

ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КРОВИ ОТ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

© А.В. Халиулин, О.А. Гусякова, А.И. Габрильчак, К.Р. Калимулина

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Актуальность. В настоящее время существует целая масса различных подходов, методов и средств, позволяющих диагностировать, оценить степень тяжести, проанализировать степень поражения паренхимы костного мозга при множественной миеломе, однако, основополагающим исследованием является цитологическое исследование пунктата костного мозга.

Цель. Проанализировать цитологическую картину костного мозга при множественной миеломе в дебюте заболевания, охарактеризовать морфологические особенности миеломных клеток, встречающихся при микроскопическом исследовании пунктата костного мозга, а также выявить взаимосвязь показателей метаболизма и клеточного состава крови от характеристик клеток плазмочитарного ростка.

Материалы и методы. Было проведено исследование 104 образцов костного мозга, полученных от пациентов с плазмочитомой костного мозга. Согласно критериям включения и исключения, из этой группы пациентов была выбрана основная группа, в которую вошел 21 пациент с впервые выявленной множественной миеломой. Проведено цитологическое исследование костного мозга с оценкой морфологических характеристик клеток плазмочитарного ростка, исследование некоторых показателей метаболизма и клеточного состава крови. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических методов описательной статистики, а также показателя корреляционной взаимосвязи r -Пирсона.

Результаты. В ходе исследования были получены следующие результаты: с нарастанием количества миеломных клеток в костном мозге растёт и цитологическая полиморфность миеломных клеток, что косвенно может свидетельствовать о степени тяжести поражения костного мозга. При анализе показателей клеточного состава крови пациентов с миеломной болезнью, показано, что развитие плазмочитомы костного мозга негативно сказывается на эритропозе, следствием чего является развитие нормохромной анемии. Среди показателей обмена изменениям подвергаются азотистый обмен, а также выявлены нарушения в минеральном обмене, заключающиеся в развитии железодефицитных состояний в данной группе пациентов, что согласуется с данным многочисленных исследований. При корреляционном анализе между показателями миелограммы и характеристиками периферической крови значимых корреляционных взаимосвязей не обнаружено.

Выводы. Следует отметить, что, исходя из полученных данных необходимо продолжать поиск аналитически надежных, информативных, экономически приемлемых методов диагностики миеломной болезни.

Ключевые слова: множественная миелома; костный мозг; миелограмма; цитология; лейкоз.

DEPENDENCE OF PARAMETERS OF METABOLISM AND CELL COMPOSITION OF BLOOD ON CYTOLOGICAL PICTURE OF BONE MARROW IN MULTIPLE MYELOMA

A.V. Khaliulin, O.A. Gusyakova, A.I. Gabrilchak, K.R. Kalimulina

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Background. Currently, there exist a lot of different approaches, methods and tools to diagnose, assess the severity, analyze the degree of damage to the bone marrow parenchyma in multiple myeloma, however, the basic method is a cytological examination of the bone marrow punctate.

Aim. The aim of the present research was to analyze the cytological structure of the bone marrow in multiple myeloma in the onset of the disease, to characterize the morphological features of the myeloma cells observed in microscopic examination of the bone marrow punctate, and also to identify the relationship between parameters of metabolism and cell composition of blood and the characteristics of cells of the plasmocytic lineage.

Materials and Methods. 104 Bone marrow samples obtained from patients with bone marrow plasmocytoma were examined. On the basis of inclusion and exclusion criteria, from this group of patients the main group was selected, which included 21 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Cytological examination of the bone marrow with evaluation of the morphological characteristics of cells of the plasmocytic lineage was carried out, some parameters of metabolism and cell composition of blood were studied. Statistical data processing was carried out using parametric methods of descriptive statistics and Pearson's correlation coefficient.

Results. In the course of the research, the following results were obtained: with an increasing number of myeloma cells in the bone marrow, the cytological polymorphism of myeloma cells also increases, which may indirectly indicate the severity of bone marrow damage. Analysis of the cell composition of the blood of patients with multiple myeloma showed that the development of bone marrow plasmocytoma negatively influences erythropoiesis, with the result of development of normochromic anemia. As to parameters of metabolism, changes in nitrogen metabolism and disorders in mineral metabolism were found that consisted in the development of iron deficiency conditions in this group of patients, which agrees with the data of numerous research works. In the correlation analysis, no significant correlation relationships were found between parameters of the myelogram and the characteristics of the peripheral blood.

