УДК: 616-006.448-02:616-006.018.013.68-036

ПРЕДМОБИЛИЗАЦИОННАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Исроилов Абдуманнон Абдупаттахович
Каримов Хамид Якубович
Маткаримова Дилфуза Сабуровна
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентский Государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Цель. Провести оценку состояния гематологических показателей перед мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с множественной миеломой. Материал и методы. Исследование было проведено на основе проспективного анализа 38 больных с множественной миеломой, состоящие на диспансерном учёте в клинике республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в период с 2012 по 2022 гг. в возрасте от 32 до 65 лет. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ Excel и Statistica, результаты принимались за достоверные при P≤0.05). Выводы. Наиболее выраженные сдвиги в гематологических показателях у больных с множественной миеломой в предмобилизационный период характерны для больных с тяжелой цепью «IgA», а также с легкой цепью «λ», что может служить возможным пациент-ассоциированным фактором, способствующим снижению эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.*

Ключевые слова: *множественная миелома, гематологические показатели, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов.*

KO'P SONLI MYELOMASI BO'LGAN BEMORLARDA GEMATOLOGIK KO'RSATKICHLARNI MOBILIZATSIYADAN OLDINGI BAHOLASH

Isroilov Abdumannon Abdupattaxovich
Karimov Hamid Yakubovich
Matkarimova Dilfuza Saburovna
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Xulosa. *Tadqiqotning maqsadi. Ko'p sonli miyeloma bilan bemorlarda gematopoetik ildiz hujayralarini mobilizatsiya qilishdan oldin gematologik parametrlarning holatini baholash. Material va usullari: Tadqiqot 2012-2022 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi klinikasida ro‘yxatga olingan, 32 yoshdan 65 yoshgacha bo‘lgan 38 nafar ko‘p sonli miyeloma bilan kasallangan bemorlarni prospektiv tahlil qilish asosida o‘tkazildi. Natijalarning statistik tahlili Excel va Statistica statistik dasturlar paketi yordamida amalga oshirildi, natijalar P≤0,05 da ishonchli deb topildi. Xulosa. Premobilizatsiya davridagi ko'p sonli miyeloma bilan bemorlarda gematologik ko'rsatkichlarning yaqqol siljishi «IgA» og'ir zanjiri, shuningdek, «λ» engil zanjiri bilan bemorlarga xosdir, bu esa gematopoetik ildiz hujayralarini mobilizatsiya samaradorligini pasayishiga olib keladigan bemor bilan bog'liq omil bo'lib xizmat qilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *ko'p sonli miyeloma, gematologik ko'rsatkichlar, gemoglobin, trombotsitlar, leykotsitlar, eritrotsitlar cho'kish tezligi.*

PRE-MOBILIZATION ASSESSMENT OF HEMATOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Isroilov Abdumannon Abdupattakhovich
Karimov Khamid Yakubovich
Matkarimova Dilfuza Saburovna
Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Summary. *Purpose. To assess the state of hematological parameters before mobilization of hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma. Material and methods. The study was conducted on the basis of a prospective analysis of 38 patients with multiple myeloma, registered for dispensary care at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology from 2012 to 2022, aged 32 to 65 years. Statistical analysis of the results was carried out using the statistical software package Excel and Statistica, the results were considered reliable at P≤0.05). Conclusions. The most pronounced shifts in hematological parameters in patients with multiple myeloma in the premobilization period are characteristic of patients with the heavy chain of «IgA», as well as with the light chain «λ», which can serve as a patient-associated factor contributing to a decrease in the effectiveness of mobilization of hematopoietic stem cells.*

Key words: *multiple myeloma, hematological parameters, hemoglobin, platelets, leukocytes, erythrocyte sedimentation rate.*

Ведение. Множественная миелома (ММ) относится к числу злокачественных гематологических новообразований с ежегодным ростом в развитых странах растёт и среди наиболее распространённых новообразований занимает 14-е место [3,6].

