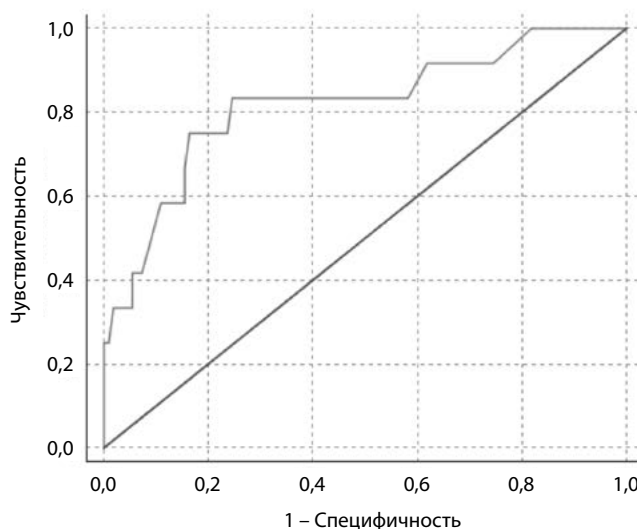


График ROC-кривой
ROC curve plot



данные свидетельствуют о прогностической значимости повышенной экспрессии CD117 у пациентов с МГНЗ. При обнаружении данного маркера при первичной диагностике пациентов с МГНЗ необходимо более пристальное наблюдение в связи с высоким риском прогрессирования.

В своем исследовании мы не выявили значимой взаимосвязи ИФТ-маркеров с анемическим синдромом, поражением почек, β 2-микроглобулином, возможно, это связано с тем, что пациенты с МГНЗ в большинстве случаев не имели четкой симптоматики, связанной с поражением органов и тканей на фоне плазмоклеточной инфильтрации. Однако выявлены некоторые взаимосвязи между экспрессией клеточных рецепторов и лабораторными данными. Так, у пациентов с уровнем ЛДГ >280 Ед/л отмечалось повышение экспрессии CD56 ($p=0,022$). Также повышение экспрессии CD56 обнаружено у лиц с уровнем β 2-микроглобулина >3 мг/л, хотя оно было незначимым ($p=0,087$). У пациентов с уровнем β 2-микроглобулина >3 мг/л выявлено отсутствие экспрессии CD28 ($p=0,042$). Появление повышенной экспрессии CD117 чаще на уровне тенденции выявлено у пациентов с аномальным соотношением легких цепей иммуноглобулинов ($p=0,056$) и у пациентов с уровнем М-протеина >15 г/л ($p=0,06$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение иммунофенотипа опухолевой клетки при МГНЗ с использованием аберрантных маркеров способствует выявлению пациентов с неблагоприятным прогнозом. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что фенотип опухолевой клетки при МГНЗ у пациентов с уровнем клональных ПК $>3\%$, связанный с прогрессией, содержал следующие маркеры: CD138(+), CD45(-), CD27(-), CD56(+), CD19(-), CD117(+), CD81(-), CD20(+), CD95(-), CD200(+). Определение данного фенотипа может помочь идентифицировать пациентов с МГНЗ с высоким риском прогрессии. Пациенты, имеющие маркер CD117(+), даже с уровнем ПК в костном мозге $\leq 3\%$, прогрессировали чаще ($p=0,001$), чем пациенты без данного маркера.

Полученные нами результаты подтверждают взаимосвязь аберрантного фенотипа ПК с некоторыми показателями, отражающими пролиферативную активность опухоли. Несмотря на то, что пациенты с МГНЗ в большинстве случаев не имеют никакой симптоматики, появление положительной экспрессии CD56 в сочетании с повышением уровня ЛДГ или β 2-микроглобулина >3 мг/л указывало на неблагоприятный прогноз. Также более неблагоприятный прогноз имели пациенты с положительной экспрессией CD117 и наличием аномального соотношения легких цепей иммуноглобулинов или с уровнем М-протеина >15 г/л.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. (eds) WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *WHO classification of tumours*. 4th ed. Lyon, France: IARC; WHO; 2017. p. 586.
2. Weiss B.M., Abadie J., Verma P. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009;113(22):5418–22. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008.
3. Van de Donk N.W.C.J., Mutis T., Poddighe P.J. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2016;38 Suppl 1:110–22. doi: 10.1111/ijlh.12504.
4. Rawstron A.C., Orfao A., Beksac M. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2008;93(3):431–8. doi: 10.3324/haematol.11080.

5. Flores-Montero J, de Tute R, Paiva B. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016;90(1):61–72. doi: 10.1002/cyto.b.21265.
6. Raja K.R.M., Kovarova L., Hajek R. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *Br J Haematol.* 2010;149(3):334–51. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08121.x.
7. Tembhare P.R., Yuan C.M., Venzon D. Flow cytometric differentiation of abnormal and normal plasma cells in the bone marrow in patients with multiple myeloma and its precursor diseases. *Leuk Res.* 2014;38(3):371–6. doi: 10.1016/j.leukres.2013.12.007.
8. Gonsalves W.I., Timm M.M., Rajkumar S.V. The prognostic significance of CD45 expression by clonal bone marrow plasma cells in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Res.* 2016;44:32–9. doi: 10.1016/j.leukres.2016.03.003.
9. Narimatsu A., Hattori T., Usui Y. Blockade of costimulatory CD27/CD70 pathway promotes corneal allograft survival. *Exp Eye Res.* 2020;199:108190. doi: 10.1016/j.exer.2020.108190.
10. Chu B., Bao L., Wang Y. CD27 antigen negative expression indicates poor prognosis in newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Immunol.* 2020;213:108363. doi: 10.1016/j.clim.2020.108363.
11. Pan Y., Wang H., Tao Q. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Res.* 2016;40:77–82. doi: 10.1016/j.leukres.2015.11.003.
12. Koumpis E., Tassi I., Malea T. CD56 expression in multiple myeloma: Correlation with poor prognostic markers but no effect on outcome. *Pathol Res Pract.* 2021;225:153567. doi: 10.1016/j.prp.2021.153567.
13. Li L., Li X., Shang A. Prognostic significance of CD56 antigen in newly diagnosed multiple myeloma: A real-world retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(40):e30988. doi: 10.1097/MD.00000000000030988.
14. Shi Q., Wu C., Han W. Clinical significance of CD200 expression in newly diagnosed multiple myeloma patients and dynamic changing during treatment. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(3):709–15. doi: 10.1080/10428194.2020.1839653.
15. Shain K.H., Landowski T.H., Buyuksal I. Clonal variability in CD95 expression is the major determinant in Fas-mediated, but not chemotherapy-mediated apoptosis in the RPMI 8226 multiple myeloma cell line. *Leukemia.* 2000;14(5):830–40. doi: 10.1038/sj.leu.2401776.
16. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.