Conclusion. It should be noted that, based on the data obtained, it is necessary to continue the search for analytically reliable, informative, economically acceptable methods for diagnosing multiple myeloma.

Keywords: *multiple myeloma; bone marrow; myelogram; cytology; leukemia.*

Лимфопролиферативные заболевания – группа болезней, характеризующихся способностью клеток лимфопоэза к опухолевой трансформации, а также клональным и аномальным ростом, что определяет многообразие лимфопролиферативных заболеваний [1]. Одним из таких заболеваний является миеломная болезнь (ММ), пред-

ставляющая собой гемобластоз, характеризующийся усиленной пролиферацией миеломных клеток, способными синтезировать и секретировать моноклональный иммуноглобулин, а также сопровождающийся деструктивными поражениями костей.

Множественная миелома занимает второе место среди лимфопролиферативных

опухолей с частотой выявления в популяции 1% от всех злокачественных опухолей в целом, и порядка 10% в структуре опухолей кроветворной ткани, в частности. Выявлена некоторая зависимость частоты встречаемости миеломной болезни от расы, так представители монголоидной расы страдают множественной миеломой редко, а среди людей негроидной расы ММ встречается наиболее часто, европеоидная раса занимает промежуточное положение [2].

Принято считать, что ММ это болезнь пожилых людей (медиана возраста на момент манифестации – колеблется от 63 до 70 лет), молодые пациенты встречаются редко с данной нозологией.

Если касаться этиологических факторов развития миеломной болезни, то каких-либо четко определенных причин не установлено; к факторам риска развития данной патологии относят генетическую предрасположенность, наличие аутоиммунных процессов в организме, предшествующее ионизирующее излучение. В последние годы большую роль придают вирусу герпеса 8-го типа, как наиболее возможному этиологическому фактору миеломной болезни [1].

В патогенезе заболевания важным условием возникновения и его прогрессирования является особый цитокиновый фон, формирующийся в паренхиме костного мозга при участии стромального компонента, который обуславливает нарушения процессов клеточной кинетики и апоптоза [3]. Активирующему действию некоторых цитокинов, в частности интерлейкину-6, отводят немаловажную роль. Именно он обеспечивает предпочтительную пролиферацию опухолевых клеток, предотвращая их индуцированный или спонтанный апоптоз.

Также ММ характеризуется опухолевой трансформацией клеток-предшественниц-лимфопоэза после ряда соматических мутаций, в ходе которых происходит нарушение синтеза антител с сохранением способности этих клеток дифференцироваться до конечного этапа – плазматических

клеток, являющихся субстратом опухоли. Злокачественными клетками продуцируется моноклональный иммуноглобулин (М-белок), характеризующийся наличием аномалии последовательности аминокислот в своей структуре и потерей нормальной функции [4].

Иммуноэлектрофорез позволяет обнаружить моноклональный парапротеин в виде острого пика в гамма-области электрофореграммы, при этом наиболее часто моноклональный иммуноглобулин представлен Ig G, а секреторные иммуноглобулины обнаруживаются реже [4].

В начале 2000-х годов появились сообщения о возможностях исследования свободных легких цепей в сыворотке – «Фрилайт» тест, обладающий более высокой специфичностью по сравнению с иммунофиксацией. Тест основан на взаимодействии моноклональных антител, специфически взаимодействующих с свободными легкими цепями соответственно каппа-типа или лямбда-типа. Показано, что чувствительность теста приближается к 100% при диагностике множественной миеломы [5].

Избыточное производство аномальных иммуноглобулинов приводит к таким последствиям, как почечная недостаточность, гиперкальциемия, развитие амилоидоза, вторичный иммунодефицит [6].