Согласно современным статистическим данным за последние годы частота новых зарегистрированных случаев ММ во всем мире возросла на 126%, составляя 0,9% от всех диагностированных случаев онкологических заболеваний, среди в соответствии со стандартизированной по возрасту заболеваемость среди мужчин составила 2,1 случая на 100 000 населения, а среди женщин соответственно 1,4 случая [2,6]. Сообщается, что ММ чаще встречается в развитых странах, и, что вероятность заболевания среди мужчин примерно в 1,5 раза выше, чем среди женщин [4].

Согласно статистическим данным самый высокий уровень заболеваемости и смертности при ММ наблюдается в Восточной Азии (21%), Северной Америке (19%), а затем в Южной и Центральной Азии (11%), а также в Западной Европе (9%). Прогнозируется, что при сохранении аналогичной тенденции по сравнению с нынешними показателями заболеваемости и смертности к 2045 году заболеваемость ММ увеличится на 71%, а смертность на 79% [7].

Успехи в изучении ММ привели к совершенствованию методов лечения заболевания, что улучшило прогноз выживаемости больных [9]. Наибольшее влияние на эффективность лечения помимо новых лекарственных препаратов ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов оказало внедрение трансплантация аутологичных стволовых клеток (аутоТГСК), которая стала частью стандартной терапии первой линии для большинства пациентов ММ [1,5]. Однако, на успешность результатов аутоТГСК оказывает влияние множества факторов не связанных и связанных с самим пациентом [8]. В связи с этим, исследования направленные на предмобилизационную оценку состояния гематологических показателей у больных с ММ позволят повысить лечебную эффективность трансплантационного препарата.

Цель. Провести оценку состояния гематологических показателей перед мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с множественной миеломой.

Научная новизна проведенная оценка состояния гематологических показателей перед мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток у больных с множественной миеломой позволила выявить различия в сравнении с контрольной группой.

Материал и методы: Исследование было проведено на основе проспективного анализа 38 больных с множественной миеломой (основная группа), состоящие на диспансерном учёте в клинике республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ) в период с 2012 по 2022 гг. в возрасте от 32 до 65 лет. В контрольную группу для сравнения изученных показателей вошло 45 условно-здоровых взрослых сопоставимых полу и возрасту с основной группой больных ММ.

Методы исследования включали проведение общего клинического анализа гематологических показателей периферической венозной крови (гемоглобин, г/л; эритроциты, $x10^{12}$/л; тромбоциты, $x10^{12}$/л; лейкоциты, $x10^{12}$/л с подсчетом клеток в лейкоцитарной формуле, $x10^{12}$/л и %; СОЭ мм/ч) с помощью гематологического анализатора и реактивов «SYSMEX. GLOBAL IMPEX, Япония». Морфология клеток была оценена дополнительно с помощью мануальной микроскопии (LEICA ICC50 E, Германия).

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ Excel и Statistica, результаты принимались за достоверные при P≤0.05).

Результаты и обсуждение. Изучение гематологического статуса во в основной группе больных ММ в сравнении с контрольными данными позволило определить статистически недостоверно низкое содержание гемоглобина в 1,1 раза (127,93±4,7 г/л против 138,3±4,3 г/л; P>0.05) и эритроцитов в 1,02 раза (3,82±0,4 $x10^{12}$/л против 3,93±0,8 $x10^{12}$/л; P>0.05) (Таблица 1).

Таблица 1

Состояние показателей в периферической крови в основной группе больных ММ, (M±m)

Показатели	Группа	
	Контрольная группа, n=45	Основная группа, n=38
Гемоглобин, г/л	138,3±4,3	127,93±4,7
Эритроциты, (x10^{12}/л)	3,93±0,8	3,82±0,41,02
Тромбоциты, (x10^{9}/л)	294,3±4,5	199,3±20,5*
Лейкоциты, (x10^{9}/л)	7,8±1,12	6,32±0,98
Нейтрофилы, (%)	66,3±2,4	62,7±5,4
Лимфоциты, (%)	36,2±2,1	37,9±2,82
Моноциты, (%)	6,3±0,12	5,6±1,1
СОЭ, мм/ч	7,8±1,1	14,5±2,82***

Примечание: **- достоверность различий по сравнению с контролем: * -P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001.*

