

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(29)

2023 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 30.04.23
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 15,5. Уч.-изд. л. 9,7.
Зак. 165.

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., профессор)

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. Веякин (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., профессор), 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.Л. 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 (д.м.н., профессор, 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», 2023

№ 1(29)

2023

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**Reviews and problem articles**

Д.А. Евсеенко, З.А. Дундаров, Ю.И. Галицкая

Патофизиологические аспекты свободнорадикальных механизмов формирования кожных рубцов

6

D. Evseenko, Z. Dundarov, Y. Galitskaya

Pathophysiological aspects of free radical mechanisms of formation of skin scars

Н.Д. Пузан, И.А. Чешик

Молекулярные механизмы действия ионизирующего излучения. Влияние облучения на белок (обзор литературы)

14

N.D. Puzan, I.A. Cheshik

Molecular mechanisms of effects of ionizing radiation action. Irradiation effect on protein (literary review)

Медико-биологические проблемы**Medical-biological problems**

Али Адиб Хуссейн Али, О.Е. Кузнецов
Элементный состав тканей в норме и при ожирении у крыс линии Wistar

27

A.A.H. Ali, O.E. Kuznetsov

Elemental composition of tissues in normal and obese Wistar rats

Е.К. Нилова, К.Н. Буздалькин

Методы экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории в чрезвычайных ситуациях

35

E.K. Nilova, K.N. Buzdalkin

Methods for express assessment of the radiation situation using a mobile laboratory in emergency situations

О.В. Шаховская, М.Н. Стародубцева, Е.А. Медведева

Характеристика радиочувствительности организмов с помощью параметров редокс-свойств плазмы крови

43

O.V. Shakhovskaya, M.N. Starodubtseva, A.A. Miadzvedzeva

Characteristics of radiosensitivity of organisms using parameters of redox properties of blood plasma

Клиническая медицина**Clinical medicine**

А.Ю. Захарко, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко

Факторы риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе

49

A.Yu. Zaharko, T.V. Statkevich, A.S. Podgor-naya, O.V. Murashko

Risk factors for arterial hypertension in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history

Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, И.В. Вейлкин, Ж.Н. Пугачева, Д.А. Близин, Н.Н. Климович
Анализ эпидемиологических показателей множественной миеломы и клинических факторов, влияющих на течение заболевания

55

Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, I.V. Veyalkin, J.N. Pugacheva, D.A. Blizin, N.N. Klimkovich

Analysis of the epidemiological characteristics of multiple myeloma and clinical factors affecting the course of the disease

- А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко, С.Н. Коржева, Л.Ф. Ларенко, Я.Л. Навменова**
Изменения биомеханики контрактильности миокарда левого желудочка: результаты проспективного динамического наблюдения 62
- А.V. Korotaev, A.M. Pristrom, E.P. Naumenko, S.N. Korzheva, L.F. Larenko, Ya.L. Navmenova**
Changes in the biomechanics of contractility of the myocardium of the left ventricle: results of prospective follow-up
- Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.В. Веялкин, И.А. Искров, А.Е. Силин, Т.А. Рачкова, Н.Ф. Василевская, М.А. Бобырев, Ж.Н. Меренкова, Л.Л. Наваро, А.С. Урюпин, А.Л. Усс**
Региональные особенности первичной заболеваемости хроническими Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями в Беларуси 67
- D. Novik, V. Martinkov, I. Veyalkin, I. Iskrov, A. Silin, T. Rachkova, N. Vasilevskaya, M. Bobyrev, Zh. Merenkova, L. Navaro, A. Uryupin, A. Uss**
Regional features of the incidence of chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasms in Belarus
- О.Л. Никифорова, Н.В. Галиновская, Е.В. Воропаев**
Оценка качества жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах 75
- O.L. Nikiforova, N.V. Galinovskaya, E.V. Voropaev**
Assessment of the quality of life of patients who have had COVID-19 infection, in mild and moderate forms
- А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, К.В. Бронская**
Миомэктомия: хирургическая тактика, репродуктивные исходы 82
- A.S. Podgornaya, A.Yu. Zaharko, O.V. Murashko, K.V. Bronskaya**
Myomectomy: surgical tactics, reproductive outcomes
- Ю.И. Ярец**
Показатели иммунного статуса у пациентов с хроническими ранами в зависимости от стадии инфекционного процесса и структуры микробиоты раны 89
- Y.I. Yarets**
Indicators of the immune status in patients with chronic wounds depending on the stage of the infectious process and the structure of the wound microbiota
- N.V. Kholupko, E.N. Vaschenko, Ya.L. Navmenova, M. Wisham, A.E. Filyustin, A.V. Korotaev, E.N. Kholupko, V.A. Zhuravlev, M.G. Rusalenko**
A clinical case of ectopic АСТН syndrome: diagnostic difficulties 99
- Н.В. Холупко, Е.Н. Ващенко, Я.Л. Навменова, М. Вишам, А.Е. Филюстин, А.В. Коротаев, Е.Н. Холупко, В.А. Журавлев, М.Г. Русаленко**
АКТГ-синдром: трудности диагностики