Кроме того, бесконтрольный рост плазматических клеток приводит к костной деструкции и угнетению кроветворения в костном мозге, с последующим развитием анемии, нейтропении, тромбоцитопении. В основе остеолитических поражений лежит активация остеокластов, благодаря продукции миеломными клетками остеокластактивирующих факторов (OAFs). Остеокласт-активирующие факторы (OAFs) и рецепторный активатор системы ядерного фактора- κ B (RANK)-лиганда (RANKL)-остеопротегерин-RANK обеспечили лучшее понимание патологии костной ткани при миеломной болезни на молекулярном уровне. Клетки миеломы прилипают к стромальным клеткам и индуцируют секрецию OAF, включая интерлейкин 6(ИЛ-

6), ИЛ-1, ИЛ-11, фактор некроза опухоли (TNF), макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α), фактор роста гепатоцитов (HGF), пептид, связанный с паратиреоидным гормоном (PTHrP), и другие. OAF увеличивают экспрессию RANKL на поверхности стромальных клеток костного мозга. RANKL связывается с рецептором RANK на предшественниках остеокластов и запускает дифференцировку и активацию остеокластов. Это взаимодействие между активированным остеокластом, стромальными клетками и OAF в микроокружении костного мозга, в свою очередь, стимулирует рост миеломных клеток [7]. Эти факторы вызывают резорбцию костной ткани и остеопороз, литические повреждения кости и, как следствие – патологические переломы.

Все вышеперечисленные патогенетические процессы приводят к яркой клинической картине заболевания, для которой характерны: остеодеструкция плоских костей, миеломная нефропатия, анемический синдром, поражение лимфатических узлов, частые бактериальные и вирусные инфекции, геморрагический синдром, редко – гепатоспленомегалия.

Важную роль в диагностике множественной миеломы отводят оценке пролиферативной активности клеток посредством определения индекса метки плазматических клеток (ИМПК) и индекса Ki-67. При этом имеются данные об ассоциации повышенного уровня ИМПК с неблагоприятным прогнозом [8]. Антиген Ki-67 представляет собой ядерный негистоновый димерный белок, отражающий пролиферативную активность клетки – вне митоза экспрессия данного маркера низкая, в условиях же пролиферации (фаза G1) экспрессия Ki-67 увеличивается [10]. Таким образом, увеличение экспрессии Ki-67 может считаться маркером активации роста опухоли и ее прогрессирования [9].

Наряду с «рутинными» методами лабораторной диагностики все чаще прибегают к иммунофенотипированию миеломных клеток. Наиболее значимым маркером миеломных клеток является CD138

(синдекан-1), однако характерным рецептором наряду с CD138 является CD38 и отсутствием экспрессии CD19. Ряд маркеров используются для оценки прогноза пациентов с множественной миеломой, так CD20 ассоциирован с плохим прогнозом [10]. Так же в ряде случаев миеломные клетки экспрессируют антиген CD56 (NCAM), который не характерен для нормальных плазматических клеток [11].

К дополнительным методам исследования при множественной миеломе относятся цитогенетические методы исследования. Применение современного FISH-метода (флюоресцентной *in situ* гибридизации), дополненного одновременным подкрашиванием цитоплазматических иммуноглобулинов (FICTION), что позволяет обнаружить повреждение хромосом в виде транслокаций, связанных с вовлечением в патологический процесс генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в локусе 14q32, при этом 20 % пациентов могут быть положительными по данной мутации [12].

Однако, несмотря на столь широкий перечень методов диагностики миеломной болезни, ее сложно диагностировать на раннем этапе, что обуславливает позднее обращение пациентов за помощью к специалистам соответствующего профиля. В диагностическом плане, согласно современным рекомендациям, обязательным методом диагностики миеломы является – цитологическое исследование костного мозга. Это исследование отражает плазматическую инфильтрацию с анизоцитозом клеток и их ядер, анаплазию и разную степень зрелости клеток плазмочитарного ростка, однако существует недостаток систематизированных и обобщающих исследований, в которых проводилось сопоставление метаболических особенностей пациентов с особенностями выявленных морфологических вариантов множественной миеломы.

