



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.006>
УДК 616.155.392.7-07:612.017.1:612.112



Козич Ж.М.¹, Климович Н.Н.², Мартинков В.Н.¹, Пугачева Ж.Н.¹

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

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Иммунологические особенности и цитокиновая регуляция при плазмоклеточных новообразованиях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Козич Ж.М., Климович Н.Н.; сбор и обработка материала – Козич Ж.М., Пугачева Ж.Н.; статистическая обработка данных – Мартинков В.Н.; написание текста – Козич Ж.М., Мартинков В.Н.; редактирование – Климович Н.Н.

Подана: 16.10.2022

Принята: 21.11.2022

Контакты: det.hematology@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить иммунологические особенности фенотипа опухолевой клетки и прогностическую значимость некоторых цитокинов при моноклональной гаммапатии неуточненного значения (МГНЗ) и множественной миеломе (ММ).

Материалы и методы. В исследование включено 287 пациентов с плазмоклеточными новообразованиями – МГНЗ (n=148) и ММ (n=139). Всем пациентам проведены стандартные клинико-лабораторные исследования и аспирационная биопсия костного мозга. Поверхностную экспрессию антигенов CD138, CD56, CD200, CD117, CD95 определяли методом проточной цитометрии. Исследование цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что уровни определяемых CD138+ клеток при иммунофенотипировании существенно влияют на беспрогрессивную выживаемость пациентов с ММ.

За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 9,5% (14) случаев, прогрессия ММ определена в 38,1% (53) случаев. Пациенты с МГНЗ с высокой экспрессией CD56 >20%, CD200 >20%, CD117 >20% значительно чаще прогрессировали до ММ (p=0,005, p=0,048, p=0,001 соответственно).

Повышение количества опухолевых ПК в КМ связано с развитием анемического синдрома (p=0,01) и повышением уровня кальция сыворотки (p=0,03). Для данных пациентов было характерно снижение показателей беспрогрессивной выживаемости. При сравнении уровней цитокинов у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией заболевания до ММ выявлено значимое превышение уровня IL-8 пг/мл (p=0,014) и IL-1 β пг/мл (p=0,046). У пациентов с ММ с прогрессией заболевания при первичной диагностике выявлено значимое превышение уровней IL-2 (p=0,001), IL-6 (p=0,006), TNF (p=0,000) в сыворотке крови.

Заключение. В группах пациентов с МГНЗ и ММ установлено превышение уровня экспрессии CD56 >20%, CD200 >20%, CD117 >20% при прогрессии как МГНЗ,

так и ММ. При этом отмечено значимое превышение уровня IL-1 β и IL-8 у пациентов с МГНЗ при прогрессии заболевания и уровней IL-2, IL-6, TNF у пациентов с прогрессирующей ММ. Анализ изменений данных факторов позволяет прогнозировать течение ПН.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного значения, цитокины, прогностические факторы

Kozich Zh.¹, Klimkovich N.², Martinkov V.¹, Pugacheva Zh.¹

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

² Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Immunological Features and Cytokine Regulation in Plasma Cell Neoplasms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study – Kozich Zh., Klimkovich N.; collection and processing of material – Kozich Zh., Pugacheva Zh.; statistical data processing – Martinkov V.; writing – Kozich Zh., Martinkov V.; editing – Klimkovich N.

Submitted: 16.10.2022

Accepted: 21.11.2022

Contacts: det.hematology@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the immunological features of the tumor cell phenotype and the prognostic significance of some cytokines in MGUS and MM.

Materials and methods. The study included 287 patients with PN (MGUS (n=148) and MM (n=139). All patients underwent clinical and laboratory studies: a hemogram, a biochemical blood test, a study of blood serum proteins, immunoglobulins and β 2-microglobulin, aspiration bone marrow biopsy with immunophenotyping. Expression of surface CD138, CD56, CD200, CD117, CD95 antigens on clonal cell lines was determined by flow cytometry. The study of cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) in blood serum was performed by enzyme immunoassay using

Results. The combination of two immunoglobulins was detected in 10.1% of cases in patients with MGUS and in 2.2% in MM. The number of CD 138+ cells detected during immunophenotyping significantly affects the overall survival of MM patients.