Обмен опытом**Experience exchange**

- Е.В. Дорофей**
Отношение подростков, проживающих в зоне наблюдения Белорусской АЭС, к радиационной безопасности 105
- E.V. Dorofei**
Attitude of teenagers living in the supervision zone of the Belarusian NPP to radiation safety

Н.Г. Кадочкина, Е.В. Родина, А.П. Саливончик, Д.И. Гавриленко

Клинический случай: кардиальный синкопе у пожилой пациентки

110

N.G. Kadochkina, E.V. Rodzina, A.P. Salivontchik, D.I. Haurylenka

Cardiac syncope in an elderly patient: a clinical case from practice

В.С. Смирнов, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко, О.И. Дудузова, А.В. Жарикова

Энцефалит Расмуссена (обзор и клинический случай)

116

V.S. Smirnov, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko, O.I. Duduzova, A.V. Zharikova

Rasmussen's encephalitis (review and clinical case)

УДК 616-006.448-036.22:616.15-07(476.2)
DOI: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-55-61

Ж.М. Козич¹, В.Н. Мартинков¹,
И.В. Веялкин¹, Ж.Н. Пугачева¹,
Д.А. Близин¹, Н.Н. Климович²

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь
²УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

Множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространенным злокачественным новообразованием системы кроветворения. За последнее десятилетие значительно улучшилась выживаемость пациентов на фоне применения новых терапевтических стратегий. Отсутствие факторов риска на момент постановки диагноза не всегда определяет благоприятное течение заболевания. Поэтому актуальным является поиск дополнительных прогностических факторов. В статье представлены результаты анализа эпидемиологических данных и клинико-гематологических характеристик ММ, связанных с беспрогрессивной выживаемостью. Установлено, что значимое превышение уровней IL2, IL6, TNF и количество клональных CD138+ (>20%) на момент постановки диагноза были связаны с увеличением частоты прогрессии заболевания за период исследования. Подтверждена взаимосвязь повреждения почек, анемического синдрома, повышенного уровня СРБ, множественных поражений костей скелета, присутствия генетических изменений на момент постановки диагноза со снижением беспрогрессивной выживаемости пациентов с ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, заболеваемость, прогностические факторы

Введение

Клинически наиболее значимым заболеванием плазматических клеток является множественная миелома (ММ). Это гетерогенное заболевание с различными исходами и показателями выживаемости от нескольких месяцев до десяти и более лет. На долю ММ приходится 10% от всех злокачественных гематологических новообразований [1]. В основе развития ММ лежат различные генетические аномалии, сложные взаимодействия микроокружения костного мозга посредством цитокинов и хемокинов [2]. Диагноз симптоматической ММ основан на выявлении более 10% клональных плазматических клеток и присутствии одного из CRAB-критериев (гиперкальциемия, поражение почек, анемия, деструкции костной ткани) [3].

В последние годы общая выживаемость пациентов ММ значительно увеличилась.