Цель – оценить морфологические характеристики миеломных клеток в костном мозге, изучить взаимосвязь характеристик плазмочитарного ростка с лабораторными данными обследования.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 104 человека. Критерии включения – пациенты с первично выявленной миеломной болезнью в дебюте заболевания. Критерии исключения – пациенты с рецидивом миеломной болезни, пациенты, прошедшие курсы полихимиотерапии множественной миеломы. Таким образом, в исследование были включены 21 пациент с впервые выявленной множественной миеломой в возрасте от 39 до 77 лет (средний возраст – 62 года), количество плазмочитов в миелограмме которых составляло выше 10% (согласно критериям, ВОЗ от 2015 г.) Из них женщин – 10, мужчин – 11.

Костный мозг получен с помощью стерильной пункции по классической методике. Мазки костного мозга готовили ручным способом с последующей автоматической окраской по Романовскому.

Исследование миелограммы проведено согласно методике Н.А. Аринкина. Плазмочитарный росток оценивался по ряду признаков: однородность популяции клеток, расположение клеток в мазке, многоядерность плазмочитов, фестончатость краев цитоплазмы, наличие включений в цитоплазме/ядре, созревающие формы, вакуолизация цитоплазмы/ядра. Всем пациентам было проведено исследование общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i с

исследованием основных гематологических параметров, а также биохимическое исследование крови (Cobas Integra, Франция). Также всем пациентам было проведено электрофоретическое разделение белков сыворотки методом автоматического капиллярного электрофореза (Minicap).

Включенные в исследование пациенты были разделены на три группы, при этом основополагающим признаком градации пациентов было количество плазмочитов в костном мозге: 1 группа – 10-30%, 2 группа – 31-60%, 3 группа- 61-90%.

Статистическую обработку выборки данных исследования проводили с помощью программного обеспечения R-Studio и языка программирования R, используя коэффициент корреляции Пирсона. Результаты считались значимыми при p -value <0,05.

В ходе исследования оценивали взаимосвязь между: количеством плазмочитов и концентрацией гемоглобина, количеством тромбоцитов, креатинина, концентрацией общего белка проведено с помощью корреляционного анализа с вычитыванием коэффициента корреляции r -Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Цитологическая характеристика плазмочитарного ростка в группах отражена в таблице 1.

В 1 группе пациентов большая часть клеток ростка представлена классическими по строению плазмочитами по сравнению

Таблица 1

Морфологический признак	1 группа (10-30% плазмочитов КМ)	2 группа (31-60% плазмочитов КМ)	3 группа (61-90% плазмочитов КМ)
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
Многоядерные, %	6,0 (3,0-14,5)	13,0 (4,0-14,0)	14,0 (12,0 -26,0)
пламенеющие, %	5,0 (0,0-22,5)	14,0 (12,0-26,0)	10,0 (7,4-16,0)
фестончатые, %	5,0 (0,4-21,0)	2,0 (1,0-4,0)	21,0 (11,5-29,5)
плазмочиты с включениями, %	7,8 (2,0-11,0)	3,0 (2,0-4,0)	12,0 (7,5-26,5)
проплазмочиты, %	7,0 (1,0 -22,5)	23,0 (19,0-37,0)	17,5 (12,5-22,5)
вакуолизованные, %	0,4 (0,0-21,0)	8,0 (4,0-23,0)	4,5 (0,0-9,5)
классические, %	32,0* (15,0-44,5)	6,0 (3,0-15,0)	1,0 (0,0-3,0)

Примечание: *при p <0,05

с количеством плазмоцитов с другими морфологическими признаками, что статистически достоверно ($p < 0,05$ согласно U-критерию Манна-Уитни).

2 группа пациентов характеризуется более разнообразной цитологической картиной костного мозга, которая заключается в наличии высокого процента многоядерных и пламенеющих форм плазмоцитов, увеличением доли клеток созревающего пула ростка, но отличия оказались статистически не значимыми ($p > 0,05$) при сравнении количества проплазмоцитов/плазмобластов с количеством плазмоцитов с розово-голубой цитоплазмой (пламенеющих) и с вакуолизированных форм, и статистически значимые отличия с количеством плазмоцитов с включениями, многоядерными формами и с фестончатым краем цитоплазмы. В 3 группе отмечается

наличие самых разных форм плазмоцитов, однако обращает на себя уменьшение количества классических форм плазмоцитов, что может отражать усугубление диспластических явлений в ростке, однако статистически значимых отличий по данным признакам выявлено не было.

