

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.71-018.46-006.448
© Коллектив авторов, 2019

К.А. Белоусов¹, Т.А. Митина¹, Ю.Ю. Чукурина¹, А.К. Голенков¹,
Е.В. Трифонова¹, Е.В. Катаева¹, Ю.Б. Черных¹, Л.Л. Высоцкая¹,
С.Г. Захаров¹, Е.Ф. Клинушкина¹, А.Н. Митин², Б.А. Бакиров³

ИММУНОФЕНОТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

²ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить иммунофенотипические особенности миеломных плазматических клеток костного мозга (ПлК КМ) и циркулирующих опухолевых клеток периферической крови (ЦОК ММ) при множественной миеломе (ММ), осложненной плазмоцитомой.

Материал и методы. Обследовано 18 пациентов с ММ в возрасте от 41 года до 85 лет (Медиана возраста 58 лет). У всех были 3-я стадия ММ по Durie-Salmon и плазмоцитомы различной локализации. Средний индекс по шкале Карновского составил 40%. У 9 пациентов была первичная ММ, 9 человек ранее получали химиотерапию.

Результаты. У всех пациентов выявлена позитивная экспрессия антигенов CD56, CD81, CD27 и CD11c на ПлК КМ и ЦОК ММ. Отмечено увеличение частоты встречаемости позитивной экспрессии CD19, CD79b, низкая встречаемость позитивной экспрессии CD138 на ЦОК ММ. Экспрессия CD20 выявлялась достоверно чаще на ПлК КМ по сравнению с ЦОК ММ у пациентов с плазмоцитомой менее 7 см в диаметре.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о менее «зрелом» иммунофенотипе ЦОК ММ, ее высокой способности к распространению опухолевого процесса и появлению локального опухолевого роста.

Ключевые слова: множественная миелома, иммунофенотип, плазмоцитома, плазматические клетки, циркулирующие опухолевые клетки периферической крови.

K.A. Belousov, T.A. Mitina, Yu.Yu. Chuksina, A.K. Golenkov,
E.V. Trifonova, E.V. Kataeva, Yu.B. Chernykh, L.L. Vysotskaya,
S.G. Zakharov, E.F. Klinushkina, A.N. Mitin, B.A. Bakirov

IMMUNOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF TUMOR PLASMOCYTES OF BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD IN MULTIPLE MYELOMA COMPLICATED BY PLASMOCYTOMAS

Objective: to study the immunophenotypic features of bone marrow myeloma plasma cells (BM PC) and peripheral blood circulating tumor cells (CTC MM) with multiple myeloma (MM) complicated by plasmacytomas.

Materials and methods. 18 patients with MM, aged 41 to 85 years, were examined (Me 58). All had stage 3 disease according to Durie-Salmon and plasmacytomas of different localization. The average Karnowski index was 40%. 9 patients had primary MM, 9 previously received chemotherapy.

Results. All patients showed positive expression of CD56, CD81, CD27 and CD11c antigens on BM PC and CTC MM. An increase in the frequency of occurrence of positive expression of CD19, CD79b, a low occurrence of positive expression of CD138 on the CTC MM was noted. Expression of CD20 was detected significantly more often on BM PC as compared to CTC MM in patients with plasmacytomas less than 7 cm in diameter.

Conclusions. The results indicate a less «mature» immunophenotype of the CTC MM, its high ability to spread the tumor process, and the appearance of local tumor growth.

Key words: multiple myeloma, immunophenotype, plasmacytoma, plasma cells, peripheral blood circulating tumor cells.

Наличие экстрамедуллярных и костных плазмоцитом при множественной миеломе (ММ) создает серьезную клиническую ситуацию, характеризующуюся тяжелым течением заболевания и, как правило, плохим прогнозом в отношении показателей качества жизни и выживаемости пациентов [1]. Внедрение в терапию ММ, осложненной плазмоцитомой, ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов зачастую не позволяет достичь у этих пациентов хорошего противоопухолевого ответа, который

наблюдается в лечении неосложненной ММ [2]. Костные плазмоцитомы представляют собой опухолевые массы, поражающие осевой скелет (ребра, позвонки, череп, кости грудины и таза). Костные плазмоцитомы исходят из костного мозга через нарушенный кортикальный слой кости. Экстрамедуллярные плазмоцитомы являются опухолями мягких тканей различной анатомической ориентации. Они удалены от костного мозга. Возникновение экстрамедуллярных плазмоцитом при ММ может быть вы-

звано рядом причин: проведением инвазивных процедур (оперативное лечение, катетеризация), переломом кости, наличием плазмноклеточного лейкоза [2]. Механизмы возникновения как экстрамедуллярных плазмоцитом, так и плазмоцитом, связанных с костью, при впервые диагностированной и резистентной/рецидивной ММ еще недостаточно изучены. Ряд исследований, посвященных этой проблеме, показали, что экспрессия ядерного белка p53 в плазматических клетках (ПлК), наряду с увеличением их индекса пролиферации MIB-1, присутствует в 75% случаев ММ, осложненной экстрамедуллярными плазмоцитомами [3]. Наличие плазмоцитом при ММ часто ассоциируется с высокими уровнями лактатдегидрогеназы в сыворотке крови и комплексными цитогенетическими аномалиями [4,5,6], т.е. с прогностическими неблагоприятными факторами. При множественной миеломе важную роль играют адгезивные белки, экспрессированные на опухолевых клетках, такие как CD29 (бета1-интегрин), CD49d (альфа-4-интегрин, субъединица VLA-4), молекула межклеточной адгезии-1 CD54 (ICAM-1), CD138 (синдекан-1) и CD184 (CXCR4). Они участвуют в формировании адгезивной лекарственной устойчивости (CAM-DR) и процессах миграции опухолевых плазмоцитов [6]. Важно отметить, что способность бортезомиба избирательно ингибировать CD49d позволила впервые преодолеть адгезивную лекарственную устойчивость при ММ, ранее рефрактерной к винкристину, дексаметазону, доксорубину. Обсуждается значение мембранной молекулы адгезии CD56, потеря экспрессии которой плазматической клеткой, как правило, имеет место при прогрессии ММ, агрессивном течении заболевания и наличии плазмоцитом [2,7]. Возможные механизмы образования плазмоцитом при ММ также связаны со снижением экспрессии молекул клеточной адгезии, нарушением регуляции хемокиновых рецепторов (CD184) клетками микроокружения опухоли [8-11]. Наличие циркулирующих опухолевых плазматических клеток при ММ (ЦОК ММ) коррелирует с показателями прогрессии и низкой выживаемости при этом заболевании [12,13]. Установлены их некоторые отличия в экспрессии различных антигенов в сравнении с опухолевыми плазматическими клетками костного мозга (ПлК КМ) [14, 15]. Возможно, что различия иммунофенотипического профиля ПлК КМ и ЦОК ММ могут определять многообразие форм клинических проявлений ММ, что позволит определить новые ключевые показатели для оптимизации противоопухолевой терапии.

Цель исследования – изучить иммунофенотипические особенности миеломных плазматических клеток костного мозга (ПлК КМ) и циркулирующих опухолевых клеток периферической крови (ЦОК ММ) при множественной миеломе (ММ), осложненной плазмоцитомами.