Но, несмотря на достижения последних лет в лечении с использованием таргетной и CART-терапии, ММ в большинстве случаев остается неизлечимым заболеванием. Наличие факторов, связанных с пациентом, таких как возраст, молекулярно-генетические изменения, выявление очагов экстрамедуллярного поражения, стадия, ответ на проводимую терапию, часто определяют прогноз заболевания [4]. В настоящее время существует множество прогностических систем, одной из которых является модель риска ISS, включающая уровни альбумина и β 2-микроглобулина. Модель риска R-ISS была улучшена за счет включения двух хорошо известных прогностических биомаркеров, связанных с более высокой пролиферативной активностью: цитогенетических аномалий (t(4;14), t(14;16) и del(17/17p)) и уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке [5].

Отсутствие неблагоприятных факторов на момент постановки диагноза не всегда определяет положительный прогноз. Рецидив заболевания может развиваться на фоне проведения стандартной химиотерапии уже спустя 6-12 месяцев. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных прогностических факторов на первичном этапе диагностики. Комплексное исследование прогностических факторов при ММ имеет важное клиническое значение, поскольку может помочь врачам оценить состояние пациента, а применение новых стратегий в диагностике и лечении помогут улучшить качество жизни пациентов ММ. Кроме того, важной задачей является проведение эпидемиологических исследований с возможностью использования результатов для определения потенциальных факторов риска и планирования бюджетных затрат на оказание медицинской помощи пациентам.

Цель: изучить эпидемиологические характеристики и клинические прогностические факторы при ММ, связанные с течением заболевания, у пациентов Гомельского региона.

Материал и методы исследования

Для анализа первичной заболеваемости ММ (С90.0) по Гомельскому региону в работе использованы данные Белорусского республиканского канцер-регистра за период с 2011 г по 2020 г. Эпидемиологический анализ впервые выявленных случаев заболевания ММ проводился путем определения грубых интенсивных (CR), повозрастных (AsR) и стандартизованных по возрасту (ASR) показателей, а также среднегодовых темпов прироста показателей (AAPC). Стандартизация по возрасту проводилась прямым методом с использованием World Standard (Segi, 1960). Оценка показателей проводилась с использованием величины 95% доверительного интервала (95%ДИ).

В группу исследования включены 139 пациентов с впервые выявленной

симптоматической ММ из Гомельского региона Беларуси за период с февраля 2018г. по июнь 2022г. Медиана возраста пациентов составила 64,0 года (58,0 и 70,0). Диагноз ММ установлен согласно критериям, разработанным Международной рабочей группой по миеломе [6]. Из исследования исключены пациенты с тяжелой соматической патологией, которым не представлялась возможность на момент постановки диагноза выполнить диагностическое исследование (биопсию крыла подвздошной кости).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию согласно протоколу лечения ММ бортезомиб-содержащими препаратами. Пациентам старше 65 лет (n=67) проводились курсы химиотерапии (ХТ) по схемам VCD, VD или VMP, в зависимости от соматического состояния [7].

Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам проведены клинико-лабораторные исследования, выполнена аспирационная биопсия и биопсия крыла подвздошной кости с иммунофенотипическим (ИФТ) исследованием костного мозга. Из лучевых методов диагностики использовали низкодозовую компьютерную томографию (КТ) всего тела и диффузионно-взвешенную магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела.

Прогрессирование заболевания у пациентов устанавливалось при выявлении биохимического рецидива, новых очагов деструкций, плазмцитом и/или инфильтрации костного мозга опухолевыми ПК [8].

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. В качестве уровня статистической значимости выбрано значение $p=0,05$.

Результаты исследования

За период с 2011 по 2020 годы в г. Гомель и Гомельской области Республики Беларусь зарегистрированы 500 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями – 232 мужчины (46,4%) и 268 женщин (53,6%). В структуре заболеваемости ПН первое место занимала ММ – 454 случая, из них 207 мужчин (45,6%) и 247 женщин (54,4%). Грубый интенсивный показатель первичной заболеваемости ММ за рассматриваемый период составил 3,2 (2,9-3,5) на 100 000 населения.