Сравнивая уровень этих показателей с учетом иммунохимического варианта среди больных с IgGκ как и в общей группе больных они оказались выше, чем при других вариантах, и, статистически незначимо ниже чем в контрольной группе в 1,06 (129,6±3,4 г/л; P>0.05) и 1,02 раза (3,84±0,61 x10^{12}/л; P>0.05). Среди больных с вариантом IgGλ в сравнении с контролем статистически недостоверно был ниже показатель гемоглобина в 1,08 раза (128,5±4,3г/л; P>0.05), медиана эритроцитов также имела недостоверный характер снижения в 1,07 раза (3,68±0,53 x10^{12}/л; P>0.05). Аналогичный статистически достоверный характер низкого уровня гемоглобина наблюдался и среди больных с IgAκ, с IgAλ и с неопределенными вариантами, где их медиана была ниже контроля соответственно на 1,1 (125,3±3,6 г/л; P>0.05), на 1,2 (119,4±1,9 г/л; P>0.05) и на 1,1 (126,6±5,7 г/л; P>0.05). Вместе с этим, среди этих же больных среднее содержание эритроцитов также было ниже чем в контрольной группе в на 1,07 (3,66±0,32 x10^{12}/л; P>0.05), 1,15 (3,42±0,15 x10^{12}/л; P>0.05) и 1,15 (3,41±0,71 x10^{12}/л; P>0.05), при этом различия между ними были статистически не достоверными (Таблица 2).

Таблица 2

Состояние показателей в периферической крови в основной группе больных ММ, (M±m)

Показатели	Группа				
	IgGκ	IgGλ	IgAκ	IgAλ	неопределенный вариант
Гемоглобин, г/л	129,6±3,4	128,5±4,3	125,3±3,6*	119,4±1,9	126,6±5,7
Эритроциты, (x10^{12}/л)	3,84±0,61	3,68±0,53	3,66±0,32	3,42±0,15	3,41±0,71
Тромбоциты, (x10^{9}/л)	212,4±9,11*	206,8±5,6*	198,5±4,4*	177,4±9,2*	199,5±11,2*
Лейкоциты, (x10^{9}/л)	6,91±1,12	6,82±1,04	5,8±0,94	5,4±0,72*	5,72±1,03*
Нейтрофилы, (%)	68,2±4,51	59,2±3,63	58,8±2,63	52,2±3,42	58,7±3,2
Лимфоциты, (%)	38,9±3,12	38,2±2,54	32,5±3,2	33,6±2,81	34,3±3,1
Моноциты, (%)	5,91±0,94	5,34±0,73	4,9±0,82	4,87±0,71	5,22±0,93
СОЭ, мм/ч	12,7±3,21***	13,2±2,35***	16,4±3,2***	18,8±2,83***#	17,8±3,12***

Примечание: *- *достоверность различий по сравнению с контролем: * -P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001; ^- достоверность различий по сравнению с пациентами ММ с IgGκ: ^ -P<0.05; ^^ -P<0.01; ^^^ -P<0.001; #- достоверность различий по сравнению с пациентами ММ с IgGλ: # -P<0.05; ## -P<0.01; ### -P<0.001.*

Сравнивая среди больных в сравнению с контролем содержание тромбоцитов было установлено их статистически достоверно низкое содержание среди больных в 1,5 раза (199,3±20,5 x10^{9}/л против 294,3±4,5 x10^{9}/л; P<0.05). По отношению к контрольным значениям тромбоцитов среди больных с иммунохимическим вариантом IgGκ их медиана была Сравнивая во 2-й и контрольной группах содержание тромбоцитов было установлено их статистически достоверно низкое содержание среди больных в 1,5 раза (199,3±20,5 x10^{9}/л против 294,3±4,5 x10^{9}/л; P<0.05). По отношению к контрольным значениям тромбоцитов среди больных с иммунохимическим вариантом IgGκ их медиана была достоверно ниже в 1,4 (212,4±9,11 x10^{9}/л; P<0.05), с IgGλ в 1,42 (206,8±5,6 x10^{9}/л; P<0.05), с IgAκ в 1,5 (198,5±4,4 x10^{9}/л; P<0.05), с IgAλ в 1,7 (177,4±9,2

x10⁹/л; P<0.05) и среди больных с неопределенным иммунохимическим вариантом в 1,5 раза (199,5±11,2 г/л; P<0.05). По медиане тромбоцитов во 2-й группе было очевидно, что они имели менее низкие показатели, чем в общей группе больных.

