

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(27)

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 30.04.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 18,75. Уч.-изд. л. 12,45.
Зак. 170.

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. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (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.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), 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., 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

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, 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), 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), 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

№ 1(27)

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

А.В. Рожко
Опыт работы ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по минимизации медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС 6

В.Н. Беляковский, В.С. Волчек
Особенности вакцинации от COVID-19 у пациентов онкологического профиля 12

Д.В. Кравченко, К.В. Бронская, И.Г. Мацак, С.С. Кравченко, Д.К. Новик
Проведение клинических исследований: исторические аспекты и современное состояние 23

Медико-биологические проблемы

М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина
Оценка содержания техногенных радионуклидов в пищевых продуктах Дальневосточных территорий Российской Федерации после аварии на АЭС «Фукусима-1» и доз внутреннего облучения населения данных территорий 31

А.М. Островский, И.Н. Коляда
Анализ смертности населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2009-2019 гг. 42

И.Г. Савастеева, В.М. Мицура, П.В. Сачек
Состояние здоровья населения Республики Беларусь, проживающего на территориях, загрязненных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС 47

Клиническая медицина

О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Я.А. Боровец, Я.Л. Навменова, Т.В. Мохорт
Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина 53

А.В. Величко, Е.М. Бредихин, А.А. Чулков
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с субклиническим синдромом Кушинга 62

Reviews and problem articles

A.V. Rozhko
Experience of the State institution «The Republican research center for radiation medicine and human ecology» in minimizing the medical consequences of the Chernobyl accident 6

V. Belyakovsky, V. Volchek
Features of vaccination against COVID-19 in cancer patients 12

D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik
Conduction of clinical investigations: historic aspects and current state 23

Medical-biological problems

M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina
Estimation of artificial radionuclides content in the foodstuffs of Russian Federation Far East territories after the accident on the NPP «Fukushima-1» and internal exposure doses of the population of these territories 31

A.M. Ostrovsky, I.N. Koliada
Mortality analysis of working age population in Gomel region for 2009-2019 42

I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura, P.V. Sachek
State of health of the population of the Republic of Belarus residing in the areas contaminating after the accident at the Chernobyl NPP 47

Clinical medicine

V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navmenova, T.V. Mokhort
Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin 53

A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov
Clinical and laboratory characteristics of patients with subclinical Cushing's syndrome 62

А.В. Жарикова, О.А. Кривошей, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна	69	A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko Possibilities of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome
А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе	81	A.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko Features of the state of the cardiovascular system in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, С.П. Михно, А.В. Доманцевич, И.А. Искров, Н.Н.Климкович Роль гистохимических и биохимических маркеров при прогнозировании остеодеструктивного синдрома у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями	88	Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva, S.P. Mihno, A.V. Doman-tsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich The role of histochemical and biochemical markers in predicting osteodestructive syndrome in patients with plasma cell dyscrasias
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.П. Михно Динамика содержания биомаркеров фиброза, воспаления и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты одногодичного проспективного наблюдения	95	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.P. Mikhno Dynamics of the content of biomarkers of fibrosis, inflammation and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease: results of a one-year prospective follow-up
Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев Препятствия на пути внедрения вакцинации против ВПЧ-инфекции	99	K.S. Korsak, E.V. Voropaev Difficulties on the way to introducing HPV vaccination
М.В. Линков, В.М. Мицура, Е.Ю. Зайцева, А.П. Саливончик Комплексная диагностика неврологических и психоэмоциональных нарушений у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	105	M.V. Linkou, V.M. Mitsura, A.Y. Zaitsava, A.P. Salivonchik Comprehensive diagnosis of neurological and psychoemotional disorders in patients after COVID-19 infection
Я.Л. Навменова, И.Г. Савастеева, Н.Ф. Чернова, Т.И. Москвичева, Е.С. Махлина Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом	111	Ya.L. Navmenova, I.G. Savasteeva, N. F. Chernova, T.I. Moskvicheva, E.S. Makhlina Results of denosumab used in postmenopausal women with osteoporosis
И.Г. Савастеева, В.Д. Селькина, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Основные индикаторы в оценке риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа	117	I. Savasteeva, V. Selkina, Y. Yarets, M. Rusalenska Major indicators of insulin resistance in risk assessment of diabetes mellitus development