На рисунке 1 приведена динамика грубых показателей заболеваемости ММ в Гомельской области за период с 2011 по 2020 гг.

Количество ежегодно регистрируемых первичных пациентов с ММ за указанный период находилось в пределах 33-58, что соответствовало заболеваемости от 2,39 (1,64-3,36) до 4,05 (3,07-5,23) на 100 000 населения.

Заболеваемость женского населения за период 2011-2020 гг. составила 3,26 (2,86-3,69) и была выше, чем мужского – 3,14 (2,73-3,60) на 100 000 населения (различия статистически не значимы). На рисунке 1 заметен подъем заболеваемости среди женщин в 2016 г. до 4,74 (3,32-6,57), тогда как максимальная заболеваемость мужчин зарегистрирована в 2011 г. – 4,21 (2,8-6,09) на 100 000 населения.

За рассматриваемый период статистически значимого роста или снижения за-

болеваемости ММ (мужчины, женщины и оба пола) на территории Гомельской области не выявлено. Среднегодовой темп прироста ААРС составил -1,8% (-6,24-2,63%).

На рисунке 2 приведена динамика стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости ММ (ASR) в Гомельской области с 2011 по 2020 гг., она приблизительно совпадает с динамикой грубых показателей.

При анализе по возрастных показателей заболеваемости ММ за изучаемый период установлено, что заболеваемость женского населения постепенно нарастала с возрастом и достигла максимальных значений в возрастных группах 65-69, 70-74 и 75-79 лет, где она составила соответственно 13,6 (10,12-17,87), 12,8 (9,07-17,44) и 11,8 (8,23-16,27) на 100 000 населения в год.

Заболеваемость мужского населения также увеличивалась с возрастом, но максимальные значения отмечались в возрастных группах 70-74 года, 75-79 лет и 80-84 года, где показатель заболеваемости составил соответственно 15,8 (10,22-23,32), 14,2 (8,42-22,45) и 16,4 (8,72-28) на 100 000 населения в год.

Для обоих полов заболеваемость достигала наибольших значений в возрастных группах 65-69 лет, 70-74 года и 75-79 лет, где она составила соответственно 13,4 (10,71-16,67), 13,8 (10,62-17,61) и 12,5 (9,37-16,27) на 100 000 населения в год с последующим снижением в более старших возрастных группах (рисунок 3).

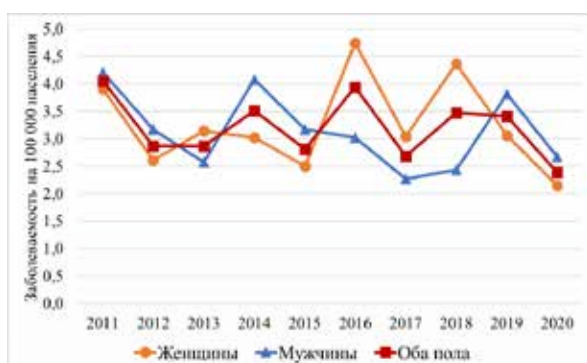


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости ММ в Гомельской области за 2011-2020 гг. (грубые интенсивные показатели)

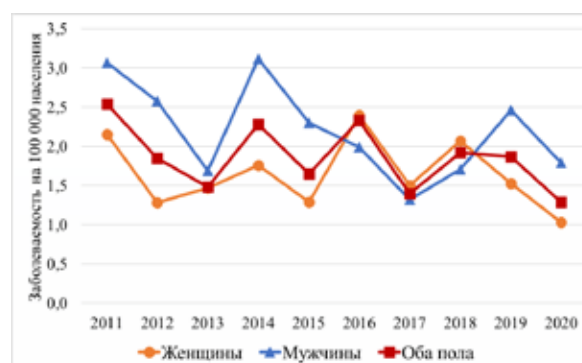


Рисунок 2 – Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (ASR) ММ в Гомельской области за 2011-2020 гг.