В отношении медианы лейкоцитов в основной и контрольной группах было установлено статистически не достоверное их снижение (6,32±0,98 x10⁹/л против 7,8±1,12 x10⁹/л; P>0.05), также характерно и для больных с иммунохимическим вариантом IgGκ (6,91±1,12 x10⁹/л; P>0.05), IgGλ (6,82±1,04 x10⁹/л; P>0.05) и IgAκ (5,8±0,94 x10⁹/л; P>0.05). Однако, среди больных с вариантом IgAλ и с неопределенным иммунохимическим вариантом среднее содержание лейкоцитов было ниже чем в контроле статистически достоверно соответственно в 1,45 (5,4±0,72 x10⁹/л; P<0.05) в 1,4 раза (5,72±1,03 x10⁹/л; P<0.05). В то же время медиана нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов не отклонялась от нормы, вместе с тем по сравнению с контрольными их значениями имелись некоторые отличия. Так в среднем в отношении контроля в основной группе среднее содержание нейтрофилов было незначимо ниже (62,7±5,4%; P>0.05), среди больных с вариантом IgGκ – несколько выше (68,2±4,51%; P>0.05). Тогда как у больных с IgGλ (59,2±3,63%; P>0.05), IgAκ (58,8±2,63%; P>0.05), с IgAλ (52,2±3,42%; P>0.05) и с неопределенным иммунохимическим вариантом (58,7±3,2%; P>0.05) медиана нейтрофилов была статистически недостоверно ниже контрольной медианы.

Среднее содержание лимфоцитов в основной группе было выше контроля по обшему показателю (37,9±2,82% против 36,2±2,1%; P>0.05), а также среди больных IgGκ (38,9±3,12%; P>0.05) и IgGλ (38,2±2,54%; P>0.05). Между тем, среди больных с IgAκ (32,5±3,2%; P>0.05), с IgAλ (33,6±2,81%; P>0.05), с неопределенным иммунохимическим вариантом (34,3±3,1%; P>0.05) медиана лимфоцитов была незначимо ниже, чем контрольной группе. Среднее число моноцитов в основной группе было ниже чем в контроле как по общему показателю (5,6±1,1% против 6,3±0,12%; P>0.05), так и среди больных с IgGκ (5,91±0,94%; P>0.05), IgGλ (5,34±0,73%; P>0.05), IgAκ (4,9±0,82%; P>0.05), IgAλ (4,87±0,71%; P>0.05) и с неопределенным иммунохимическим вариантом (5,22±0,93%; P>0.05).

Вместе с тем, среди больных основной группы медиана СОЭ была статистически достоверно выше контрольного уровня этого показателя как по общей медиане в 1,9 раза 124,5±2,82 мм/ч против 7,8±1,1 мм/ч; P<0.001), так при всех иммунохимических вариантах заболевания с IgGκ в 1,6 (12,7±3,21 мм/ч; P<0.05), IgGλ в 1,7 (13,2±2,35 мм/ч; P<0.01), IgAκ в 2,1 (16,4±3,2 мм/ч; P<0.001), IgAλ в 2,4 (18,8±2,83 мм/ч; P<0.001) и с неопределенным иммунохимическим вариантом в 2,3 раза (17,8±3,12 мм/ч; P<0.001). Вместе с этим медиана СОЭ среди больных с секрецией IgAκ и IgAλ была выше аналогичного среди больных с секрецией IgGκ и IgGλ соответственно в 1,3 (16,4±3,2 мм/ч против 12,7±3,21 мм/ч; P>0.05) и 1,42 раза (18,8±2,83 мм/ч против 13,2±2,35 мм/ч; P<0.05).