During the observation period, the progression of MGUS to MM was recorded in 8.8% (13) of cases, the progression of MM was determined in 38.1% (53) of cases. MGUS patients with high expression of CD56 >20%, CD200 >20%, CD117 >20% were significantly more likely to progress to MM ($p=0.005$, $p=0.048$, $p=0.001$, respectively). An increase in the number of tumor PCs in BM is associated with the progression of anemic syndrome ($p=0.01$) and an increase in serum calcium levels ($p=0.03$). These patients had reduced overall survival rates. When comparing the levels of cytokines in MGUS patients with subsequent progression of the disease to MM, a significant increase of the level of IL-8 pg/ml ($p=0.014$) and IL-1 β pg/ml ($p=0.046$) was revealed. In MM patients with disease progression and refractoriness to ongoing chemotherapy, the initial diagnosis revealed a significant increase of IL-2 ($p=0.001$), IL-6 ($p=0.006$), TNF ($p=0.000$) levels in blood serum



Conclusion. We found an excess of the level of expression of CD56 >20%, CD200 >20%, CD117 >20% with the progression of both MGUS and MM. At the same time, there was a significant increase of the level of IL-1 β and IL-8 in patients with MGUS with progression of the disease and the levels of IL-2, IL-6, TNF in patients with progression of MM. Analysis of changes in these factors has a prognostic value, due to which it is possible to predict the course of the disease.

Keywords: multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, cytokines, prognostic factors

■ ВВЕДЕНИЕ

Окончательным этапом дифференцировки В-лимфоцитов являются плазматические клетки, которые секретируют иммуноглобулины и играют важную роль в гуморальном ответе. Нарушения в процессе созревания и дифференцировки могут привести к злокачественной трансформации и развитию заболеваний, называемых плазмоклеточными новообразованиями. Множественная миелома (ММ) и предшествующее ей состояние – моноклональная гаммапатия неуточненного значения (МГНЗ) являются наиболее клинически значимыми представителями данной патологии, в основе которых лежит опухолевый клон из плазматических клеток, секретирующий аномальный парапротеин, или М-белок [1]. Отличительной чертой злокачественной плазматической клетки (ПК) является высокая экспрессия CD38 и CD138, а также потеря экспрессии CD19 с возможной aberrантной экспрессией CD56, маркера, характерного для клеток-киллеров (NK) [2].

Риск прогрессирования МГНЗ в ММ составляет 1% в год. Болеют чаще мужчины, заболеваемость растет с возрастом и поражает лиц старше 50 лет [3]. Диагноз основан на обнаружении М-протеина менее 30 г/л и содержания менее 10% клональных ПК в костном мозге (КМ). Несмотря на наличие опухолевого клона, заболевание не считается злокачественным и не требует назначения специфической терапии. Однако в зависимости от продуцируемого типа иммуноглобулина МГНЗ подразделяют на два подтипа с различными вариантами прогрессирования. Выделяют МГНЗ с секрецией IgM с риском прогрессирования до макроглобулинемии Вальденстрема и несекретирующие IgM МГНЗ с риском прогрессирования до других лимфопролиферативных заболеваний, включающих ММ [4]. Появление фенотипа CD19- и CD56+ или CD56+ свидетельствует о наличии опухолевого клона при МГНЗ. Обнаружение данного фенотипа с некоторыми другими факторами риска (секрецией легких цепей иммуноглобулинов, превышением уровня β -микроглобулина более 3,5 г/л) позволяет отнести данных пациентов к высокой группе риска.

К злокачественным плазмоклеточным новообразованиям, требующим назначения специфической терапии, относится ММ. В отличие от предшествующих состояний для нее характерно обнаружение более 10% клональных ПК и присутствие клинических признаков, таких как гиперкальциемия, анемический синдром, нарушение функции почек и остеодеструктивные поражения костей скелета [5].

Существенную роль в развитии и течении плазмоклеточных новообразований отводят генетическим факторам и нарушениям в системе иммунного ответа. Взаимные

влияния опухолевых клеток в микросреде и продуцируемых ими цитокинами способствуют поддержанию, пролиферации и снижению апоптоза опухолевых ПК [6].

Известно, что цитокины участвуют как в воспалительных, так и в противовоспалительных процессах. Рост опухоли также связан с активацией процессов воспаления. Повышение уровня провоспалительных цитокинов может способствовать прогрессированию неоплазии [7]. Цитокины, секретируемые плазматическими клетками и субпопуляциями Т-лимфоцитов при ПН, могут создавать среду в костном мозге, которая способствует прогрессированию злокачественного новообразования [8].