При сравнительном анализе цитологических показателей плазмоцитомы костного мозга между группами выяснилось, что статистически значимых отличий в количестве различных клеток между группами нет. Исключением стало количество классических плазмоцитов, которое достоверно отличается в 1 группе по сравнению со 2 и 3 группами пациентов.

Параметры клеточного состава периферической крови исследуемых представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели клеточного состава крови в исследуемых группах

	1 группа (10-30% плазмоцитов КМ)	2 группа (31-60% плазмоцитов КМ)	3 группа (61-90% плазмоцитов КМ)
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	2,91 (2,12-3,74)	2,73 (2,69-3,52)	2,28 (1,72-2,81)
HGB, г/л	93,5 (61,7-105,5)	90,5 (77,5-107,3)	71,0 (56,0-83,2)
HCT, %	28,9(19,1-36,0)	30,4 (25,8-35,0)	23,6 (19,0-27,3)
MCV, фл	96,3 (94,5-98,7)	95,7 (94,4-96,8)	98,0 (97,3-102,3)
MCH, пг	31,2 (30,0-32,1)	29,5 (28,9-31,7)	31,4 (29,6-32,4)
MCHC, г/дл	31,3 (31,0-33,2)	30,6 (30,3-32,7)	29,9 (28,6-31,6)
RDW-SD, фл	51,5 (47,0-53,5)	57,5 (51,6-58,7)	60,7 (55,9-63,3)
RDW-CV, %	14,2 (13,6-15,4)	15,9 (14,5-18,0)	18,0 (16,6-18,2)
PLT, $\cdot 10^9/л$	216 (140-229)	189 (138-301)	217 (162-343)
PDW, фл	14,1 (12,1-15,3)	11,8 (11,4-12,8)	11,7 (9,6-14,3)
MPV, фл	10,0 (8,5-11,5)	10,4 (9,5-10,6)	9,1 (8,1-9,8)
WBC, $\cdot 10^9/л$	6,74 (5,56-10,90)	8,60 (6,42-9,48)	6,52 (5,32-7,24)
NEUT %	69 (55-77)	58 (55-61)	72 (57-80)
NEUT, $\cdot 10^9/л$	4,51 (2,93-7,01)	4,54 (3,42-5,42)	3,85 (2,81-5,02)
Лимфоциты, %	28 (19-35)	31 (28-32)	37 (31-43)
Лимфоциты, $\cdot 10^9/л$	1,80 (1,58-2,35)	2,90 (2,05-3,30)	0,91 (0,90-1,63)
Моноциты, %	9 (5-11)	9 (7-10)	8 (7-9)
Моноциты, $\cdot 10^9/л$	0,55 (0,35-0,86)	0,77 (0,64-0,93)	0,42 (0,40-0,47)
Эозинофилы, %	2 (1-3)	1 (0-2)	0(0-1)
Эозинофилы, $\cdot 10^9/л$	0,10 (0,05-0,22)	0,15 (0,09-0,20)	0,16 (0,12-0,17)
Базофилы, %	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Базофилы, $\cdot 10^9/л$	0,1 (0,05 – 0,25)	0,2 (0,03-0,30)	0,15 (0,02-0,016)
СОЭ, мм/ч	70 (67-76)	65 (63-70)	80 (79-82)

При анализе показателей общего анализа крови в трех представленных группах обращает на себя внимание то, что показатели медианы количества эритроцитов в группах характеризуются эритроцитопенией, особенно в 2 группе пациентов. В связи с этим так же наблюдается анемия легкой степени в 1 и 2 группе пациентов и анемия средней степени тяжести в 3 группе. При этом анемия носит нормоцитарный, нормохромный характер с анизоцитозом. Количество тромбоцитов в пределах референтных значений во всех представленных

группах, как и тромбоцитарные индексы, что может отражать однородность популяции тромбоцитов по размерам и их нормальный объем. Количество лейкоцитов так же укладывается в рамки референтных величин в представленных группах, как и распределение лейкоцитов по популяциям. При исследовании значимости отличий между идентичными показателями в указанных группах статистически значимых отличий обнаружено не было.