Заключение. Таким образом, сравнивая статус гематологических показателей крови в основной группе больных с контрольными значениями были обнаружены статистически достоверно низкие показатели тромбоцитов как в общем показателе в 1,5 раза (199,3±20,5 x10⁹/л; P<0.05), так и среди всех иммунохимических вариантах с максимально выраженным снижением при вариантах IgAκ в 1,5 (198,5±4,4 x10⁹/л; P<0.05) и IgAλ в 1,7 раза (177,4±9,2 x10⁹/л; P<0.05) и минимальным снижением при вариантах с IgGκ в 1,4 (5,4±0,72 x10⁹/л; P<0.05) и IgGλ 1,42 раза (206,8±5,6 x10⁹/л; P<0.05). Между тем, статистически значимые различия по медиане лейкоцитов хотя их содержание в группе не отклонялось от нормы наблюдались среди больных с неопределенными вариантами и с вариантом IgAλ, где содержание лейкоцитов было ниже чем в контроле в 1,45 (5,2±0,85 x10⁹/л; P<0.05) и 1,4 раза (5,72±1,03 x10⁹/л; P<0.01).

Помимо этого, статистически достоверные различия были и по показателю СОЭ, которая была статистически значимо выше по общей медиане в 1,9 раза (14,5±2,82 мм/ч против 7,8±1,1 мм/ч; P<0.001), а также при всех иммунохимических вариантах заболевания с IgGκ в 1,6 (12,7±3,21 мм/ч; P<0.05), IgGλ в 1,7 (13,2±2,35 мм/ч; P<0.05), IgAκ в 2,1 (16,4±3,2 мм/ч; P<0.001), IgAλ в 2,4 (18,8±2,83 мм/ч; P<0.001) и с неопределенным иммунохимическим вариантом в 2,3 раза (17,8±3,12 мм/ч; P<0.001). Более того, различия по медиане СОЭ были установлены и среди больных с вариантом IgAκ и IgAλ, где показатель СОЭ в сравнении соответственно с аналогичным среди больных с IgGκ и IgGλ был выше соответственно в 1,3 (16,4±3,2 мм/ч против 12,7±3,21 мм/ч; P>0.05) и 1,42 (18,8±2,83 мм/ч против 13,2±2,35 мм/ч; P<0.05) раза.

Вывод. Наиболее выраженные сдвиги в гематологических показателях у больных с множественной миеломой в предмобилизационный период характерны для больных с тяжелой цепью «IgA», а также с легкой цепью «λ», что может служить пациент-ассоциированным фактором, способствующим снижению эффективности мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cowan A. J. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review //Jama. – 2022. – Т. 327. – №. 5. – С. 464-477.

2. Chang H. H., Liou Y. S., Sun D. S. Hematopoietic stem cell mobilization //Tzu Chi Medical Journal. – 2022. – T. 34. – №. 3. – C. 270-275.

3. Elsabah H. et al. Real-world evidence of epidemiological trends, clinical presentation, and prognostic outcomes of multiple myeloma (2007-2021) //Frontiers in Medicine. – 2024. – T. 11. – C. 1338552.

4. Huang J. et al. The epidemiological landscape of multiple myeloma: a global cancer registry estimate of disease burden, risk factors, and temporal trends //The Lancet Haematology. – 2022. – T. 9. – №. 9. – C. e670-e677/

5. Isroilov A.A., Karimov Kh. Ya., Matkarimova D. S., Boboev K.T., Makhamadaliyeva G. Z. Analysis of efficiency of multiple myeloma therapy by the method of translation of autologic hemopoetic stem cells in Uzbekistan. Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition, volume 16 issue 10, P. 175-179.

6. Luo Q. et al. Multiple myeloma incidence, mortality, and prevalence estimates and projections, Australia, 1982–2043: a statistical modelling study //Medical Journal of Australia. – 2024. – T. 221. – №. 2. – C. 103-110.

7. Mafra A. et al. The global multiple myeloma incidence and mortality burden in 2022 and predictions for 2045 //JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2025. – T. 117. – №. 5. – C. 907-914.

8. Moreau P. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group //The Lancet Oncology. – 2021. – T. 22. – №. 3. – C. e105-e118.

9. Rodriguez-Otero P., Paiva B., San-Miguel J. F. Roadmap to cure multiple myeloma //Cancer treatment reviews. – 2021. – T. 100. – C. 102284.