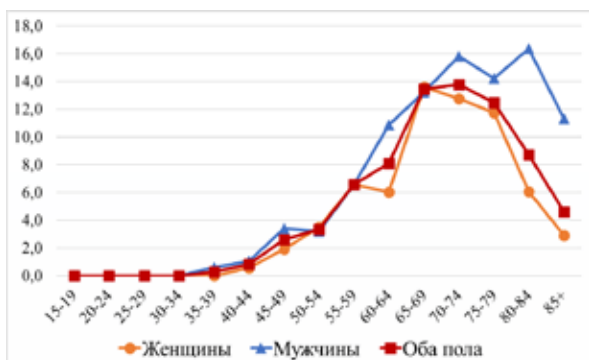


Рисунок 3 – Повозрастные показатели заболеваемости ММ в Гомельской области за 2011-2020 гг. (на 100 000 населения)

В таблице 1 представлены клинико-лабораторные характеристики пациентов ММ Гомельского региона с учетом иммунохимического варианта ММ, наличия CRAB-критериев, стадии по Durie-Salmon на момент диагностики.

На момент постановки диагноза пациенты чаще имели вторую стадию заболевания по Durie-Salmon. В нашей работе взаи-

Таблица 1 – Клинико-лабораторные характеристики пациентов Гомельского региона с ММ

Характеристики	ММ (n=139)
Пол *	
мужчины	68 / 48,9%
женщины	71 / 51,1%
Имунохимический тип:	
IgG	76 / 54,7%
IgA	24 / 17,3%
IgM	2 / 1,4%
Легкие цепи иммуноглобулинов (κ,λ)	27 / 19,4%
Несекретирующий	7 / 5,0%
Сочетание двух иммуноглобулинов	3 / 2,2%
Уровень кальция >2,75 ммоль/л	15 / 10,8%
Уровень креатинина > 170 ммоль/л	23 / 16,5%
Уровень гемоглобина <100 г/л	43 / 30,9%
Наличие поражения костной ткани	122 / 87,8%
Уровень ЛДГ, Ед/л > 280 Ед/л	13 / 9,4%
М-градиент ≥15 г/л	67 / 48,2%
β2-микроглобулин > 3 мг\л	96 / 69,6%
Стадия ММ по Durie-Salmon:	
I	3 / 2,2%
II	108 / 77,7%
III	28 / 20,1%

мосьвязь стадии заболевания с выживаемостью без прогрессии была статистически не значимой (p=0,09).

Прогрессия заболевания за период исследования с февраля 2018 г. по январь 2023 г. верифицирована у 56 (40,3%) пациентов из общей группы. Медиана времени под наблюдением составила 41 месяц (95%ДИ [34,7-47,3]), медиана времени до прогрессии – 16,0 месяцев (95%ДИ [12,8-19,1]).

В группе исследования преобладали пациенты с секрецией иммуноглобулина G (IgG) (54,7%) и легких цепей иммуноглобулинов (19,4%), М-градиент ≥15 г/л выявлен в 57,3% случаев. По данным литературы ММ с секрецией IgA имеет худший прогноз, чем с секрецией IgG, так как чаще всего сочетается с t(4;14) [9]. В нашем исследовании мы не получили таких данных. Из 56 пациентов, спрогрессировавших в течение периода наблюдения, только 9 пациентов (16%) имели секрецию IgA. Возможно, это связано с относительно небольшим количеством таких пациентов в нашем исследовании.

Важное место в диагностике плазмоклеточных новообразований отводят методу иммунофенотипического исследования костного мозга. При проведении данного исследования выявлено, что у пациентов с уровнем CD138+ более 20% на момент постановки диагноза прогрессия заболевания за период наблюдения определена в 50% случаев, что в 1,52 раз чаще, чем в группе пациентов с CD138+ менее 20% (32,9% случаев), p=0,042, ОШ 2,04 (95%ДИ [1,02-4,06]).

Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование проведено у 54 пациентов с ММ. Изменения были обнаружены у 19 (35,2%) пациентов (таблица 2). Различия в беспрогрессивной выживаемости у пациентов с наличием хромосомных аберраций – 30,0 месяцев (95%ДИ [35,4-46,6]) в сравнении с пациентами без таковых – 41,0 месяцев (95%ДИ [4,3-55,7]) в нашем исследовании было не значимым (p= 0,319).