Одним из современных направлений в исследованиях является поиск новых диагностических и прогностических маркеров, определяющих стратификацию пациентов по группам риска. Анализ иммунологических особенностей и нарушений в выработке цитокинов позволяет получить данные о факторах, связанных с прогнозом течения в данной группе заболеваний.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить иммунологические особенности фенотипа опухолевой клетки и прогностическую значимость некоторых цитокинов при МГНЗ и ММ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 287 первичных пациентов с ПН, наблюдавшихся в период с октября 2018 по январь 2022 г. в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (Гомель).

Всем пациентам проведены клинико-лабораторные исследования, включая гемограмму, биохимический анализ крови, исследование белков сыворотки крови, иммуноглобулинов и β_2 -микроглобулина. Исследование цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) в сыворотке крови выполнено методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ИФА-БЕСТ (РФ). Проведена аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием (ИФТ). Поверхностную экспрессию антигенов CD138, CD56, CD200, CD117, CD95 на клональных клеточных линиях определяли проточной цитометрией (двухлазерный проточный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США, с использованием программного обеспечения «CellQwest»). Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20% опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции – Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у. е.).

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группу исследования включены пациенты с МГНЗ ($n=148$) и ММ ($n=139$). Диагнозы МГНЗ и ММ установлены на основе критериев, разработанных экспертами Международной рабочей группы по множественной миеломе (International Myeloma



Working Group, IMWG) в 2014 г. [9]. Медиана возраста у пациентов с МГНЗ составила 62,0 года (54,0 и 67,0), у пациентов ММ – 64,0 года (58,0 и 70,0). Среди пациентов в группе МГНЗ преобладали лица женского пола (62,8%, $p=0,002$).

Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах исследования представлены в табл. 1.

В обеих группах моноклональный белок чаще всего был представлен секретацией IgG (45,3% при МГНЗ и 54,7% при ММ) и легкими цепями иммуноглобулинов κ , λ (20,9% при МГНЗ и 19,4% при ММ). Сочетание двух иммуноглобулинов выявлено в 10,1% случаев у пациентов с МГНЗ и в 2,2% при ММ.

Использование ИФТ стало обязательным диагностическим методом исследования при ПН. Хотя у пациентов с ММ большинство ПК представлены опухолевыми, остается небольшой процент нормальных или реактивных ПК, которые отвечают за поддержание нормальной иммунной функции [9]. Предыдущие исследования показали, что на ПК как при реактивных состояниях, так и при опухолях плазматическими клетками экспрессируются различные антигены, такие как CD19, CD20, CD27, CD33, CD38, CD45, CD56, CD117 и CD138 [2]. Экспрессия CD138 является универсальным маркером ПК независимо от того, являются ли они нормальными или злокачественными, и часто используется для дифференциальной диагностики реактивных плазмодцитозов [2]. В нашем исследовании при изучении аспиратов КМ у пациентов с ММ и МГНЗ выявлены значимые различия по уровню CD138+ клеток (табл. 2).

При анализе беспрогрессивной выживаемости пациентов с ПН выявлена взаимосвязь с количеством определяемых CD138+ клеток при ИФТ. Беспрогрессивная выживаемость при уровне экспрессии CD138+ менее 50% была значимо выше, чем у пациентов с уровнем экспрессии CD138+ более 50% (рис. 1).

Таблица 1
Клинико-лабораторные характеристики пациентов в группах исследования
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients in the study groups

Параметры	МГНЗ (n=148)	ММ (n=139)
Пол:		
– мужчины	55/37,2%	68/48,9%
– женщины	93/62,8%	71/51,1%
Иммунохимический тип*:		
IgG	67/45,3%	76/54,7%
IgA	12/8,1%	24/17,3%
IgM	17/11,5%	2/1,4%
Легкие цепи иммуноглобулинов (κ , λ)	31/20,9%	27/19,4%
Несекретирующий	6/4,0%	7/5,0%
Сочетание двух иммуноглобулинов	15/10,1%	3/2,2%
М-градиент ≥ 15 г/л*	21/15,7%	67/57,3%
$\beta 2$ -микроглобулин > 3 мг/л*	68/46,6%	96/69,6%

Примечание: * различия между группами статистически значимы (уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 2
Распределение по уровню CD138+-клеток при ИФТ
Table 2
Distribution by CD138+-cell level in IMA

	МГНЗ	ММ*
<10%	148/100%	49/35,3%
10–20%	–	30/21,6%
20–50%	–	41/29,5%
>50%	–	19/13,7%

Примечание: * различия между группами статистически значимы (уровень значимости $p < 0,001$).