Показатели обмена веществ в исследуемых группах отражены в таблице 3.

Таблица 3

Основные показатели обмена в исследуемых группах

	1 группа (10-30% плазмоцитов КМ)	2 группа (31-60% плазмоцитов КМ)	3 группа (61-90% плазмоцитов КМ)
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)
Общий белок, г/л	104,1 (94,9-113,9)	94,4 (74,4-95,8)	101,7 (90,05-104,1)
Мочевина, ммоль/л	7,8 (5,7-9,8)	11,1 (8,2-13,3)	13,9 (9,4-19,3)
Креатинин, мкмоль/л	98,9 (77,9-156,6)	108,9 (99,3-171,5)	105,3 (90,3-215,5)
Мочевая к-та, мкмоль/л	412,2 (357,1-452,8)	472,5 (397,6-524,9)	429,2 (358,1-489,5)
Общий билирубин, мкмоль/л	6,4 (5,4-11,3)	8,4 (5,7-9,7)	5,5 (4,4-6,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (4,7-7,1)	6,0 (5,2-6,6)	6,6 (6,4-7,3)
Общий холестерин, ммоль/л	3,6 (3,4-5,3)	5,61 (4,8-6,6)	5,45 (4,4-6,2)
АЛАТ, Е/л	17,1 (14,7-25,8)	24,9 (17,6-30,8)	14,5 (12,4-18,2)
АСАТ, Е/л	19,5 (17,4-23,3)	21,2 (15,9-41,4)	16,1 (11,9-22,0)
ЛДГ, Е/л	222,9 (175,7-532,8)	298,7 (265,5-322,0)	302,0 (215,9-370,9)
K ⁺ , ммоль/л	4,3 (4,0-4,5)	4,7 (4,6-4,9)	5,2 (4,9-5,4)
Na ⁺ , ммоль/л	144,6 (140,0-145,5)	149,4 (147,1-150,1)	141,8 (135,0-150,1)
Cl ⁻ , ммоль/л	101,4 (99,6-105,8)	102,2 (101,2-103,7)	101,5 (101,0-102,8)
Железо, мкмоль/л	8,5 (6,2-12,4)	14,9 (11,0-17,0)	12,0 (7,8-14,9)

При оценке основных показателей обмена пациентов с множественной миеломой было обнаружено, что для подавляющего большинства пациентов в дебюте заболевания характерна гиперпротеинемия. Показатели остаточного азота (мочевина, креатинин, мочевая кислота) ведут себя по-разному. Так, уровень мочевины в 1 группе не выходит за границы референтных значений, а во 2 и 3 группе отмечается увеличение концентрации мочевины, что может являться признаком вовлечения в

патологический процесс паренхимы почек даже в дебюте заболевания. Уровень креатинина согласно показателю медианы, находится на верхней границе нормы, однако 3 квартиль во 2 и 3 группе показывает, что встречаются случаи выраженного повышения креатинина крови.

Так же обращает на себя внимание изменение концентрации негемового железа в 1 и 3 группах, что может являться предиктором железодефицитных состояний, которые могут быть обусловлены

геморрагическим синдромом при наличии парапротеинов, а также нарушением перераспределения железа в организме между резервными формами и процессами утилизации атомов железа. При оценке значимости отличий между показателями основного обмена в представленных группах

пациентов значимых отличий обнаружено не было.

Корреляционный анализ проводился в исследуемых группах между плазмоцитозом в костном мозге и некоторыми параметрами гемограммы и обмена веществ, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Оценка корреляции между плазмоцитозом в костном мозге и показателями гемограммы и обмена веществ

	1 группа (10-30% плазмоцитов КМ)	2 группа (31-60% плазмоцитов КМ)	3 группа (61-90% плазмоцитов КМ)
	<i>r</i>	<i>r</i>	<i>r</i>
Плазмоцитоз костного мозга/HGB	-0,35	-0,12	0,57
Плазмоцитоз костного мозга/PLT	0,87	-0,51	0,91
Плазмоцитоз костного мозга/ Креатинин плазмы	0,31	0,57	-0,56
Плазмоцитоз костного мозга/ общий белок плазмы	0,39	0,48	0,79

Оценивая связь концентрации гемоглобина и плазмоцитов в 3 группе, выявляется слабо положительная связь, которая будет характеризоваться незначительным увеличением концентрации гемоглобина в ответ на увеличение количества плазмоцитов.