В нашем исследовании мутации (BRAF, KRAS, NRAS) выявлены у 4 (7,4%) пациентов, при этом беспрогрессивная выжи-

Таблица 2 – Хромосомные aberrации, выявленные у пациентов ММ

Хромосомные aberrации	ММ
t (4;14)	4 / 7,4%
Трисомия 16	3 / 5,6%
Трисомия 14	1 / 1,85
Делеция 13q	7 / 12,9%
Полипloidия	1 / 1,85%
t (14;16)	2 / 3,7%
Делеция 17	1 / 1,85%
Множественные нарушения	0

ваемость у этих пациентов была значимо ниже в сравнении с пациентами без мутаций ($p=0,03$). По литературным данным мутации RAS связаны с плохим прогнозом, агрессивным течением, низкими показателями выживаемости, а также доказано их участие в прогрессировании моноклональной гаммапатии неопределенного значения во ММ [10].

При анализе уровней цитокинов в группе исследования выявлено значимое превышение нормальных значений IL2, IL6, IL8, TNF. У пациентов с прогрессией заболевания, развившейся за период исследования, при первичной диагностике выявлено значимое превышение уровней IL2, IL6, TNF в сыворотке крови в сравнении с пациентами без прогрессии (таблица 3). Это согласуется со сведениями о том, что при ММ цитокины способствуют росту, прогрессированию и распространению опухоли, а также доказано их участие в образовании деструкции костной ткани [11].

По данным рентгенологического исследования костей скелета остеодеструкции выявлены в 87,8% случаев и были представлены вариантами от единичных очагов до множественных, с наличием очагов экстрамедуллярного поражения. Наличие очагов экстрамедуллярного поражения у пациентов в нашем исследова-

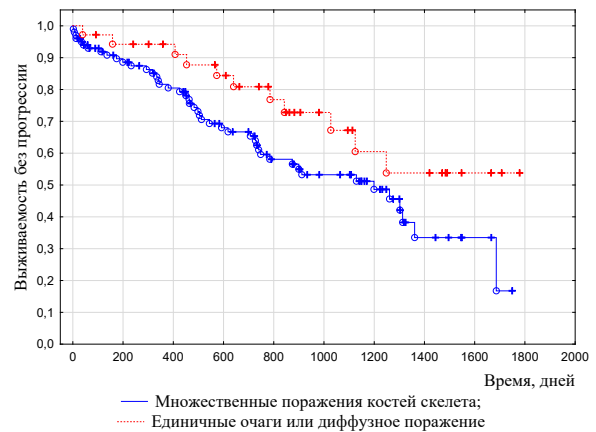


Рисунок 4 – Показатели беспрогрессивной выживаемости пациентов ММ в зависимости от поражения костей скелета

нии не влияло на беспрогрессивную выживаемость ($p=0,61$). Однако обнаружение множественных поражений костей скелета было связано с худшим прогнозом в отношении беспрогрессивной выживаемости ($p=0,048$, Log-Rank Test, рисунок 4), что согласуется с данными литературы о взаимосвязи количества очагов деструкции костной ткани с прогнозом [12].

Пациенты с поражением почек в нашем исследовании прогрессировали в 1,59 раз чаще, чем пациенты без нарушения почечной функции. Прогрессия в данной группе определена в 50% случаев, тогда как в группе без поражения почек – в 31,5% случаев, $p=0,026$, ОШ 2,17 (95%ДИ [1,09-4,34]).

Анемический синдром является наиболее частым осложнением ММ, часто выявляется при постановке диагноза и развивается при прогрессировании [13]. В нашем исследовании у пациентов с гемоглобином менее 100 г/л на момент постановки диагноза было выявлено снижение беспрогрессивной выживаемости ($p=0,05$, рисунок 5), что согласуется с данными литературы [13].