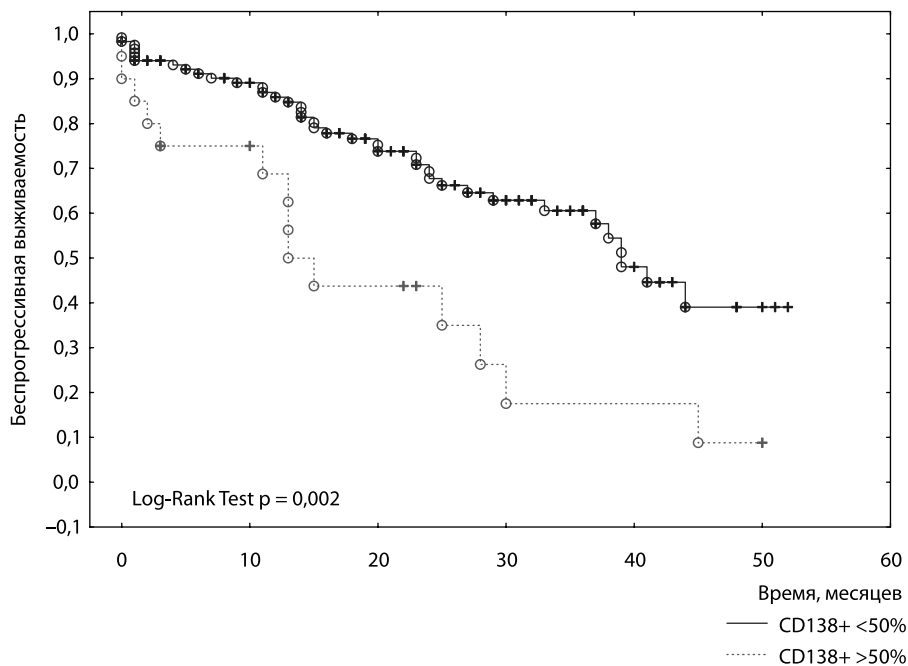


Рис. 1. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с ПН в зависимости от количества CD138+ ПК
Fig. 1. Non-progressive survival of patients with PN depending on the number of CD138+ PC

Далее мы сравнили значения уровней CD138+-клеток с наличием основных критериев при ММ (табл. 3).

Уровень $\beta 2$ -микроглобулина является ценным маркером для оценки исходной массы опухоли у пациентов с ММ, что подтверждено в нашем исследовании. Нами показано, что с увеличением массы опухоли увеличивается и уровень $\beta 2$ -микроглобулина ($p = 0,018$).

В результате проделанной работы выявлено, что повышение количества опухолевых ПК в КМ связано с прогрессией анемического синдрома и повышением уровня



Таблица 3
Взаимосвязь уровня CD 138+-клеток с наличием основных критериев при ММ
Table 3
The relationship of CD138+ -cell levels with the presence of the main criteria for MM

Критерии ММ	CD138+ <10%	CD138+ 10–20%	CD138+ 20–50%	CD138+ >50%	Уровень значимости р
Гиперкальциемия (уровень кальция >2,75 ммоль/л)	1/2%	4/13,3%	5/12,5%	5/25%	0,03818
Поражение почек	21/42,9%	12/40%	23/57,5%	10/50%	0,43105
Наличие остеодеструкций	39/83%	25/83,3%	38/95%	20/100%	0,08231
Анемия (Hb <100 г/л)	11/22,4%	4/13,8%	18/45%	9/45%	0,01030
β2-микроглобулин >3 мг/л	27/56,3%	19/63,3%	33/82,5%	17/85%	0,01873
M-гp >15 г/л	20/47,6%	16/59,3%	21/67,7%	24/58,8%	0,38427

кальция сыворотки. У пациентов с гиперкальциемией и анемией показатель беспрогрессивной выживаемости статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, имеющими нормальное содержание кальция сыворотки крови и концентрацию гемоглобина свыше 100 г/л (рис. 2, 3).

За период наблюдения прогрессия МГНЗ до ММ зафиксирована в 9,5% (14) случаев, прогрессия ММ определена в 38,1% (53) случаев. Мы проанализировали уровни экспрессии основных антигенов на опухолевых клетках при МГНЗ и ММ в зависимости от наличия прогрессии (табл. 4).