В.С. Смирнов, Н.В. Галиновская
Клиническая характеристика пациен-
тов с рассеянным склерозом по дан-
ным регистра Гомельской области 124

V.S. Smirnov, N.V. Galinovskaya
Clinical characteristics of patients with
multiple sclerosis according to the regis-
try of the Gomel region

Обмен опытом

Experience exchange

Н.В. Карлович
Вторичный гиперпаратиреоз у паци-
ентов с хронической болезнью почек:
обоснование клинических рекоменда-
ций по диагностике и лечению 135

N.V. Karlovich
Secondary hyperparathyroidism in pa-
tients with chronic kidney disease: sub-
stantiation of clinical recommendations
for diagnosis and treatment

УДК 616.71-007.234.617.155.37-006.447

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹,
М.Ю. Жандаров¹, Ж.Н. Пугачева¹,
С.П. Михно¹, А.В. Доманцевич¹,
И.А. Искров², Н.Н.Климкович²

РОЛЬ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

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

Остеодеструктивный синдром – одно из основных проявлений множественной миеломы (ММ). Поражение костей скелета, часто сопровождаемое выраженным болевым синдромом за счет патологических переломов и/или компрессии нервных корешков или спинного мозга, является одной из причин нарушения качества жизни и снижения общей выживаемости у данной группы пациентов. Появление очагов остеодеструкции происходит в результате повышенной активности остеокластов и сниженной функции остеобластов. Однако влияние различных маркеров и цитокинов на процессы остеолитической активности при множественной миеломе ещё недостаточно изучено, в особенности на ранних этапах развития. Поэтому в настоящее время является актуальным изучение маркеров поражения костной ткани и факторов риска, которые позволят прогнозировать появление тяжелых поражений костей.

Для определения потенциальных маркеров прогноза развития остеодеструктивных поражений были сопоставлены значения лабораторных показателей и иммуногистохимических (ИГХ) маркеров в группах пациентов с деструкциями костной ткани и без деструкций на момент диагностирования плазмноклеточных заболеваний. В результате установлено, что определение соотношения маркеров остеокальцин и β -CrossLaps, совместно с другими показателями (ИГХ CD 138⁺ >10%, соотношение легких цепей k/λ <0,1 и >10) позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском развития остеодеструктивного синдрома.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия неутонченного значения, множественная миелома, гистохимические маркеры, биохимические маркеры костного метаболизма

Введение

Множественная миелома (ММ) – гетерогенное гематологическое заболевание, сопровождающееся пролиферацией плазматических клеток, продукцией моноклонального иммуноглобулина в крови и/или моче, почечной недостаточностью, поражением костей скелета и иммунодефицитом [1]. Диагноз симптоматической ММ, согласно принятым критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 г., выставляется при наличии клональных плазматических клеток в аспирате костного мозга (КМ)

более 10% и наличии признаков органных повреждений (CRAB-критерии) [2]. Однако встречаются ситуации, когда в аспирате КМ выявляется менее 10% клональных клеток или обнаруживается превышение их количества, но при этом отсутствуют признаки органных поражений. В таких случаях приходится дифференцировать ММ от предшествующих состояний – моноклональной гаммапатии неутонченного значения (МГНЗ) и бессимптомной формы ММ (тлеющей) из-за различных подходов к лечению и прогноза заболеваний.

Одним из основных проявлений ММ является поражение костей скелета. Остеодеструкции обнаруживаются в 95% случаев пациентов ММ и могут приводить к ухудшению качества жизни пациентов, а в некоторых ситуациях и к смертельному исходу [3].