Материал и методы

Обследовано 18 пациентов с ММ (9 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 41 года до 85 лет (Me возраста – 59 лет). У всех пациентов установлена 3-я стадия заболевания по Salmon-Durie, у 3-х (16,7%) пациентов – 3В ст. и плазмоцитомы различной локализации. У 9 (50%) пациентов выявлена миелома Gk, у 4-х (22,2%) пациентов – Gλ, по 1 пациенту – Ak, Aλ, Dλ. У 2-х (11,1%) пациентов выявлена парапротеинемия Бенс-Джонса (у 1 пациента – Бенс-Джонс k, у 1 – Бенс-Джонс λ). Протеинурия Бенс-Джонса зафиксирована у 9 пациентов. Средний уровень плазматических клеток в костном мозге по данным миелограммы составил 19,3% (0,4-69,0%). Два пациента получали на момент исследования заместительную почечную терапию. Средний индекс по шкале Карновского составил 40%. У 9 пациентов на момент исследования была впервые диагностирована ММ, 9 пациентов ранее получали противоопухолевую терапию (VCP, VMP, RVP), среднее количество курсов – 6,5 (1-13 курсов). Все 9 пациентов, ранее получавших терапию, находились в стадии рецидива или прогрессии заболевания. 13 (72,2%) пациентов имели плазмоцитомы с поражением костей различной локализации (позвоночник, кости черепа, ребра, ключица), у 5 (27,8%) пациентов имелись экстрамедуллярные плазмоцитомы (почки, яички, плевра, скелетная мышечная ткань). У 14 (77,8%) больных плазмоцитомы уже имелись на момент постановки диагноза, у 4 (22,2%) пациентов локальный опухолевый рост появился в процессе лечения. У 14 (77,8%) пациентов плазмоцитомы были более 7 см в диаметре. Примечательно, что у 100% пациентов с экстрамедуллярным поражением плазмоцитомы были более 7 см в диаметре. У всех пациентов наличие плазмоцитом было подтверждено гистологически. Помимо стандартных исследований при множественной миеломе, рекомендованных Международной рабочей группой по миеломе (IMWG) от 2014г., для уточнения локализации, размера и распространенности плазмоцитом пациентам проводились инструментальные исследования (УЗИ, КТ, МРТ). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ММ, осложненной плазмодитомами	
Всего пациентов	18
Мужчин/женщин	9/9
Медиана возраста, лет	Me 59 (41-85)
Распределение пациентов по изотипу парапротеина	9(50%) - G κ , 4(22,2%) - G λ , 1 A κ , 1 A λ , 1 D λ . 2(11,1%) парапротеинемия Бенс-Джонса: 1(Бенс-Джонс κ), 1 (Бенс-Джонс λ). Протеинурия Бенс-Джонса – 9 пациентов
Костные/экстрамедуллярные плазмцитомы	13 (72,2%)/5(27,8%)
Размер более/менее 7см в диаметре	14 (77,8%)/4 (22,2%)
Первичные/ранее получавшие лечение пациенты	9/9

Параллельное иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга (КМ) и образцов периферической крови было проведено всем больным с ММ методом четырехцветной лазерной проточной цитометрией (двухлазерным проточным цитофлюориметром FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения «CellQwest». Аспират костного мозга предварительно подвергали фильтрованию (фильтр Filcons, размер пор 70 мкм, Becton Dickinson, USA) и двукратной отмывке раствором фосфатно-солевого буфера (ФСБ), затем проводили лизис эритроцитов (лизирующим раствором PharmLyse (Becton Dickinson, USA), далее проводили двукратную отмывку раствором ФСБ. Образцы периферической крови предварительно разливали на несколько порций объемом по 500 мкл, лизировали эритроциты лизирующим раствором PharmLyse (Becton Dickinson, USA), дважды отмывали раствором ФСБ и концентрировали осадок в одной пробирке при 1500 об/мин 5 мин.

Далее образцы костного мозга и ПлК были инкубированы при комнатной температуре в течение 30 мин в темноте с моноклональными антителами (МАТ) определенной специфичности, конъюгированными с флюоресцентными красителями в различных сочетаниях. Использовали следующие МАТ: анти-CD38-FITC (HIT2), анти-CD138-PE (MI15); анти-CD45-PerCP, APC (2D1); анти-CD56-PE, APC (NCAM16.2); анти-CD11c-PE (S-HCL-3), анти-CD27-PE (M-T271), анти-CD28- PE (CD28.2), анти-CD79b-PE (3A2-2E7), анти-CD117- PerCP (104D2), анти- CD19-PerCP-Cy5,5; APC (SJ25C1); анти-CD20- APC (2H7), анти-CD33-APC (P67.6) (все производства

Becton Dickinson, USA); анти-CD81- PE (клон JC64) (производство Becton Coulter, USA).

Стратегия гейтирования и выбор иммунофенотипических маркеров, адаптированных для 4-цветного проточного цитометра, проведены в соответствии с рекомендациями Европейского Консорциума по проточной цитометрии (Euro-Flow, 2012). В качестве «каркасных» маркеров для идентификации и количественной оценки плазматических клеток наряду с характеристиками светорассеяния использованы CD38 и CD45. Основными этапами стратегии гейтирования плазматических клеток у больных ММ являлись выделение гейта CD38-позитивных клеток с высокой интенсивностью экспрессии – (bright) против канала бокового светорассеивания (SSC) с последующей оценкой в пределах гейта CD38+(bright) содержания позитивных клеток по интересующим антигенам. Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20% опухолевых клеток [16,17]. Нормальные плазматические клетки КМ и плазматические клетки образцов периферической крови (ОПК) исключались по фенотипу CD45+(bright)CD19+CD56-. В анализ включалось не менее 500.000 событий. Количественная оценка ПлК проводилась по содержанию CD38+(bright) клеток в пересчете на все ядро-содержащие клетки (ЯК) костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica v. 8.0. с расчетом средней и квадратичной ошибки средней ($M \pm m$), медианы с указанием минимального и максимального значений. Для определения статистической значимости различий в средних значениях количественных показателей использовался критерий Стьюдента. Частота встречаемости антигенов в исследуемых когортах пациентов сравнивалась по критерию Фишера.

Результаты

На рис. 1 и 2 представлены данные по частоте встречаемости позитивных антигенов в гейте ПлК CD38+(bright) в сравнительном аспекте между плазматическими клетками костного мозга (ПлК КМ) и циркулирующими опухолевыми клетками множественной миеломы (ЦОК ММ) у разных групп пациентов с плазмодитомами.

У больных с впервые выявленной ММ, осложненной плазмодитомами, частота встречаемости позитивной экспрессии CD138 достоверно ($p=0,01$) более низкая у циркулирующих опухолевых клеток множественной миеломы (ЦОК ММ) по сравнению с плазма-

тическими клетками костного мозга (ПлК КМ). У пациентов обнаружена высокая частота встречаемости позитивной экспрессии маркеров CD56, CD11c, CD81, CD27, CD28 как на опухолевых ПлК КМ, так и на ЦОК ММ. В группе пациентов, ранее получавших терапию, частота встречаемости позитивной экспрессии CD138 также достоверно ($p=0,004$) снижена у ЦОК ММ по сравнению с ПлК КМ. У пациентов с впервые выявленной ММ достоверных различий в определении позитив-

ной экспрессии таких антигенов, как CD56, CD11c, CD81, CD27, CD28, CD19, CD20, CD79b, не установлено. Позитивная экспрессия миелоидных антигенов CD117 и CD33 встречалась в единичных наблюдениях как на ПлК КМ, так и на ЦОК ММ (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, частота встречаемости позитивной экспрессии CD79b на ПлК костного мозга у пациентов с впервые выявленной ММ достоверно выше ($p=0,01$), чем у пациентов, ранее получавших лечение.