Таблица 3 – Уровни интерлейкинов в сыворотке крови в зависимости от прогрессии ММ

Цитокины	ММ без прогрессии			ММ с прогрессией			Уровень значимости, p (Манн-Уитни)
	Медиана	25%	75%	Медиана	25%	75%	
IL2, пг/мл	2,70	1,81	4,18	3,84	2,90	28,50	0,001
IL6, пг/мл	4,03	2,21	9,97	6,01	3,21	10,67	0,059
TNF, пг/мл	4,77	3,56	7,48	6,81	4,75	25,50	0,001

Появление инфекционных процессов на фоне иммунодефицита при ММ может усугублять состояние пациентов, приводя к невозможности проведения адекватной ХТ и, как следствие, к развитию резистентности или прогрессированию заболевания. В нашей работе прогрессия заболевания выявлена в 54,2% случаев у пациентов с изначально высокими показателями СРБ, что в 1,64 раз чаще, чем у пациентов из группы, у которой на момент постановки диагноза не выявлено превышения СРБ – в 33% случаев, уровень значимости для критерия Хи-квадрат $p=0,016$, ОШ 2,40 (95%ДИ [1,17-4,94]).

Высокодозная ХТ с последующей ауто-трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является «золотым стандартом» лечения пациентов ММ. Ее применение в лечении связано с увеличением как выживаемости, так и качества жизни пациентов ММ [14].

Из 72 пациентов в возрасте до 65 лет 28 пациентам проведена высокодозная ХТ с последующей аутоТГСК. В группе пациентов, у которых применялась аутоТГСК, за период исследования прогрессия заболевания развилась в 25% случаев, что в 1,85 раз реже, чем у пациентов без применения аутоТГСК – в 46,2% случаев, уровень значимости для критерия Хи-квадрат $p=0,043$, ОШ 0,39 (95%ДИ [0,15-0,99]). Также определена значимо лучшая беспрогрессивная выживаемость в группе пациентов, у которых применялась аутоТГСК ($p<0,001$, рисунок 6).

Заключение

Несмотря на достижения последних лет в лечении ММ, продолжительность жизни пациентов с этой патологией составляет от нескольких месяцев до десяти и более лет. Она зависит от гетерогенности опухоли и индивидуальных особенностей самого человека, в том числе коморбидного фона и способности переносить ХТ. В настоящее время известные независимые прогностические факторы распределены в прогностические системы. К группе высокого риска относят пациентов с ранним

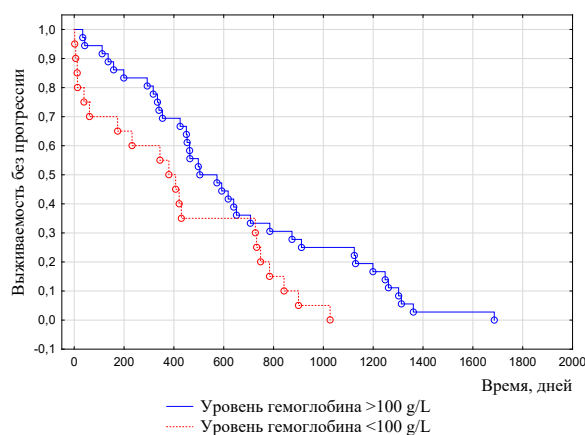


Рисунок 5 – Показатели беспрогрессивной выживаемости пациентов ММ в зависимости от уровня гемоглобина

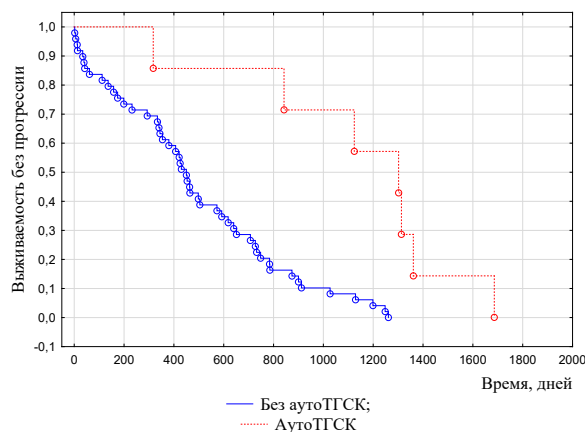


Рисунок 6 – Показатели беспрогрессивной выживаемости в зависимости от применения в лечении ММ аутоТГСК

рецидивом или первично рефрактерным заболеванием, для них характерна более короткая выживаемость.