По результатам нашего исследования в 1 и 3 группах выявлена сильно положительная связь между количеством плазмоцитов и количеством тромбоцитов. У лиц 2 группы наблюдается картина, когда количество плазмоцитов отрицательно коррелирует с тромбоцитами, то есть увеличение количества плазмоцитов будет сопровождаться уменьшением количества тромбоцитов.

При оценке связи количества плазмоцитов и креатинина в 3 группе выявляется слабая отрицательная связь.

В 3 группе выявлена умеренно положительная связь между значением общего белка и количеством плазмоцитов.

Выводы

Исходя из полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Картина костного мозга при миеломной болезни характеризуется значительным многообразием морфологических изменений, однако можно заключить, что

вариабельность цитологических характеристик клеток при множественной миеломе растет с увеличением количества миеломных клеток в костном мозге.

2. Картина периферической крови при миеломной болезни характеризуется развитием анемии легкой/средней степени тяжести; количество тромбоцитов не изменяется при данной нозологии.

3. Основными биохимическими параметрами, изменяющимися при дебюте множественной миеломы, оказались показатели азотистого обмена (общий белок, мочевины, креатинин), негемовое железо.

Следует отметить, что, исходя из полученных данных необходимо продолжать поиск аналитически надежных, информативных, экономически приемлемых методов диагностики миеломной болезни.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Идея исследования, проведение лабораторных исследований, анализ результатов, написание текста статьи – Халиулин А.В.

Идея исследования, анализ результатов, правка рукописи – Гусякова О.А.

Подборка литературы по теме исследования, правка рукописи – Габрильчак А.И.

Подборка литературы по теме исследования, анализ результатов, написание текста статьи – Калимулина К.Р.

Литература

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. 3-е изд. Москва-Тверь: Триада; 2011.
2. Кравченко Д.В., Ходулева С.А., Новик Д.К. Множественная миелома. Гомель; 2016. С. 5.
3. Харченко М.Ф., Бессмельцев С.С. Значение протеогликанов в патогенезе множественной миеломы (Обзор литературы) // Биомедицинский Журнал «Medline.ru». 2010. Т. 11. С. 404-423. Доступно по: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art33.html>. Ссылка активна на 17 сентября 2019.
4. Шифман Дж.Ф. Патология крови. М.: БИНОМ; 2017.
5. Анисимова Е.В. Современные методы диагностики моноклональных гаммапатий (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. 2013. №1-2. С. 14-16.
6. Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S., et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006. Vol. 20, №9. P. 1467-1473. doi:10.1038/sj.leu.2404284
7. Sonmez M., Akagun T., Topbas M., et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2008. Vol. 27. P. 11. doi:10.1186/1756-9966-27-11
8. Фирсова М.В. Клинико-морфологическая характеристика и молекулярно-биологические особенности опухолевого субстрата у пациентов с множественной миеломой, протекающей с плазмодитомой. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017. Доступно по: <http://blood.ru/documents/scientific%20council/firsova.pdf>. Ссылка активна на 17 сентября 2019.
9. Kausch I., Lingnau A., Endl E., et al. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth *in vitro* and *in vivo* // *International Journal of Cancer*. 2003. Vol. 105, №5. P. 710-716. doi:10.1002/ijc.11111
10. Yavasoglu I., Sargin G., Kadikoylu G., et al. Immunohistochemical evaluation of CD20 expression in patients with multiple myeloma // *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015. Vol. 37, №1. P. 34-37. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.013
11. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., и др. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск; 2012.
12. Abaza H.M.H., Youssef S.R., Saad A.A., et al. Detection of 14q32 rearrangements in multiple

myeloma, using simultaneous FISH analysis combined with immunofluorescence // *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2015. Vol. 8, №2. P. 56-63. doi:10.1016/j.hemonc.2015.04.002