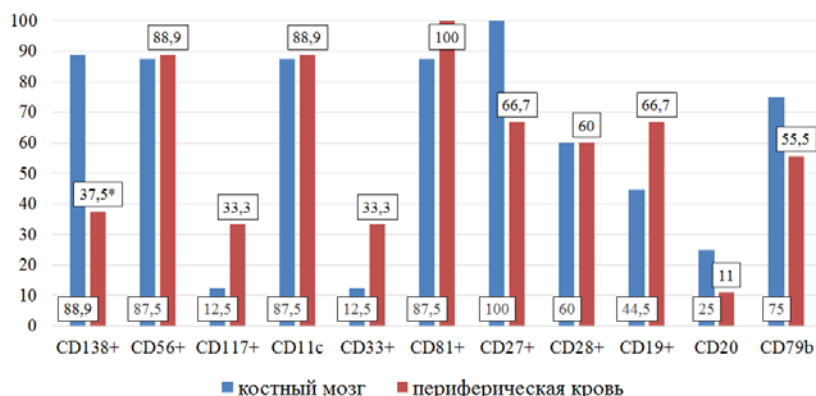


Рис. 1. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте плазматических клеток CD38+(bright) костного мозга и периферической крови у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. * $p=0,01$

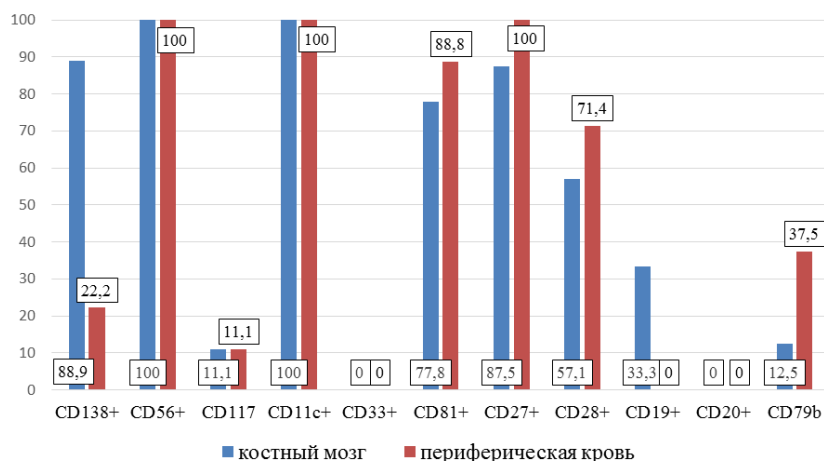


Рис. 2. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте ПлК КМ(CD38+++) и ЦОК ММ у пациентов, ранее получавших терапию. * $p=0,004$

Таблица 2

Сравнительная оценка определения позитивных антигенов ПлК КМ у пациентов с впервые выявленной ММ и пациентов с плазмодитомы, ранее получавших терапию

Показатель	Пациенты с впервые выявленной ММ	Пациенты, ранее получавшие терапию	p
CD138+	8/9 (88,9%)	8/9(88,9%)	1,00
CD56+	7/ 8 (87,5%)	9/9(100%)	0,27
CD117+	1/8 (12,5%)	1/9(11,1%)	0,93
CD11c+	7/8 (87,5%)	8/8(100%)	0,30
CD33+	1/8 (12,5%)	0/8	0,30
CD81+	7/8 (87,5%)	7/9 (77,7)	0,60
CD27+	8/8 (100 %)	7/8 (87,5)	0,30
CD28+	3/5 (60,0%)	4/7(57,1%)	0,92
CD19+	4/9 (44,4%)	3/9(33,3)	0,63
CD20+	2/8 (25,0%)	0/9	0,11
CD79b+	6/8 (75%)	1/8(12,5%)	0,01

При анализе данных, представленных в табл. 3, установлено, что частота встречаемости позитивной экспрессии CD19 на ЦОК ММ

у пациентов с впервые выявленной ММ достоверно выше ($p=0,003$), чем у пациентов, ранее получавших терапию. Таким образом, у паци-

ентов с впервые выявленной ММ наблюдалась более высокая частота встречаемости антигенов в ранней стадии дифференцировки плазматических клеток CD79b и CD19 в костном мозге и в периферической крови. Помимо анализа частоты встречаемости нами была проведена

количественная оценка плазматических клеток, экспрессирующих CD138 (табл. 4, 5). Количественная оценка всех ПЛК проводилась по содержанию CD38+(bright)-клеток в пересчете на все ядросодержащие клетки (ЯСК) костного мозга и периферической крови.

Таблица 3

Сравнительная оценка выявленных позитивных антигенов циркулирующих опухолевых клеток ММ у пациентов с впервые выявленной ММ и пациентов, ранее получавших терапию

Показатель	Пациенты с впервые выявленной ММ	Пациенты, ранее получавшие терапию	p
CD138+	3/8 (37,5%)	2/9(22,2%)	0,49
CD56+	8/9 (88,9%)	9/9(100%)	0,30
CD117+	3/9 (33,3%)	1/9(11,1%)	0,26
CD11c+	8/9 (88,9%)	8/8 (100%)	0,33
CD33+	3/9 (33,3%)	0/8	0,07
CD81+	9/9 (100%)	8/9(88,9%)	0,30
CD27+	6/9 (66,7%)	8/8(100%)	0,07
CD28+	3/5 (60,0%)	5/7(71,4%)	0,68
CD19+	6/9 (66,7%)	0/9	0,003
CD20+	1/9 (11,1%)	0/9	0,30
CD79b+	5/9 (55,5%)	3/8 (37,5%)	0,46

Таблица 4

Количество опухолевых плазматических клеток и особенности экспрессии CD138 в ПЛК КМ и ЦОК ММ у больных с впервые выявленной ММ, осложненной плазмодитомой (n=9), %

Показатель	Костный мозг (ПЛК ММ) M±m; Me (min-max)	Периферическая кровь (ЦОК ММ) M±m; Me (min-max)	p
CD38+(bright) клетки от всех ЯСК Из них:	4,17±1,64; 1,5 (0,1-12,6)	1,62±0,6; 1,2 (0,1-2,9)	P>0,05
CD138+клетки	82,77±5,97	18,2±8,4	P<0,001 p=0,0000
CD138- клетки	16,0±6,3	88,8±4,0	P<0,001 (p=0,0000)

При сравнительном анализе количества плазматических клеток, рассчитанных в процентах от всех ядросодержащих клеток, у пациентов с впервые выявленной ММ не выявлено существенных различий между количеством плазмодитов костного мозга и циркулирующих опухолевых клеток, обнаруженных

в периферической крови. ЦОК ММ у больных с впервые выявленной ММ характеризовались достоверным ($p<0,001$) снижением экспрессии молекулы синдекана-1 (CD138), значительным увеличением ($p<0,001$) содержания популяции CD138-негативных плазматических клеток.

Таблица 5

Количество опухолевых плазматических клеток и особенности экспрессии CD138 в ПЛК КМ и ЦОК ММ у ранее получавших терапию больных ММ, осложненной плазмодитомой (n=9), %

Показатель	Костный мозг (ПЛК ММ) M±m; Me (min-max)	Периферическая кровь (ЦОК ММ) M±m; Me (min-max)	p
CD38+(bright) клетки от всех ЯСК Из них:	5,25±2,2; 4,1 (0,5-78)	2,07±0,7; 1,6 (0,1-81,3)	P>0,05
CD138+клетки	79,4±7,3	23,6±10,8	P<0,001 (p=0,0003)
CD138- клетки	20,95±7,2	73,4±10,6	P<0,001 (p=0,0005)

Среди пациентов с ММ, получавших терапию, также не было отмечено существенных различий между количеством плазмодитов костного мозга и циркулирующих опухолевых клеток, рассчитанных в процентах от всех ЯСК. ЦОК ММ у этой группы пациентов также характеризовались достоверным снижением ($p=0,0003$) экспрессии молекулы синдекана-1 (CD138+) и увеличением ($p=0,0005$) содержания популяции CD138-негативных ПЛК.