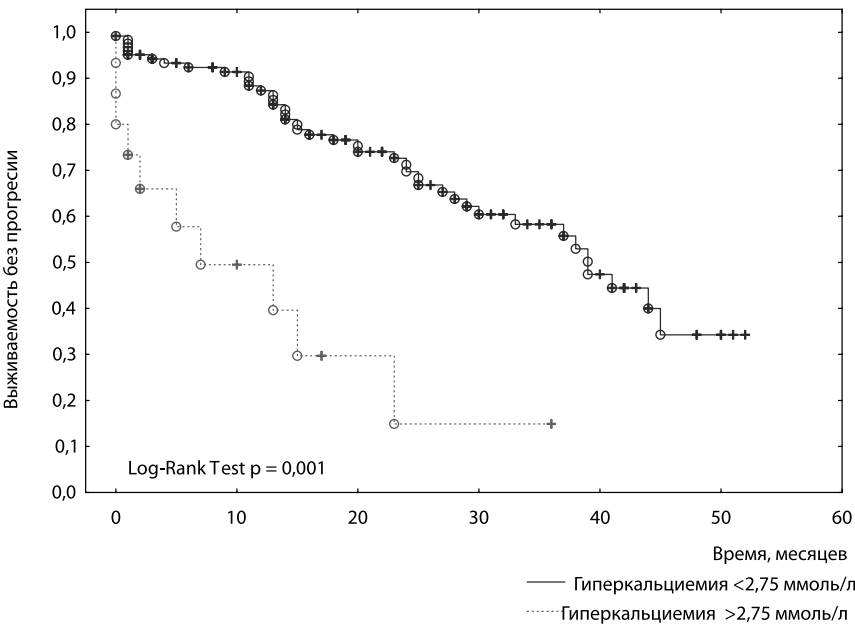


Рис. 2. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с ММ в зависимости от уровня кальция сыворотки крови
Fig. 2. Non-progressive survival of patients with MM depending on the level of serum calcium

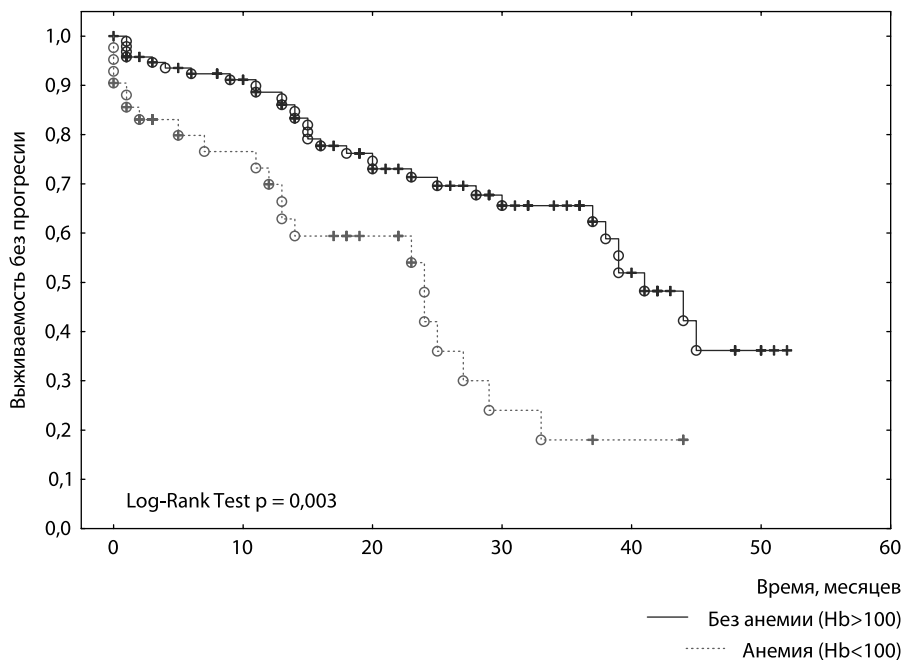


Рис. 3. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с ММ в зависимости от уровня гемоглобина
Fig. 3. Non-progressive survival of patients with MM depending on hemoglobin level

Мы обнаружили, что пациенты с МГНЗ с высокой экспрессией CD56 >20%, CD200 >20% и CD117 >20% значимо чаще ($p=0,005$, $p=0,048$ и $p=0,001$ соответственно) прогрессировали до ММ. Обнаружение значимого превышения экспрессии данных антигенов на момент постановки диагноза позволило нам рассматривать их как факторы риска прогрессии МГНЗ.