References

1. Lugovskaya SA, Pochtar' ME. *Gematologicheskii Atlas*. 3rd ed. Moscow-Tver: Triada; 2011. (In Russ).
2. Kravchenko DV, KHoduleva SA, Novik DK. *Mnozhestvennaya Miyeloma*. Gomel'; 2016. P. 5. (In Russ).
3. Kharchenko MF, Bessmeltsev SS. The role of proteoglycans in pathogenesis of multiple myeloma. *Biomedical Journal «Medline.ru»*. 2010;11:404-23. Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art33.html>. Accessed: 2019 September 17. (In Russ).
4. Shiffman FD. *Hematologic pathophysiology*. Moscow: BINOM; 2017. (In Russ).
5. Anisimova EV. Current diagnostic methods of monoclonal gammopathy (literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2013;(1-2):14-6. (In Russ).
6. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma // *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73. doi:10.1038/sj.leu.2404284
7. Sonmez M, Akagun T, Topbas M, et al. Effect of pathologic fractures on survival in multiple myeloma patients: a case control study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2008;27: 11. doi:10.1186/1756-9966-27-11
8. Firsova MV. *Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika i molekulyarno-biologicheskkiye osobennosti opukholevogo substrata u patsiyentov s mnozhestvennoy miyelomoy, protekayushchey s plazmotsitomoy* [dissertation]. Moscow; 2017. Available at: <http://blood.ru/documents/scientific%20council/firsova.pdf>. Accessed: 2019 September 17. (In Russ).
9. Kausch I, Lingnau A, Endl E, et al. Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Cancer*. 2003;105(5):710-6. doi:10.1002/ijc.11111
10. Yavasoglu I, Sargin G, Kadikoylu G, et al. Immunohistochemical evaluation of CD20 expression in patients with multiple myeloma. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015;37(1): 34-7. doi:10.1016/j.bjhh.2014.11.013
11. Voytsekhovskiy VV, Landyshev YUS, Grigorenko AA, et al. *Mnozhestvennaya miyeloma. Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya*. Blagoveshchensk; 2012. (In Russ).

12. Abaza НМН, Youssef SR, Saad AA, et al. Detection of 14q32 rearrangements in multiple myeloma, using simultaneous FISH analysis combined with

immunofluorescence. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2015;8(2):56-63. doi:10.1016/j.hemonc.2015.04.002

Информация об авторах [Authors Info]

*Халиулин Алмаз Вадимович – старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация. E-mail: almazka210390@gmail.com
SPIN: 4338-2412, ORCID ID: 0000-0003-4689-8904.

Almaz V. Khaliulin – Senior Teacher of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation. E-mail: almazka210390@gmail.com
SPIN: 4338-2412, ORCID ID: 0000-0003-4689-8904.

Гусякова Оксана Анатольевна – д.м.н., доц., зав. кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация.
SPIN: 5198-8830, ORCID ID: 0000-0002-5619-4583.

Oksana A. Gusyakova – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.
SPIN: 5198-8830, ORCID ID: 0000-0002-5619-4583.

Габрильчак Анастасия Ивановна – ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация.
SPIN: 4532-0130, ORCID ID: 0000-0003-2474-3127.

Anastasia I. Gabrilchak – Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnosis, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.
SPIN: 4532-0130, ORCID ID: 0000-0003-2474-3127.

Калимулина Карина Ринатовна – студентка 6 курса лечебного факультета, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0001-5982-3536.

Karina R. Kalimulina – 6th-year Student of the Faculty of Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0001-5982-3536.

Цитировать: Халиулин А.В., Гусякова О.А., Габрильчак А.И., Калимулина К.Р. Зависимость показателей метаболизма и клеточного состава крови от цитологической картины костного мозга при множественной миеломе // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №2. С. 208-217. doi:10.23888/HMJ202082208-217

To cite this article: Khaliulin AV, Gusyakova OA, Gabrilchak AI, Kalimulina KR. Dependence of parameters of metabolism and cell composition of blood on cytological picture of bone marrow in multiple myeloma. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):208-17. doi:10.23888/HMJ202082208-217

Поступила / Received: 17.09.2019
Принята в печать / Accepted: 02.06.2020