Все 5 пациентов с экстрамедуллярными плазмодитомой ранее получали противоопухолевую терапию, были в стадии прогрессии заболевания. У 1 пациента иммунофенотипы ПЛК КМ и ЦОК ММ были идентичными, причем содержание ПЛК в костном мозге и в пе-

риферической крови составляло 78 и 81,3% соответственно. Иммунофенотип ПЛК данного пациента представлен CD138+ CD56+ CD81+ CD117- CD19- CD20- CD45 (-/+). Клиническое течение ММ у него было быстро прогрессирующим с наличием плазмодитомы, хронической почечной недостаточности и исходом в плазмодиточный лейкоз.

Остальные 4 пациента имели содержание ПЛК костного мозга от ЯСК в диапазоне от 0,5 до 4,1%; в периферической крови – от 0,04 до 2,4%. У всех этих пациентов наблюдалась позитивная экспрессия CD79b на ПЛК периферической крови, у 3-х – позитивная. Фенотип ПЛК КМ характеризовался CD138+ во всех случаях; CD56 (-) наблюдался у 1 пациента, что сопро-

воздавалось позитивной экспрессией CD11c, CD81, CD27, CD79b, отсутствием экспрессии CD19 и CD20; в ПлК ПК этого пациента обнаружены CD56 (+), позитивность CD11c, CD81,

CD27, CD19, CD79b, отсутствие экспрессии CD20, CD117, CD33. В 1 случае обнаружена позитивная экспрессия CD117 в ПлК костного мозга и периферической крови (табл. 6).

Таблица 6

Иммунофенотип ПлК КМ и ЦОК ММ у пациентов с экстрамедуллярными плазмочитами

Пациент	Антиген	CD138	CD56	CD117	CD11c	CD33	CD81	CD27	CD28	CD19	CD20	CD79b
1.	ПлК КМ	+	+	-	0	0	+	0	0	-	-	0
	ЦОК ММ	+	+	-	0	0	+	0	0	-	-	0
2.	ПлК КМ	+	-	-	+	-	+	+	0	-	-	+
	ЦОК ММ	+	+	-	+	-	+	+	0	+	-	+
3.	ПлК КМ	+	+	-	+	--	+	+	+	-	-	-
	ЦОК ММ	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+
4.	ПлК КМ	+	+	-	++	-	-	+	-	-	-	-
	ЦОК ММ	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
5.	ПлК КМ	+-	+	+	++	-	+	+	+	+-	-	+
	ЦОК ММ	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+

Анализ частоты обнаружения позитивной экспрессии изучаемых поверхностных молекул у пациентов с костными и экстрамедуллярными плазмочитами (рис. 2) показал, что только в группе пациентов с костными плазмочитами частота встречаемости позитивной экспрессии CD138 достоверно ($p=0,0004$) ниже при ЦОК ММ по сравнению с ПлК КМ. Напротив, у пациентов с наличием экстрамедуллярных плазмочитом не получено достоверных различий по частоте встречаемости изучаемых антигенов между ПлК КМ и ЦОК ММ. Оценка параметров поверхностного фенотипа опухолевых плазматических клеток костного мозга в группах пациентов с костными и экстрамедуллярными плазмочитами не выявила достоверных различий в

частоте экспрессии большинства изучаемых маркеров (рис. 3,4).

При оценке фенотипических особенностей ЦОК ММ в двух сравниваемых группах выявлена достоверно ($p=0,0004$) более высокая частота встречаемости CD79b у пациентов с экстрамедуллярными плазмочитами (табл. 7). При сравнении частоты встречаемости позитивной экспрессии изучаемых поверхностных антигенов на ПлК КМ и ЦОК ММ в группах пациентов с плазмочитами в зависимости от размеров образования (более или менее 7 см) (рис. 5, рис. 6) нами была определена достоверно ($p=0,008$; $p=0,03$ соответственно) более низкая частота встречаемости позитивной экспрессии CD138 на ЦОК ММ в обеих группах пациентов (табл. 8).

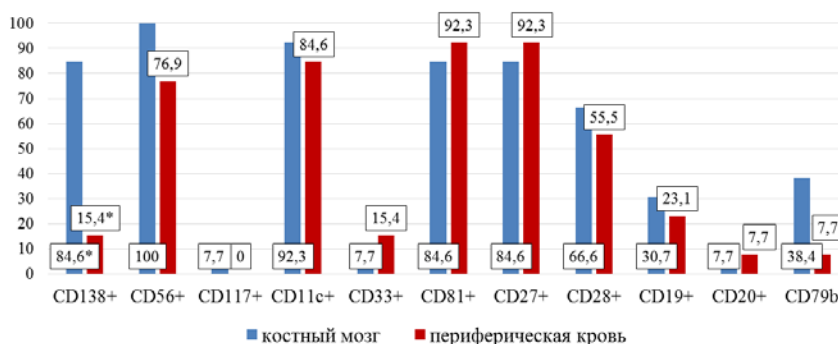


Рис. 3. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте ПлК КМ (CD38+++ и ЦОК ММ у пациентов с ММ с костными плазмочитами. * $p=0,0004$

Таблица 7

Сравнительная оценка выявляемости позитивных антигенов ЦОК ММ у пациентов с костными и экстрамедуллярными плазмочитами

Показатель	Пациенты с костными плазмочитами	Пациенты с экстрамедуллярными плазмочитами	p
CD138+	2/13 (15,3%)	3/5(60%)	0,06
CD56+	10/13 (76,9%)	5/5(100%)	0,24
CD117+	0/13	1/5(20%)	0,10
CD11c+	11/13 (84,6%)	4/4(100%)	0,40
CD33+	2/13 (15,3%)	0/4	0,40
CD81+	12/13 (92,3%)	4/5(80%)	0,46
CD27+	12/13 (92,3%)	4/4(100%)	0,57
CD28+	5/ 9 (55,6 %)	2/3(66,6%)	0,74
CD19+	3/13 (23,1%)	1/5(20%)	0,89
CD20+	1/13 (7,6%)	0/5	0,52
CD79b+	1/13 (7,6%)	4/4(100%)	0,0004

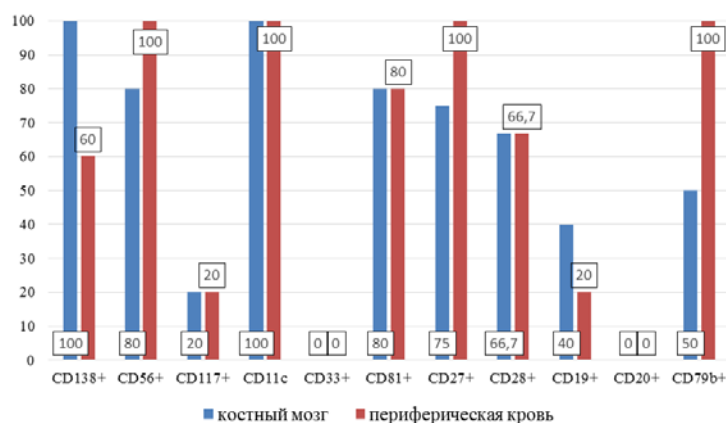


Рис. 4. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте ПлК КМ (CD38+++) и ЦОК ММ у пациентов с ММ с экстрамедуллярными плазмочитомами