Таблица 4
Уровни экспрессии ИФТ-маркеров в зависимости от наличия критериев прогрессии при МГНЗ и ММ
Table 4
Expression levels of IMA markers depending on the presence of progression criteria in MGRS and MM

Экспрессия антигенов	Критерии прогрессии		Уровень значимости	ОШ	95% ДИ
	Нет	Есть			
МГНЗ					
CD56 >20%	27,8% (37/133)	64,3% (9/14)	0,005	4,67	1,47–14,86
CD200 >20%	17,2% (17/99)	44,4% (4/9)	0,048	3,86	0,94–15,88
CD117 >20%	10,6% (14/132)	42,9% (6/14)	0,001	6,32	1,91–20,88
CD95 <20%	54,8% (68/124)	83,3% (10/12)	0,079	4,11	0,87–19,57
ММ					
CD56 >20%	75,9% (63/83)	73,6% (39/53)	0,761	0,88	0,40–1,95
CD200 >20%	37,7% (26/69)	45,7% (16/35)	0,430	1,39	0,61–3,18
CD117 >20%	31,3% (26/83)	26,4% (14/53)	0,540	0,79	0,37–1,69
CD95 <20%	96,3% (77/80)	92,5% (49/53)	0,337	0,48	0,10–2,22



CD56 экспрессируется в основном на опухолевых ПК и его можно использовать для определения аномального фенотипа злокачественных ПК [10]. Высокая экспрессия CD56 >20% выявлена в 64,3% случаев у пациентов с прогрессией, что в 2,31 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии, это может свидетельствовать о наличии неблагоприятного опухолевого клона уже на стадии МГНЗ.

При обследовании пациентов с ММ в 75,9% случаев обнаружена экспрессия CD56 более 20%, особенно у пациентов с последующей прогрессией или рефрактерностью к проводимой химиотерапии, что согласуется с данными литературы. Повышенную экспрессию этого маркера связывают с неблагоприятным прогнозом и более агрессивным течением ММ [11].

CD95 является маркером апоптотической активности Fas Apo-1/CD95, представляет собой трансмембранный белок рецептора семейства фактора некроза опухоли (TNF-R), который, взаимодействуя с лигандом FasL (FasL/CD95L), регулирует многочисленные физиологические и патологические процессы, в частности запрограммированную гибель клеток [10]. В нашем исследовании выявлено снижение экспрессии CD95 <20% при МГНЗ в 83,3% случаев среди пациентов, у которых установлена прогрессия заболевания в течение наблюдения. Возможно, уже при МГНЗ у пациентов нарушаются процессы, связанные с запрограммированной гибелью, что приводит к развитию опухолевой прогрессии. У пациентов с ММ снижение экспрессии CD95 выявлено в 94,7% случаев, что подтверждает его значимость для детекции опухолевых ПК.

Антиген CD200 оказывает иммунорегуляторное действие на клетки миелоидного происхождения. При гематологических злокачественных новообразованиях экспрессия CD200 связана с плохим прогнозом. Так, у пациентов с ММ с CD200+ медиана беспрогрессивной выживаемости значительно короче, чем у пациентов с CD200– [12]. Полученные нами данные согласуются с литературными. При определении уровня экспрессии CD200 в исследовании мы выявили, что его превышение >20% чаще встречалось при неблагоприятном течении заболевания как у пациентов с МГНЗ, так и с ММ (44,4% и 45,7% соответственно). Этот маркер может являться независимым прогностическим маркером прогрессии у пациентов с МГНЗ и ММ.

Антиген CD117, известный как протоонкоген c-Kit, обычно обнаруживается на клетках миелоидной, эритроидной и мегакариоцитарной линий, а также на тучных клетках. Около трети пациентов с ММ имеют экспрессию данного антигена, тогда как нормальные ПК при МГНЗ не содержат данного антигена [13]. Присутствие его в сочетании с другими рецепторами, такими как CD28 HLA-DR, может ассоциироваться с различным прогнозом течения заболевания [14]. В нашем исследовании, пациенты с МГНЗ имели худший прогноз, в течение наблюдения прогрессия заболевания выявлена в 42,9% случаев.

Цитокины представляют собой биологически активные вещества белковой природы, способные усиливать апоптоз и подавлять дифференцировку клеток, играя важную роль в иммунном ответе. В настоящее время выявлено около 200 цитокинов различных групп и выполняющих различные функции. Они являются важнейшим регуляторным механизмом взаимодействия между иммунной системой и опухолью [15]. Мы изучили уровни интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α у пациентов с МГНЗ и ММ.

Данные уровней интерлейкинов у пациентов с МГНЗ и ММ отражены в табл. 5.