Важную роль в развитии деструкций играет микроокружение КМ. Нарушение баланса между остеокластогенезом и остеобластогенезом, взаимодействие опухолевых клеток и микроокружения, повышенная выработка цитокинов вызывают избыточную активацию остеокластов, приводящую к остеолитическим повреждениям костей. Клинически это проявляется литическими очагами и остеопенией с последующим появлением патологических переломов. Исследование микроокружения костного мозга при МГНЗ и ММ является важным этапом в диагностике, позволяющим прогнозировать течение заболевания.

В последнее время для диагностики и мониторинга поражения костной ткани используют исследование метаболических маркеров в сыворотке крови и/или моче. Так, в качестве маркеров резорбции исследуют уровень β -CrossLaps в сыворотке крови, в качестве маркера костного образования исследуют содержание остеокальцина и костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР).

Основными диагностическими методами визуализации деструкций костной ткани являются рентгенологические методы исследования, чаще всего – проведение обычной рентгенографии. Однако данный метод исследования не позволяет выявлять участки инфильтрации костного мозга, предшествующие появлению деструктивных изменений в костях [4]. В настоящее время все чаще используются более информативные методы, к которым относятся диффузно взвешенное МРТ всего тела (ДВМРТ) и низкодозное КТ всего тела (НДКТ). Эти методы исследования можно использовать у пациентов МГНЗ и тлеющей ММ для выявления очагов инфильтрации костного мозга, внекостномозговых экстрамедуллярных очагов. При этом некоторые авторы

подчеркивают, что МРТ подходит лучше для выявления поражения костного мозга, но не выявления очагов разрушения костей [5]. В то же время НДКТ является наиболее информативным и распространенным способом визуализации очагов деструктивного поражения в особенности при появлении прогрессирующего от бессимптомной формы ММ до симптоматической множественной миеломы. Пациентам с бессимптомным течением ММ при появлении более двух очагов поражения по данным МРТ или КТ в настоящее время выставляется диагноз симптоматической ММ, что в данной ситуации требует назначения специфической терапии [5]. Поэтому очень важно совмещать несколько видов диагностических исследований, которые помогут клиницисту вовремя распознать прогрессию заболевания.

В настоящее время существует достаточное количество методов, позволяющих диагностировать и оценить степень поражения костной ткани при ММ, но чаще они основаны на рентгенологических методах исследования, которые не всегда информативны на стадии МГНЗ или тлеющей ММ. Поэтому в настоящее время остается актуальным поиск маркеров, отражающих степень поражения костной ткани на ранних этапах развития опухолевого процесса. Это даст возможность выделить группу пациентов с повышенным риском образования остеодеструкций для более частого мониторинга и проведения профилактических мероприятий.

Цель: изучить роль иммуногистохимических (ИГХ) маркеров и биохимических маркеров костного метаболизма для прогнозирования остеодеструктивного синдрома при плазмоклеточных заболеваниях.

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты исследования 131 пациента с плазмоклеточными заболеваниями, которые наблюдались в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период с 2018 по 2022 гг. Группа исследования со-

стояла из пациентов ММ (n=63), МГНЗ (n=68). Пациенты на момент постановки диагноза не имели статистически значимых различий по возрасту, медиана возраста при ММ составила 64,0 (56,0; 69,0) года и 61,0 (53,0; 66,0) год при МГНЗ, $p=0,089$. Среди пациентов МГНЗ значимо чаще преобладали лица женского пола (70,1%), при ММ (53,1%), $p=0,045$.

Пациенты так же различались по типу секретируемого иммуноглобулина. Так, у пациентов ММ преобладали лица с секрецией IgG, а у пациентов МГНЗ с секрецией IgA и IgM ($p=0,026$).