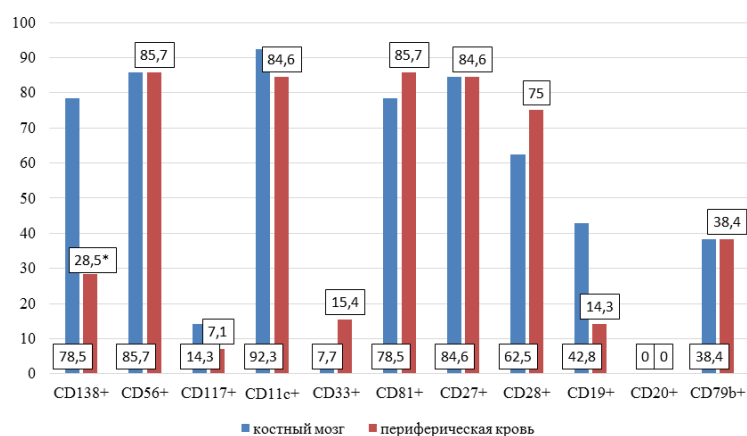


Рис. 5. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте ПлК КМ (CD38+++) и ЦОК ММ у пациентов с ММ с плазмочитомами более 7 см в диаметре. *p=0,008

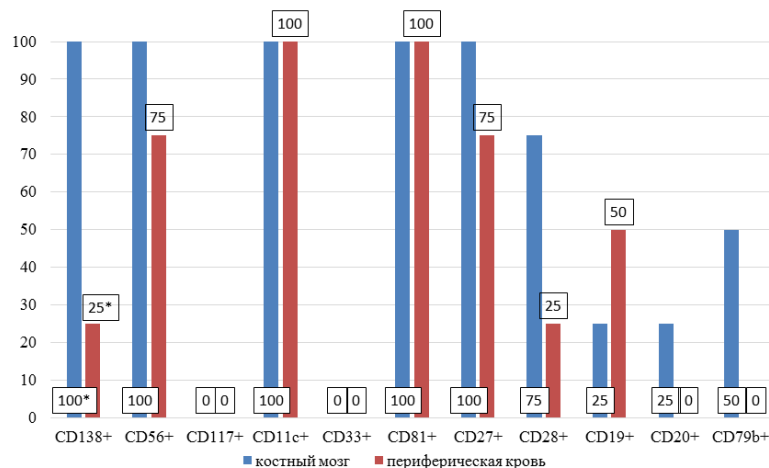


Рис. 6. Частота встречаемости поверхностных антигенов в гейте ПлК (CD38+++) у пациентов с ММ с плазмочитомами менее 7 см в диаметре. *p=0,03

Таблица 8

Сравнительная оценка выявляемости позитивных антигенов ПлК КМ у пациентов с плазмочитомами более 7 и менее 7 см

Показатель	Плазмочитома более 7 см	Плазмочитома менее 7 см	p
CD138+	11/14(78,5%)	4/4(100%)	0,31
CD56+	12/14(85,7%)	4/4(100%)	0,42
CD117+	2/14(14,2%)	0/4	0,42
CD11c+	12/13(92,3%)	4/4(100%)	0,57
CD33+	1/13(7,6%)	0/4	0,57
CD81+	11/14(78,5%)	4/4(100%)	0,31
CD27+	11/13(84,6%)	4/4(100%)	0,40
CD28+	5/8 (62,5%)	3/4(75%)	0,67
CD19+	6/14 (42,8%)	1/4(25%)	0,52
CD20+	0/14	1/4(25%)	0,05
CD79b+	5/13(38,4%)	2/4 (50%)	0,68

При сравнении фенотипических особенностей ПлК КМ и ЦОК ММ у пациентов с ММ в зависимости от размеров плазмцитом (табл. 8) нами отмечено, что у пациентов с плазмцитомой размером менее 7 см в диаметре отмечалась значительно ($p=0,05$) более высокая частота позитивной экспрессии CD20 только на ПлК КМ по сравнению с пациентами, имеющими плазмцитомы более 7 см в диаметре. Стоит отметить, что ЦОК ММ у всех пациентов сравниваемых групп не экспрессировали данную молекулу.

Обсуждение

Нами выявлено, что общее количество ЦОК ММ (в % от ЯСК) достоверно не отличалось от числа опухолевых плазматических клеток костного мозга как у впервые выявленных, так и у ранее получавших терапию пациентов с ММ, осложненной плазмцитомой. Возможно, это положение является особенностью при таком клинически осложненном варианте заболевания. Сравнительный анализ фенотипических особенностей ПлК КМ и ЦОК ММ у пациентов выявил выраженные статистически значимые различия по частоте встречаемости и интенсивности экспрессии антигена CD138, который представлен на большей части популяции ПлК КМ, но при этом практически мало экспрессирован на популяции ЦОК ММ. Этот факт является весьма важным в понимании механизмов метастазирования при ММ с формированием участков локального опухолевого роста.

Синдекан-1 (CD138) как адгезивная молекула обеспечивает связь плазматической клетки с костно-мозговым микроокружением и способствует ее выживаемости [18]. Лишенные этого белка опухолевые плазматические клетки, вероятно, теряют связь с костно-мозговым матриксом и выходят в циркуляцию, где выживаемость им обеспечивает высокая экспрессия CD38, CD56, CD81 и другие поверхностные белки, в том числе и адгезивные, позволяющие ЦОК ММ сохранять активность в периферической крови и фиксироваться в некроветворных тканях. Это предположение подтверждается клинической характеристикой пациентов, принявших участие в этом исследовании и имевших опухолевое поражение центральной нервной системы, почек, яичек или иной локализацией.

В процессе дифференцировки В-клетки памяти в плазматическую клетку происходят постепенная утрата экспрессии В-ассоциированных маркеров (CD19, CD20, CD27), снижение и/или утрата экспрессии CD45, усиление экспрессии CD38 и CD138.

Экспрессия синдекана-1 (CD138) характерна только для плазматических клеток, независимо от того, являются ли они нормальными или злокачественными. Низкий уровень пролиферации (менее 1%) миеломных плазматических клеток и рецидивирующее течение ММ являются причиной предположения о самовоспроизводимости популяции миеломных клеток (стволовых опухолевых клеток ММ), способной к возобновлению роста опухоли и устойчивой к терапии [19]. Было установлено, что роль стволовых миеломных клеток могут играть плазматические клетки, в которых отсутствует экспрессия CD138 [20]. Некоторые экспериментальные и клинические исследования показали, что CD138-негативные клетки отличались более высокой клоногенной активностью и более выраженной экспрессией CD19 и CD20. Они способны при длительном культивировании восстанавливать CD138-позитивную популяцию клеток миеломы, а также обладают устойчивостью к химиотерапии. Некоторые авторы охарактеризовали данную популяцию клеток как менее зрелую и обладающую повышенным пролиферативным потенциалом [21-25]. Кроме того, потеря внеклеточного домена синдекана-1 в результате протеолитического высвобождения («shedding», или «слущивание») может приводить к увеличению уровня сывороточного синдекана-1 у больных с ММ и снижению выживаемости [26].

Позитивная экспрессия CD19 на ЦОК ММ выявлялась достоверно чаще, чем на ПлК КМ, у впервые диагностированных пациентов с ММ, осложненной плазмцитомой. Этот факт свидетельствует о менее «зрелой» с биологической точки зрения популяции опухолевых клеток, обнаруженных в периферической крови. Кроме того, повышенная экспрессия CD19 на опухолевых клетках костного мозга часто коррелирует с неблагоприятным цитогенетическим профилем [27].

CD79b – трансмембранный гетеродимер – является антигеном дифференцировки В-лимфоцитов и участвует в проведении активационных сигналов [28].