Таблица 5

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов в группах исследования

Table 5

The content of cytokines in the blood serum of patients in the study groups

Цитокины	МГНЗ				ММ			
	Медиана	95% ДИ	25%	75%	Медиана	95% ДИ	25%	75%
IL-1, пг/мл	4,6	3,9-5,0	3,3	6,6	5,7	4,3-6,6	2,9	8,3
IL-2, пг/мл	2,6	2,2-3,0	1,8	3,9	3,3*	3,0-3,6	2,3	5,1
IL-6, пг/мл	3,8	3,4-4,7	2,5	6,9	4,9	3,7-6,8	2,7	10,1
IL-8, пг/мл	14,5#	13,0-20,2	9,9	27,5	12,0#	11,0-15,5	9,0	35,5
TNF, пг/мл	6,1	4,9-7,8	3,8	9,5	5,5	5,0-6,4	4,1	9,8

Примечания: * различия между группами статистически значимы (уровень значимости $p=0,01$); # больше уровня нормы – 10 пг/мл (уровень значимости $p<0,05$).

Нами выявлено значимое превышение уровня IL-8 у пациентов обеих групп. IL-8 продуцируется клональными плазматическими клетками и участвует в запуске процессов ангиогенеза, а его значимое превышение может отражать активность опухолевого процесса уже на стадии МГНЗ.

Также выявлено превышение уровней интерлейкинов (IL-1, TNF), хотя оно не было статистически значимым при сравнении двух групп.

По данным литературы, превышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов с МГНЗ ассоциируется с агрессивностью течения, приводящей к развитию симптоматической ММ [14]. При анализе обнаружен более высокий уровень IL-6 в группе

Таблица 6

Содержание цитокинов у пациентов с МГНЗ и ММ в зависимости от прогрессии заболевания

Table 6

Cytokine content in patients with MGRS and MM depending on the disease progression

Цитокины	Наличие прогрессии		Уровень значимости p
МГНЗ			
	Нет (n=84)	Есть (n=13)	
IL-2, пг/мл	2,7 (1,8 и 4,1)	3,6 (2,8 и 5,1)	0,177
IL-6, пг/мл	3,7 (2,5 и 6,5)	3,5 (1,3 и 4,2)	0,340
IL-8, пг/мл	15,1 (9,4 и 30,3)	7,5 (5,8 и 9)	0,014
TNF, пг/мл	6,4 (3,8 и 10,8)	4,9 (4,6 и 6)	0,340
IL-1β, пг/мл	4,6 (3,3 и 6,6)	6,9 (5,4 и 8,5)	0,046
ММ			
	Нет (n=86)	Есть (n=53)	
IL-2, пг/мл	2,9 (2,2 и 3,9)	6,1 (3,2 и 35,1)	0,001
IL-6, пг/мл	4,3 (2,7 и 8,5)	7,4 (6 и 14)	0,006
IL-8, пг/мл	12,8 (8,8 и 38,7)	14,2 (9,2 и 37,5)	0,671
TNF, пг/мл	4,9 (3,7 и 7,8)	9,4 (6,9 и 62,1)	<0,001
IL-1β, пг/мл	5,5 (2,8 и 8,3)	6,1 (3,5 и 7,7)	0,694



пациентов с ММ по сравнению с МГНЗ и встречался в 1,3 раза чаще, но статистической значимости не установлено ($p=0,22$). Превышение уровня IL-6 также выявлено у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией заболевания до ММ.

Изучение уровней интерлейкинов у пациентов с МГНЗ и ММ позволило выявить значимые различия показателей в группах с прогрессией за время наблюдения и без таковой (табл. 6).

IL-1 β является основным цитокином, ответственным за местное и системное воспаление, при определенных условиях может способствовать прогрессированию заболеваний. Также сообщалось, что опухолевые клетки напрямую могут продуцировать данный цитокин [15].

IL-8 является провоспалительным хемокином, участвующим в прогрессии опухолей [16]. При сравнении уровней цитокинов у пациентов с МГНЗ с последующей прогрессией заболевания до ММ выявлено значимое превышение уровня IL-8 пг/мл ($p=0,014$) и IL-1 β пг/мл ($p=0,046$).