Всем пациентам выполнено обследование по протоколу ММ, включая аспирацию и биопсию КМ для цитологической и гистопатологической оценки инфильтрации плазматических клеток. Оценка клональности и количества aberrантных плазматических клеток определяли в аспирате КМ с помощью цветовой проточной цитометрии. Так же выполнено иммунологическое исследование и определение биохимических маркеров костного метаболизма сыворотки крови. В качестве маркеров костеобразования использовались показатели остеокальцин и костный изофермент щелочной фосфатазы (ВАР), определяемые методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве маркера костной резорбции проводилось исследование уровня β -CrossLaps в сыворотке крови методом ИФА. Всем пациентам выполнены НДКТ и ДВМРТ всего тела.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 1 и 3 квартили. Сравнение частот изучаемых признаков выполняли с применением критерия Хи-квадрат. Отличия по величине количественных показателей определяли с использованием критерия Манна-Уитни. Определение диагностических характеристик метода прогнозирования производили на основе ROC-анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении гистопатологического исследования биоптатов КМ наблюдаемых пациентов было выявлено несколько типов поражения КМ: диффузное, интерстициальное и присутствие единичных клеток CD138⁺. Диффузное и интерстициальное поражение КМ было более характерно для пациентов ММ. У пациентов с диффузной инфильтрацией КМ и CD138⁺ более 10% в 82,9% случаях рентгенологическими методами диагностики выявлен остеодеструктивный синдром. Среди пациентов МГНЗ в большинстве случаев выявлены единичные CD138⁺ клетки или интерстициальное поражение КМ. Однако, у пациентов с последующей прогрессией заболевания выявлено диффузное поражение КМ (6/9).

Поражение костей скелета при МГНЗ было представлено наличием одного очага поражения или участков диффузной инфильтрации КМ (по данным ДВМРТ), без очагов остеодеструктивного поражения.

На следующем этапе для определения потенциальных маркеров прогноза развития остеодеструктивных поражений были оценены статистические различия в значениях лабораторных показателей между группами пациентов с деструкциями костной ткани и без деструкций на момент постановки диагноза.

Определены различия по количественными (таблица 1) и качественными показателями (таблица 2).

Не выявлено значимых различий между группами с деструкциями костной ткани и без деструкций по уровням таких маркеров, связанных с восстановлением костной ткани как остеокальцин и ВАР.

Следует отметить, что пациенты без остеодеструктивного синдрома с повышенным уровнем β -CrossLaps на момент постановки диагноза значимо чаще прогрессировали (выявлялись очаги деструкции) за период исследования (среднее время под наблюдением 25 месяцев) – 22,2% случаев (2/9), по отношению к пациентам с нормальным или низким содержанием

Таблица 1 – Различия между группами с деструкциями кости и без деструкций по количественным показателям

Показатели	Отсутствие остеодеструктивного синдрома (n=55)			Наличие остеодеструктивного синдрома (n=76)			Уровень значимости р
	Медиана	Q ₁	Q ₃	Медиана	Q ₁	Q ₃	
Возраст, лет	61,00	53,0	67,0	62,00	55,50	69,00	0,413
β2-микроглобулин, мг\л	2,90	1,96	4,09	4,07	2,51	7,98	0,006
М-протеин, г\л	3,87	0,00	13,8	12,81	0,00	32,40	0,010
Белок общий, г\л	82,50	73,0	91,0	87,50	76,00	106,0	0,010
IgA, г\л	1,99	0,78	3,87	0,90	0,39	2,33	0,021
IgG, г\л	13,99	9,30	23,68	18,42	7,63	41,7	0,392
IgM, г\л	1,35	0,72	2,36	0,53	0,30	1,28	<0,001
Кальций, ммоль\л	2,42	2,26	2,49	2,42	2,28	2,49	0,376
Фосфор, ммоль\л	1,05	0,97	1,21	1,15	1,01	1,33	0,037
β-CrossLaps, нг\мл	0,42	0,29	0,64	0,30	0,11	0,51	0,010
Остеокальцин, нг\мл	19,50	14,9	24,1	21,04	16,70	32,21	0,052
ВАР, мкг\л	12,90	8,70	16,4	13,85	10,25	19,40	0,336

Таблица 2 – Различия между группами с деструкциями кости и без деструкций по качественным показателям