В данной статье мы рассмотрели факторы, влияющие на беспрогрессивную выживаемость пациентов с симптоматической ММ. Установлено, что значимое превышение уровней IL2, IL6, TNF и количество клональных CD138+ (>20%) на момент постановки диагноза были связаны с увеличением частоты прогрессии заболевания за период исследования. Подтверждена взаимосвязь повреждения почек, анемического синдрома, повышенного уровня СРБ, множественных поражений костей скелета, присутствия генетических изменений на момент постановки диагноза со снижением беспрогрессивной выживаемости пациен-

тов с ММ. Уточнение риска прогрессии на этапе диагностики имеет важное значение для определения индивидуализированной терапевтической тактики с доступными в настоящее время методами лечения.

Библиографический список

1. Palumbo, A. Multiple myeloma / A. Palumbo, K. Anderson // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364, №11. – P. 1046-1060.
2. Impact of cytogenetic classification on outcomes following early high-dose therapy in multiple myeloma / G.P. Kaufman [и др.] // *Leukemia.* – 2016. – Т. 30, №3. – С. 633-639.
3. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management / S.V. Rajkumar // *Am. J. Hematol.* – 2022. – Vol. 97, №8. – P. 1086-1107.
4. Corre, J. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? / J. Corre, N.C. Munshi, H. Avet-Loiseau // *Blood.* – 2021. – Vol. 137, №1. – P. 16-19.
5. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project / M. D'Agostino [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 29. – P. 3406-3418.
6. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2014. – Vol. 15, №12. – P. e538–e548.
7. Метод комплексного лечения пациентов с множественной миеломой на основе применения

высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток на различных этапах консолидации: инструкция по применению: утв. МЗ РБ 28.12.2018 г. / А.Л. Усс [и др.]. – Минск: ГУ«Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», 2018. – 12 с.

8. Podar, K. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in 2020/2021 and Beyond / K. Podar, X. Leleu // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, №20. – P. 5154.
9. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. / P. Moreau [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, №5. – P. 1579-1583.
10. 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.
11. Cytokine-Mediated Dysregulation of Signaling Pathways in the Pathogenesis of Multiple Myeloma / S. Akhtar [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, №14. – P. 5002.
12. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management / A. Hameed [et al.] // *Cancer Growth Metastasis.* – 2014. – Vol. 7. – P. 33-42.
13. Ludwig, H. Anemia in multiple myeloma / H. Ludwig, G. Pohl, A. Osterborg // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 2, №4. – P. 233-241.
14. Эффективность и безопасность аутологичной трансплантации некритиконосервированных гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой / С.В. Волошин [и др.] // *Онкогематология.* – 2022. – Т. 17, №2. – С. 82-94.

Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, I.V. Veyalkin, J.N. Pugacheva, D.A. Blizin, N.N. Klimkovich

ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE MYELOMA AND CLINICAL FACTORS AFFECTING THE COURSE OF THE DISEASE

Multiple myeloma (MM) is the second most common malignant neoplasm of the hematopoietic system. Survival rate has improved significantly in patients over the past decade with the use of new therapeutic strategies. The absence of adverse factors at the time of diagnosis does not always determine a positive course of the disease. Therefore, the search for prognostic factors is relevant. The article presents data based on the epidemiological characteristics and clinical factors of MM that affected the progression-free survival. We have shown that a significant excess of the levels of IL2, IL6, TNF, the level of clonal CD138+ >20% at the time of diagnosis is associated with an increase in the frequency of disease progression.

A decrease in progression-free survival was detected at kidney damage, anemic syndrome, infectious complications, multiple skeletal bone lesions, genetic changes at the time of diagnosis and did not depend on the type of immunoglobulin secretion.

Key words: *multiple myeloma, incidence, prognostic factors*

Поступила 01.03.23