У пациентов с ММ с прогрессией заболевания и рефрактерностью к проводимой химиотерапии на первичном этапе диагностики выявлено значимое превышение уровней IL-2 ($p=0,001$), IL-6 ($p=0,006$), TNF ($p=0,000$), которые, по литературным данным, коррелируют с активностью процесса и тяжестью заболевания [17, 18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные о прогностических факторах при ПН могут являться основополагающими в вопросах назначения специфической терапии и должны определять направление дальнейших исследований. При изучении иммунологического и иммунохимического профиля пациентов с МГНЗ и ММ, определения уровней цитокинов установлено превышение уровня экспрессии CD56 >20%, CD200 >20%, CD117 >20% при прогрессии как МГНЗ, так и ММ. Роль цитокинов в патогенезе и прогрессировании опухолевых заболеваний в настоящее время неоспорима. Отмечено значимое превышение уровня IL-1 β и IL-8 у пациентов с МГНЗ при прогрессии заболевания и уровней IL-2, IL-6, TNF у пациентов с прогрессией ММ. Каждый из интерлейкинов вносит свою роль в стимуляцию и рост опухоли на этапах развития злокачественного процесса начиная со стадии МГНЗ до ММ. Анализ изменений данных факторов имеет прогностическое значение, благодаря которому можно прогнозировать течение заболевания. Однако необходимо дальнейшее исследование роли изученных факторов в сочетании с другими компонентами иммунной системы. Это может быть полезным для определения тактики лечения и наблюдения за данной группой пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dimopoulos M.-A., Terpos E., Facon T. *Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms*. Cham: Springer International Publishing; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-25586-6.
2. Wang H.-W., Lin P. Flow Cytometric Immunophenotypic Analysis in the Diagnosis and Prognostication of Plasma Cell Neoplasms. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(5):338–350. DOI: 10.1002/cyto.b.21844.
3. Khouri J., Samaras C., Valent J., et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(1):39–46. DOI: 10.3949/ccjm.86a.17133.
4. Kyle R.A., Larson D.R., Therneau T.M., et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018;378(3):241–249. DOI: 10.1056/NEJMoa1709974.
5. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(8):1091–1110. DOI: 10.1002/ajh.25117.

6. Wang X.S., Shi Q., Shah N.D., et al. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1366–1374. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2442.
7. Dewald J., Colomb F., Bobowski-Gerard M., et al. Role of Cytokine-Induced Glycosylation Changes in Regulating Cell Interactions and Cell Signaling in Inflammatory Diseases and Cancer. *Cells.* 2016;5(4):43. DOI: 10.3390/cells5040043.
8. Sedlářiková L., Sadílková K., Kubíčková L., et al. Cytokine profiles of multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia. *Klin Onkol.* 2014;27(1):18–23. DOI: 10.14735/amko201418.
9. Bataille R., Jégo G., Robillard N., et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica.* 2006;91(9):1234–1240.
10. Sahara N., Takeshita A., Shigeno K., et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2002;117(4):882–885. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03513.x.
11. Pan Y., Wang H., Tao Q., et al. Absence of both CD56 and CD117 expression on malignant plasma cells is related with a poor prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Leuk Res.* 2016;40:77–82. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.11.003.
12. Shi Q., Wu C., Han W., et al. Clinical significance of CD200 expression in newly diagnosed multiple myeloma patients and dynamic changing during treatment. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(3):709–715. DOI: 10.1080/10428194.2020.1839653.
13. Bataille R., Pellat-Deceunynck C., Robillard N., et al. CD117 (c-kit) is aberrantly expressed in a subset of MGUS and multiple myeloma with unexpectedly good prognosis. *Leuk Res.* 2008;32(3):379–382. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.07.016.
14. Wang H., Zhou X., Zhu J.-W., et al. Association of CD117 and HLA-DR expression with shorter overall survival and/or progression-free survival in patients with multiple myeloma treated with bortezomib and thalidomide combination treatment without transplantation. *Oncol Lett.* 2018;16(5):5655–5666. DOI: 10.3892/ol.2018.9365.
15. Jasrotia S., Gupta R., Sharma A., et al. Cytokine profile in multiple myeloma. *Cytokine.* 2020;136:155271. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155271.
16. Yuan A., Chen J.J.W., Yao P.-L., et al. The role of interleukin-8 in cancer cells and microenvironment interaction. *Front Biosci.* 2005;10:853–65. DOI: 10.2741/1579.
17. Lauta V.M. Interleukin-6 and the network of several cytokines in multiple myeloma: an overview of clinical and experimental data. *Cytokine.* 2001;16(3):79–86. DOI: 10.1006/cyto.2001.0982.
18. Wang L., Wang J.-H., Liu W.-J., et al. High level of soluble interleukin-2 receptor in serum predicts treatment resistance and poor progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2017;96(12):2079–2088. DOI: 10.1007/s00277-017-3125-4.