Показатели	Отсутствие остеодеструктивного синдрома (n=55)	Наличие остеодеструктивного синдрома (n=76)	Уровень значимости р
Пол (мужской)	27,3%	46,1%	0,029
ИГХ CD 138 ⁺ >10%	82,9%	58,2%	0,002
М-протеин >15г\л	21,6%	46,6%	0,006
IgG >18,2 г\л	40,0%	51,4%	0,201
IgA >4,21 г\л	9,1%	14,9%	0,325
IgM >2,4 г\л	23,6%	8,1%	0,014
каппа >3,8 г\л	63,6%	56,6%	0,417
лямбда >2,45 г\л	61,8%	52,6%	0,295
к\λ <0,26 и >1,65	63,6%	73,7%	0,218
к\λ <0,1 и >10	7,3%	38,2%	0,0001
β2-микроглобулин > 3 мг\л	48,1%	61,6%	0,132
ЛДГ, > 280 Ед\л	3,6%	13,2%	0,062
ВАР больше нормы	20,0%	17,1%	0,673
Остеокальцин меньше нормы	25,5%	19,7%	0,437
β CrossLaps больше нормы	16,4%	5,3%	0,036

β-CrossLaps в сыворотке крови – 2,2% случаев (1/46), уровень значимости р=0,015.

Деструкции встречались значимо чаще у пациентов мужского пола, с секрецией IgM, с уровнем М-протеина >15 г\л, соотношением легких цепей иммуноглобулинов к\λ <0,1 и >10.

По результатам анализа количественных показателей были отобраны четыре

показателя: β2-микроглобулин, уровень М-протеина, уровень общего белка сыворотки крови и уровень β-CrossLaps, по результатам анализа качественных признаков – три показателя: ИГХ CD 138⁺ более 10%, соотношение к\λ <0,1 и >10.

Было выдвинуто предположение, что более значимыми маркерами, отражающими разнонаправленные процессы, связан-

ные с деструкцией костной ткани, могут быть соотношения изучаемых показателей резорбции костной ткани и восстановления костной ткани, а не отдельные показатели. Так, для соотношения β -CrossLaps/ВАР уровень значимости различий между изучаемыми группами был равен $p=0,006$, а для соотношения β -CrossLaps/Остеокальцин – $p=0,001$. То есть установлено, что отношения β -CrossLaps/ВАР и β -CrossLaps/Остеокальцин могут рассматриваться в качестве значимых маркеров деструкции костной ткани.

С использованием ROC-анализа были оценены характеристические кривые для анализируемых показателей.

Отношение β -CrossLaps/Остеокальцин обладало лучшими прогностическими признаками (площадь под кривой $AUC=0,676$), чем β -CrossLaps/ВАР (площадь под кривой $AUC=0,640$), что показано на рисунках 1 и 2. В качестве точки отсечения выбрано значение соотношения β -CrossLaps/Остеокальцин равное 0,0175, которое позволяло классифицировать пациентов с деструкциями кости с чувствительностью 0,571 и специфичностью 0,735.

Так как наиболее значимо связанные с деструкциями костной ткани показатели были качественными, то для создания прогностической модели была выбрана категориальная регрессия. В процессе подбора оптимальной модели последовательно включались и исключались отобранные на предыдущем этапе показатели.

В итоге моделью с лучшими показателями качества была модель с использованием трех маркеров – отношение β -CrossLaps/Остеокальцин $> 0,0175$, ИГХ CD 138⁺ более 10% клеток и соотношение легких цепей $k/\lambda < 0,1$ и > 10 : множествен-