Частота встречаемости позитивной экспрессии CD79b на ПлК костного мозга у впервые выявленных пациентов достоверно выше, чем у ранее получавших терапию пациентов, а выраженное увеличение частоты встречаемости CD79b на ЦОК ММ в большей степени характерно для экстрамедуллярных плазмцитом. Таким образом, выявление позитивной экспрессии CD79b ПлК КМ у впервые выявленных пациентов может означать

повышение риска развития экстрамедуллярных плазмочитом, а также может указывать на включающиеся механизмы редактирования опухоли, которые позволяют избегать противоопухолевый контроль, реализуемый проводимыми терапевтическими опциями и собственнo иммунной системой пациента.

Экспрессия поверхностного CD20 была обнаружена достоверно чаще на ПлК КМ по сравнению с ЦОК ММ у пациентов с размерами плазмочитом менее 7 см в диаметре. Этот факт трудно объяснить. Позитивная экспрессия CD20 встречается в 10-15% случаев у больных с ММ и коррелирует с редким клинико-морфологическим вариантом «Small lymphocyte-like plasma cell myeloma» и наличием неблагоприятных генетических аномалий в виде транслокаций (11;14) [29,30].

Обычно в процессе дифференцировки плазматическая клетка теряет молекулу CD20, поэтому обнаружение ее мембранной экспрессии на ПлК КМ у пациентов с плазмочитомами менее 7 см в диаметре, возможно, свидетельствует о некоторой фенотипической «незрелости» или может коррелировать с меньшей пролиферативной активностью этого опухолевого клона. Отсутствие экспрессии CD20 на ЦОК ММ, вероятно, связано с потерей этой молекулы при выходе плазматической клетки из костного мозга в периферическую кровь. Полученные данные требуют дальнейшего изучения пролиферативного потенциала плазматических клеток при ММ.

Значение экспрессии молекул CD27 (антиген дифференцировки В-клеток – клеток-памяти) и CD28 на опухолевых плазматических клетках при ММ в настоящее время интенсивно изучается. По данным некоторых исследователей снижение экспрессии CD27 и высокий уровень экспрессии CD28 на опухолевых плазматических клетках являются факторами развития медуллярных или экстрамедуллярных рецидивов при ММ. Вместе с тем высокая экспрессия CD28, определяемая на ЦОК ММ, способствует избеганию апоптоза плазмочитами опухолевого клона. [31,32].

Заключение

В результате исследования нами получены данные о существовании у больных с ММ, осложненной плазмочитомами, субклона циркулирующих опухолевых клеток, характеризующихся уникальным иммунофенотипическим профилем экспрессии поверхностных антигенов. Существенное увеличение частоты встречаемости позитивной экспрессии антигенов CD19, CD79b, выраженное снижение

экспрессии молекулы адгезии (CD138) на ЦОК ММ свидетельствуют о менее «зрелом» фенотипе этой популяции и потенциально высокой ее способности к диссеминации.

В ходе проведенного исследования установлено, что независимо от статуса заболевания, вида и размера плазмочитом, частота встречаемости позитивной экспрессии CD138 значительно ниже на ЦОК ММ, чем на ПлК КМ. Экспрессия этого белка на поверхности миеломной клетки обеспечивает связь опухоли с костно-мозговым матриксом и способствует ее выживанию [33]. Таким образом, вероятно, что потеря молекулы синдекана-1 имеет отношение к миграции опухолевых плазмочитов из костного мозга в периферическую кровь, где циркулирующая опухолевая клетка за счет (в первую очередь) высокой экспрессии CD38 поддерживает свой гомеостаз. Выявленная позитивная экспрессия адгезивных молекул CD11c и CD56, представленных на ЦОК ММ, может способствовать аккумуляции этих клеток в различных местах и способствовать росту плазмочитом. Эти результаты получены у больных с ММ, осложненной плазмочитомами. В то же время в ранее опубликованных литературных источниках [34,35] нет ссылок на такое клиническое течение заболевания. В этой связи мы предполагаем связь наличия плазмочитом при ММ с высокой экспрессией адгезивных молекул.

Наличие ЦОК при ММ указывает на то, что зрелые опухолевые плазматические клетки обладают пластичностью и в определенных условиях способны трансформироваться в клетки, сходные по своим характеристикам со стволовыми опухолевыми клетками.

Выявленное в данном исследовании сочетание определенных иммунофенотипических маркеров, экспрессируемых ПлК КМ, позволяет у пациентов с впервые выявленной ММ прогнозировать развитие таких важных осложнений, как появление экстрамедуллярных или солитарных костных плазмочитом. Наличие клона ЦОК ММ создает предпосылки к распространению опухолевого процесса и появлению локального опухолевого роста и требует отдельного иммунологического мониторинга. При иммунофенотипическом исследовании пациентов с ММ представляется необходимым учитывать популяцию CD138-негативных миеломных клеток как в компартменте ПлК КМ, так и при детекции ЦОК ММ, что позволит прогнозировать развитие заболевания и корректировать терапию.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Белушов Кирилл Александрович – научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: k_bel88@mail.ru.

Митина Татьяна Алексеевна – д.м.н., руководитель отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: mi_69@inbox.ru.

Чуксина Юлия Юрьевна – старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. E-mail: tchuxina2009@yandex.ru.

Голенков Анатолий Константинович – д.м.н., профессор кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Трифорова Елена Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Катаева Елена Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Черных Юлия Борисовна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Высоцкая Людмила Леонидовна – к.м.н., научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Захаров Сергей Геннадьевич – научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Клинушкина Елена Федоровна – м.н.с., зав. отделением клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО МОНИКИ. Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Митин Александр Николаевич – зав. лабораторией дифференцировки лимфоцитов ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Bakirovb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Damaj G, Mohy M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol* 2004;73:402.
2. Bladé J, Fernández de Larrea C, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29:3805-12.
3. Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. *Leuk Res* 2009;33:1357-60.
4. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade. *Ann Intern Med* 1989;110:521-5.
5. Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, et al. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;118:1041-7.
6. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I. Клиническая онкогематология. 2013, №3 т.6: с. 237-254.
7. Noborio-Hatano K, Kikuchi J, Takatoku M, et al. Bortezomib overcomes cell-adhesion mediated drug resistance through down regulation of VLA-4 expression in multiple myeloma. *Oncogene* 2009;28:231-42.
8. Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol* 2005;205: 92-101.
9. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkan A, et al. Bortezomib and extramedullary disease in multiple myeloma. The shine and dark side of the moon. *Leuk Res* 2007;31:1153-5.
10. Oliveira AM, Maria DA, Metzger M, et al. Thalidomide treatment down-regulates SDF-1 alpha and CXCR4 expression in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2009;33:970-3.
11. Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:10-8.
12. Hedvat CV, Comenzo RL, Teruya-Fedstein J, et al. Insights into extramedullary tumor cell growth revealed by expression profiling of human plasmacytomas and multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;122: 728-44.
13. Paiva B, Paino T, Sayagues J-M, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Blood* 2013; 122: 3591–3598.
14. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2276–2279.
15. С.В. Шевелев, Т.А. Митина, Ю.Б. Черных, Е.В. Катаева, В.В. Яздовский, Ю.Ю. Чуксина. Иммунофенотипирование трансформированных плазматических клеток костного мозга у больных множественной миеломой. *Евразийский онкологический журнал* 33(03)2014. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 16-18 сентября 2014 - Т.33 (03) - С.631-632.
16. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. T Jelinek, R Bezdekova, M Zatopkova, L Burgos, 3M Simicek, T Sevcikova, B Paiva, R Hajek. *Blood Cancer J* 2017 Oct; 7(10): e617. Published online 2017 Oct 20.
17. О.Ю. Якимович, О.М. Вотякова, Н.В. Любимова, Н.Н. Тупицин. Клиническая онкогематология, 2016; 9 (3): 926-301.
18. Maria Kraj, Joanna Kopec-Szlezak, Ryszard Pogod, Barbara Kruk. *Folia Histochemica et cytobiologica*, Vol.49, №1, 2011 p. 168-182.
19. Liu Z, Xu J, He J, Zheng Y, Li H, Lu Y, Qian J, Lin P, Weber DM, Yang J, Yi Q. A critical role of autocrine sonic hedgehog signaling in human CD138+ myeloma cell survival and drug resistance. *Blood*. 2014 Sep 25;124(13):2061-71.
20. Yaccoby S. The phenotypic plasticity of myeloma plasma cells as expressed by dedifferentiation into an immature, resilient, and apoptosis-resistant phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7599-606.
21. Matsui W., Huff C.A., Wang Q. et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 103 (6):2332-6.
22. Reghunathan R., Bi C., Lui S.C. et al. Clonogenic multiple myeloma cells have shared stemness signature associated with patient survival. *Oncotarget* 2013; 4(8): 1230-40.
23. Fuhler G.M., Baanstra M., Chesik D. et al. Bone marrow stromal cell interaction reduces syndecan-1 expression and induces kinomic changes in myeloma cells. *Exp. Cell Res.* 2010; 316(11): 1816-28.
24. Zlei M., Egert S., Wider D. et al. Characterization of in vitro growth of multiple myeloma cells. *Exp. Hematol* 2007; 35(10): 1550-61.
25. Matsui W., Wang Q., Barber J.P. et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008; 68 (1): 190-7.
26. Kawano Y., Fujiwara S., Wada N et al. Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide. *Int. J. Oncol.* 2012; 41(3):876-84.
27. Seidel C., Sundan A., Hjorth M. Et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95(2):388-92.