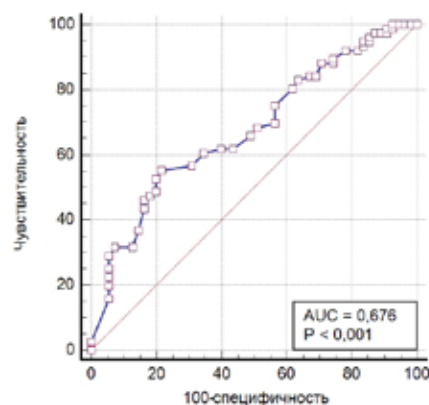


Рисунок 1 – ROC-кривая для отношения β -CrossLaps/Остеокальцин

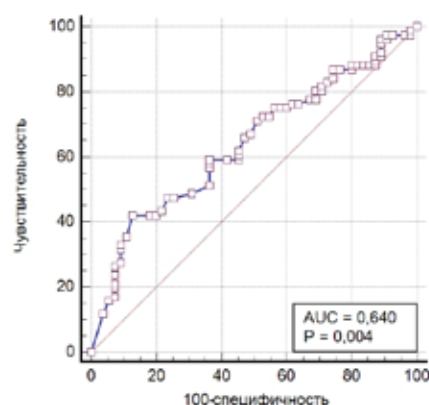


Рисунок 2 – ROC-кривая для отношения β -CrossLaps/ВАР

ный R 0,486, R-квадрат 0,236, уровень значимости $< 0,001$ (таблица 3).

Для построения балльной модели использовались умноженные на 10 и округленные до целого значения показатели важности коэффициентов уравнения категориальной регрессии. Для отношения β -CrossLaps/Остеокальцин баллы начислялись при значениях $\leq 0,0175$, так как коэффициент Бета в уравнении категориальной регрессии имел отрицательное значение (таблица 4).

Таблица 3 – Стандартизованные коэффициенты уравнения категориальной регрессии

	Бета	Среднеквадратичная ошибка	F	Значимость	Важность
ИГХ CD 138 ⁺ $> 10\%$	0,145	0,085	2,9	0,059	0,17
β -CrossLaps/Остеокальцин $> 0,0175$	-0,292	0,078	13,9	$< 0,001$	0,41
Соотношение легких цепей $k/\lambda < 0,1$ или > 10	0,280	0,069	16,2	$< 0,001$	0,41

Таблица 4 – Балльная оценка показателей

Показатели	Отсутствие показателя	Наличие показателя
ИГХ CD 138+ >10%	0	4
β -CrossLaps/Остеокальцин $\leq 0,0175$	0	4
Отношение легких цепей к/λ <0,1 или >10	0	2

Таким образом, итоговое прогнозирование появления деструкций кости у пациентов МГНЗ и ММ осуществляется с начислением баллов, как указано в таблице 5.

Полученные значения баллов суммировали.

Были оценены прогностические характеристики для итоговой суммы баллов и выбрана точка отсечения с использованием ROC-анализа (рисунок 3).

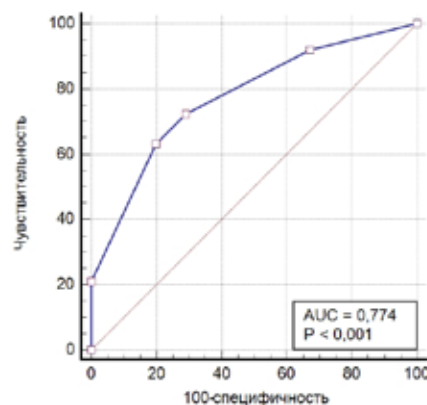
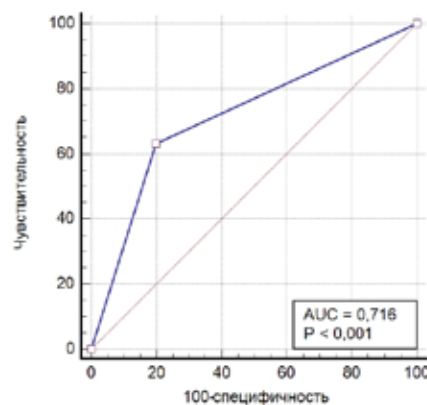
Была выбрана точка отсечения, равная 4 баллам. То есть при рассчитанной сумме баллов более 4 прогнозируют высокий риск появления очагов деструкции кости (рисунок 4).

По результатам ROC-анализа определены характеристики метода: площадь под кривой ROC (AUC) 0,716 (95% ДИ [0,630-0,791]), чувствительность 63,16 (95% ДИ [51,3-73,9]), специфичность 80,00 (95% ДИ [67,0-89,6]), уровень значимости $p < 0,001$. Отношение шансов ОШ 6,86 (95% ДИ [3,05-15,39]).

Таким образом, получена достаточно качественная модель, позволяющая прогнозировать деструкции костной ткани у пациентов МГНЗ и ММ.

Заключение

Несмотря на применение новых терапевтических агентов, ММ остается неизлечимым заболеванием. Появление такого осложнения ММ, как поражение костей скелета, развившееся в результате повышенной резорбции костной ткани и снижения восстановительных процессов, является одной из проблем, приводящей к нарушению качества жизни, а в некоторых случаях и к летальному исходу. Благодаря использованию новых рентгенологических методов диагностики, исследования микроокружения костного мозга, анализа маркеров метаболизма

**Рисунок 3** – ROC-кривая для значений суммы баллов**Рисунок 4** – ROC-кривая для выбранного значения суммы баллов

костной ткани появилась возможность выявления прогрессии заболевания уже на стадии МГНЗ. Определение соотношения маркеров остеокальцин и β -CrossLaps, совместно с другими показателями (ИГХ CD 138+ >10%, соотношение легких цепей к/λ <0,1 и >10) позволяет выделить группу пациентов с повышенным риском развития остеодеструктивного синдрома.

Для понимания этиологии остеодеструктивных поражений и выявления новых маркеров для прогнозирования по-

ражения костей у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями необходимы дальнейшие исследования.

Библиографический список:

1. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2014. – Vol. 15, No 12. – P. e538-e548.
2. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients / B. M. Weiss [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, No 22. – P. 5418-5422.

3. Silbermann, R. Current Controversies in the Management of Myeloma Bone Disease / R. Silbermann, G.D. Roodman // *J. Cell. Physiol.* – 2016. – Vol. 231, No 11. – P. 2374-2379.

4. The prognostic significance of [18F]FDG PET/CT in multiple myeloma according to novel interpretation criteria (IMPeTUs) / C. Sachpekidis [et al.] // *EJNMMI Res.* – 2021. – Vol. 11, No 1. – P. 100.

5. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma / J. Hillengass [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, No 9. – P. 1606-1610.

**Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva,
S.P. Mihno, A.V. Domantsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich**

**THE ROLE OF HISTOCHEMICAL AND BIOCHEMICAL
MARKERS IN PREDICTING OSTEODESTRUCTIVE SYNDROME
IN PATIENTS WITH PLASMA CELL DYSCRASIAS**

Osteodestructive syndrome is one of the prominent signs of multiple myeloma. Damage to the bones of the skeleton, often accompanied by severe pain due to pathological fractures and/or compression of the nerve roots or spinal cord, is one of the causes of impaired quality of life and reduced overall survival in this group of patients. The appearance of foci occurs as a result of increased activity of osteoclasts and reduced function of osteoblasts. However, the effect of various markers and cytokines on the processes of osteolysis in multiple myeloma, and especially in the early stages of development, has not yet been sufficiently studied. Therefore, it is currently relevant to study markers of bone tissue damage and risk factors that can predict future severe bone damage.

To determine potential markers of prognosis the development of osteodestructive lesions the importance of laboratory indicators and immunohistochemical (IHH) markers in groups of patients with bone lesions and without bone lesions at the time of the diagnosis of plasma cell diseases were compared.

According to the results of the study, it was found that the ratio of β -CrossLaps/osteocalcin combined with other indicators (IHC CD 138+ >10%, the ratio of light chains k/λ <0.1 and >10) makes it possible to identify a group of patients with an increased risk of developing osteodestructive syndrome for more frequent monitoring and can be used to diagnose osteodestructive syndrome at the stage of MGUS.

Key words: monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, histochemical markers, biochemical markers of bone metabolism

Поступила 16.03.22