28. Andrei Garifullin, Irina Martynkevich, Sergei Voloshin, Alexei Kuvshinov, Ludmila Martynenko, Elizaveta Kleina and Kudrat Abdulkadyrov. The Frequency of Genetic Anomalies According to Clonal Plasma Cells' Phenotype in Patients with Newly Diagnosed (ND) Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2015 126:5316.
29. Ilić V1, Milosević-Jovčić N, Petrović S, Marković D, Bila J, Bosković D, Stefanović G, Marković O, Glibetić M. Signaling status of IgG B cell receptor (IgG BCR) is indicative for an activated state of circulating B cells in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2007 Dec;86(12):905-12.
30. Nelly Robillard, Hervé Avet-Loiseau, Richard Garand, Philippe Moreau, Danielle Pineau, Marie-Josée Rapp, Jean-Luc Harousseau and Régis Bataille. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. *Blood* 2003 102:1070-1071.
31. Heerema-McKenney A et al. Clinical, immunophenotypic, and genetic characterization of small lymphocyte-like plasma cell myeloma: a potential mimic of mature B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(2): 265–270.
32. Karthick R.M. Raja, Lucie Kovarova and Roman Hajek. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *British Journal of Haematology*, 2010, 149, 334-351.
33. Megan E. Murray, Catherine M. Gavile, Jayakumar R. Nair, Chandana Koorella, Louise M. Carlson, Daniela Buac, Adam Utley, Marta Chesi, P. Leif Bergsagel, Lawrence H. Boise and Kelvin P. Lee. CD28-Mediated Pro-Survival Signaling in Multiple Myeloma, *Blood* 2014 123:3770-3779.
34. Lukas Janker, Rupert Laurenz Mayer, Andrea Bileck, Dominique Kreutz, Johanna C. Mader, Kirsten Utpatel, Daniel Heudobler, Hermine Agis, Christopher Gerner and Astrid Slany Metabolic, anti-apoptotic and immune evasion strategies of primary human myeloma cells indicate adaptations to hypoxia.
35. Paiva B, Paino T, Sayagues JM, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M, Mota I, Sanchez ML, Bárcena P, Aires-Mejía I, Corchete L, Jimenez C, Garcia-Sanz R, Gutierrez NC, Ocio EM, Mateos MV, Vidriales MB, Orfao A, San Miguel JF. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile.

REFERENCES

1. Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol* 2004;73:402.
2. Bladé J, Fernández de Larrea C, et al. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29:3805-12.
3. Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma. *Leuk Res* 2009;33:1357-60.
4. Barlogie B, Smallwood L, Smith T, Alexanian R. High serum levels of lactic dehydrogenase identify a high-grade. *Ann Intern Med* 1989;110:521-5.
5. Fassas AB, Spencer T, Sawyer J, et al. Both hypodiploidy and deletion of chromosome 13 independently confer poor prognosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;118:1041-7.
6. Bessmel'tsev S.S. Mnozhestvennaya mieloma (patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'nyi diagnoz). Chast' I. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2013, №3 t.6: s. 237-254. (in Russ)
7. Noborio-Hatano K, Kikuchi J, Takatoku M, et al. Bortezomib overcomes cell-adhesion mediated drug resistance through down regulation of VLA-4 expression in multiple myeloma. *Oncogene* 2009;28:231-42.
8. Kremer M, Ott G, Nathrath M, et al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol* 2005;205: 92-101.
9. Ali R, Ozkalemkas F, Ozkan A, et al. Bortezomib and extramedullary disease in multiple myeloma. The shine and dark side of the moon. *Leuk Res* 2007;31:1153-5.
10. Oliveira AM, Maria DA, Metzger M, et al. Thalidomide treatment down-regulates SDF-1 alpha and CXCR4 expression in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2009;33:970-3.
11. Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:10-8.
12. Hedvat CV, Comenzo RL, Teruya-Fedstein J, et al. Insights into extramedullary tumor cell growth revealed by expression profiling of human plasmacytomas and multiple myeloma. *Br J Haematol* 2003;122: 728-44.
13. Paiva B, Paino T, Sayagues J-M, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M et al. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile. *Blood* 2013; 122: 3591–3598.
14. Nowakowski GS, Witzig TE, Dingli D, Tracz MJ, Gertz MA, Lacy MQ et al. Circulating plasma cells detected by flow cytometry as a predictor of survival in 302 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2005; 106: 2276–2279.
15. S.V. Shevelev, T.A. Mitina, Yu.B. Chernykh, E.V. Kataeva, V.V. Yazdovskii, Yu.Yu. Chuksina. Immunofenotipirovanie transformirovannykh plazmaticheskikh kletok kostnogo mozga u bol'nykh mnozhestvennoi mielomoi. *Evrasiiskii onkologicheskii zhurnal* 33(03)2014. Tezisy VIII s'ezda onkologov i radiologov SNG i Evrazii 16-18 sentyabrya 2014 - T.33 (03) - S.631-632. (in Russ)
16. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. T Jelinek, R Bezdekova, M Zatopkova, L Burgos, 3M Simicek, T Sevcikova, B Paiva, R Hajek. *Blood Cancer J.* 2017 Oct; 7(10): e617. Published online 2017 Oct 20.
17. O.Yu. Yakimovich, O.M. Votyakova, N.V. Lyubimova, N.N. Tupitsin. *Klinicheskaya onkogematologiya*, 2016; 9 (3): 926-301. (in Russ)
18. Maria Kraj, Joanna Kopec-Szlezak, Ryszard Pogod, Barbara Kruk. *Folia Histochemica et cytobiologica*, Vol.49, №1, 2011 p. 168-182.
19. Liu Z, Xu J, He J, Zheng Y, Li H, Lu Y, Qian J, Lin P, Weber DM, Yang J, Yi Q. A critical role of autocrine sonic hedgehog signaling in human CD138+ myeloma cell survival and drug resistance. *Blood*. 2014 Sep 25;124(13):2061-71.
20. Yaccoby S. The phenotypic plasticity of myeloma plasma cells as expressed by dedifferentiation into an immature, resilient, and apoptosis-resistant phenotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7599-606.
21. Matsui W., Huff C.A., Wang Q. et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004; 103 (6):2332-6.
22. Reghunathan R., Bi C., Lui S.C. et al. Clonogenic multiple myeloma cells have shared stemness signature associated with patient survival. *Oncotarget* 2013; 4(8): 1230-40.
23. Fuhler G.M., Baanstra M., Chesik D. et al. Bone marrow stromal cell interaction reduces syndecan-1 expression and induces kinomic changes in myeloma cells. *Exp. Cell Res.* 2010; 316(11): 1816-28.
24. Zlei M., Egert S., Wider D. et al. Characterization of in vitro growth of multiple myeloma cells. *Exp. Hematol* 2007; 35(10): 1550-61.
25. Matsui W., Wang Q., Barber J.P. et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer Res* 2008; 68 (1): 190-7.
26. Kawano Y., Fujiwara S., Wada N et al. Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide. *Int. J. Oncol.* 2012; 41(3):876-84.
27. Seidel C., Sundan A., Hjorth M. Et al. Serum syndecan-1: a new independent prognostic marker in multiple myeloma. *Blood* 2000; 95(2):388-92.
28. Andrei Garifullin, Irina Martynkevich, Sergei Voloshin, Alexei Kuvshinov, Ludmila Martynenko, Elizaveta Kleina and Kudrat Abdulkadyrov. The Frequency of Genetic Anomalies According to Clonal Plasma Cells' Phenotype in Patients with Newly Diagnosed (ND) Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2015 126:5316.
29. Ilić V1, Milosević-Jovčić N, Petrović S, Marković D, Bila J, Bosković D, Stefanović G, Marković O, Glibetić M. Signaling status of IgG B cell receptor (IgG BCR) is indicative for an activated state of circulating B cells in multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2007 Dec;86(12):905-12.

30. Nelly Robillard, Hervé Avet-Loiseau, Richard Garand, Philippe Moreau, Danielle Pineau, Marie-Josée Rapp, Jean-Luc Harousseau and Régis Bataille. CD20 is associated with a small mature plasma cell morphology and t(11;14) in multiple myeloma. *Blood* 2003 102:1070-1071.
31. Heerema-McKenney A et al. Clinical, immunophenotypic, and genetic characterization of small lymphocyte-like plasma cell myeloma: a potential mimic of mature B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(2): 265–270.
32. Karthick R.M. Raja, Lucie Kovarova and Roman Hajek. Review of phenotypic markers used in flow cytometric analysis of MGUS and MM, and applicability of flow cytometry in other plasma cell disorders. *British Journal of Haematology*, 2010, 149, 334-351.
33. Megan E. Murray, Catherine M. Gavile, Jayakumar R. Nair, Chandana Koorella, Louise M. Carlson, Daniela Buac, Adam Utley, Marta Chesi, P. Leif Bergsagel, Lawrence H. Boise and Kelvin P. Lee. CD28-Mediated Pro-Survival Signaling in Multiple Myeloma, *Blood* 2014 123:3770-3779.
34. Lukas Janker, Rupert Laurenz Mayer, Andrea Bileck, Dominique Kreutz, Johanna C. Mader, Kirsten Utpatel, Daniel Heudobler, Hermine Agis, Christopher Gerner and Astrid Slany Metabolic, anti-apoptotic and immune evasion strategies of primary human myeloma cells indicate adaptations to hypoxia.
35. Paiva B, Paino T, Sayagues JM, Garayoa M, San-Segundo L, Martín M, Mota I, Sanchez ML, Bárcena P, Aires-Mejia I, Corchete L, Jimenez C, Garcia-Sanz R, Gutierrez NC, Ocio EM, Mateos MV, Vidriales MB, Orfao A, San Miguel JF. Detailed characterization of multiple myeloma circulating tumor cells shows unique phenotypic, cytogenetic, functional, and circadian distribution profile.

УДК 618.14-006.36
© Коллектив авторов, 2019

Я.А. Лебедева¹, О.Л. Молчанов^{1,2}, Д.В. Байбуз¹, Л.А. Галиуллина²
**ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИГЕСТАГЕНОВ**

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования – оценить качество жизни пациенток с миомой матки после различных вариантов проведенного лечения.

На сегодняшний день актуально консервативное лечение миомы матки с помощью препарата мифепристон. Проанализированы показатели качества жизни женщин трёх групп до и после лечения. 1-я группа (n=38) – оперативное лечение в объеме лапароскопической консервативной миомэктомии без последующей противорецидивной медикаментозной терапии; 2-я группа (n=43) – оперативное лечение в объеме лапароскопической консервативной миомэктомии с последующей противорецидивной медикаментозной терапией мифепристоном в дозе 50 мг ежедневно со 2-го дня менструального цикла в течение 3-х месяцев. 3-я группа (n=36) – медикаментозная монотерапия мифепристоном в дозе 50 мг ежедневно со 2-го дня менструального цикла в течение 3-х месяцев. В результате отмечено, что после проведения лечения показатели физического и ролевого функционирования, обусловленного как физическим, так и эмоциональным состоянием, были выше во 2- и 3-й группах. Таким образом, препарат мифепристон положительно влияет на качество жизни пациенток с миомой матки как в виде комбинированного лечения, так и в виде монотерапии.

Ключевые слова: гистерэктомия, лейомиома, миома матки, мифепристон, фиброма.

Ya.A. Lebedeva, O.L. Molchanov, D.V. Baibuz, L.A. Galiullina
**ASSESSING THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE
AFTER TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS WITH ANTIGESTAGENS**

The objective is to assess the quality of life of patients with uterine myoma after various treatment options.

Today, conservative treatment of uterine myoma with the help of mifepristone is gaining popularity. The indicators of the quality of life of women in the three groups before and after treatment are analyzed. Group 1 (n = 38) – laparoscopic conservative myomectomy without subsequent anti-relapse drug therapy; Group 2 (n = 43) – laparoscopic conservative myomectomy followed by anti-relapse drug therapy - mifepristone at a dose of 50 mg daily from the 2nd day of the menstrual cycle for 3 months; Group 3 (n = 36) – drug monotherapy – mifepristone in a dose of 50 mg daily from 2nd day of the menstrual cycle for 3 months. As a result, it was noted that after treatment, indicators of physical and role functioning, due to both physical and emotional state, were higher in groups 2 and 3. Thus, mifepristone positively affects the quality of life of patients with myoma, as in the case of combined treatment, and in the form of monotherapy.

Key words: hysterectomy, leiomyoma, myoma, mifepristone, fibroma.

На сегодняшний день миома матки – наиболее распространенная доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы. Несмотря на то, что течение миомы часто бывает бессимптомным, она может оказывать существенное влияние на качество жизни пациенток [1].

Согласно литературным данным, распространённость миомы составляет от 5,4 до 77% в зависимости от исследуемой группы и применяемых методов диагностики [2]. Ис-

следования, проведенные с использованием ультразвука, подтвердили, что распространенность миомы в Европе ниже, чем в Соединенных Штатах, что, вероятно, связано с расовыми различиями [3].

Традиционно гистерэктомия была основным методом лечения миомы, что делает эту операцию третьим в мире по частоте хирургическим вмешательством [2,4]. Однако удаление матки неприемлемо для женщин с нереализованными репродуктивными планами.