УДК 616.419-006.448:612.017.1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Крутюк М. Ю. ORCID ID 0009-0005-0350-1710,
Лысенко И. Б. ORCID ID 0000-0003-4457-3815,
Сагакянц А. Б. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Златник Е. Ю. ORCID ID 0000-0002-1410-122X,
Арджа А. Ю. ORCID ID 0000-0001-6787-3007,
Пандова О. В. ORCID ID 0000-0003-2218-9345

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация, e-mail: m.kuzmicheva00@mail.ru

Множественная миелома характеризуется клинической неоднородностью, в формировании которой важную роль могут играть цитокиновые нарушения. Цель исследования – оценить цитокиновый профиль периферической крови у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой и сопоставить его с клинико-лабораторными характеристиками заболевания. В исследование включены 40 пациентов. В сыворотке периферической крови до начала противоопухолевой терапии определяли уровни интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа методом иммуноферментного анализа. Индивидуальные значения ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 были доступны у 28 пациентов, ФНО-α – у 10 пациентов. При описательном межгрупповом сопоставлении наиболее заметные различия медианных уровней цитокинов отмечались для ФНО-α в зависимости от наличия почечной недостаточности, ИЛ-6 – от характера секреции парапротеина и ИЛ-10 – от жизненного статуса пациентов. Однако исходные различия не достигали статистической значимости (ФНО-α: p = 0,533; ИЛ-6: p = 0,238; ИЛ-10: p = 0,314), а после поправки Бонферрони статистически значимых различий ни по одному из 16 цитокиновых сопоставлений выявлено не было (все p_adj = 1,000). Полученные результаты характеризуют межгрупповую вариабельность цитокинового профиля и имеют описательный характер. Полученные данные характеризуют межиндивидуальную и межгрупповую вариабельность цитокинового профиля периферической крови в исследованной выборке больных ММ. С учетом отсутствия статистически значимых цитокиновых различий после поправки Бонферрони, неполноты доступных цитокиновых измерений и ограниченного объема выборки результаты следует рассматривать как предварительные описательные наблюдения, требующие подтверждения в более крупных исследованиях.

Ключевые слова: множественная миелома, цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа, почечная недостаточность, парапротеин, иммунное микроокружение, иммуноферментный анализ.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE PROFILE OF PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Krutyuk M. Yu. ORCID ID 0009-0005-0350-1710,
Lysenko I. B. ORCID ID 0000-0003-4457-3815,
Sagakyants A. B. ORCID ID 0000-0003-0874-5261,
Zlatnik E. Yu. ORCID ID 0000-0002-1410-122X,
Ardzha A. Yu. ORCID ID 0000-0001-6787-3007,
Pandova O. V. ORCID ID 0000-0003-2218-9345

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, Russian Federation, e-mail: m.kuzmicheva00@mail.ru

Multiple myeloma is characterized by clinical heterogeneity, in which cytokine dysregulation may play an important role. Aim. To assess the peripheral blood cytokine profile in patients with newly diagnosed multiple myeloma and compare it with clinical and laboratory characteristics of the disease. The study included 40 patients. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10 and tumor necrosis factor alpha were measured before antitumor therapy using enzyme-linked immunosorbent assay. Individual IL-6, IL-8, and IL-10 values were available for 28 patients, and TNF-α values for 10 patients. Descriptive between-group comparisons showed the most notable differences in median cytokine levels for TNF-α according to the presence of renal insufficiency, IL-6 according to paraprotein secretion status, and IL-10 according to patients' vital status. However, these differences did not reach statistical significance (TNF-α: p = 0.533; IL-6: p = 0.238; IL-10: p = 0.314). After Bonferroni correction, none of the 16 cytokine comparisons were statistically significant (all adjusted p values = 1.000). These findings reflect between-group variability in the cytokine profile and are descriptive in nature. The findings characterize interindividual and between-group variability in peripheral blood cytokine profiles in the studied MM cohort. Given the absence of statistically significant cytokine differences after Bonferroni correction, incomplete availability of cytokine measurements, and the limited sample size, the results should be regarded as preliminary descriptive observations requiring confirmation in larger studies.

Keywords: multiple myeloma, cytokines, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, renal insufficiency, paraprotein, immune microenvironment, enzyme-linked immunosorbent assay.

Введение

Множественная миелома (ММ) – злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются клональные плазматические клетки костного мозга, продуцирующие патологический моноклональный иммуноглобулин. Накопление опухолевых плазмоцитов и секреция парапротеина приводят к развитию характерных клинических проявлений заболевания, включая анемию, деструктивное поражение костной ткани, гиперкальциемию, почечную недостаточность и иммунодефицитное состояние [1–3]. В эпидемиологическом и клиническом аспектах ММ остается одной из наиболее значимых проблем современной онкогематологии, что связано с клинической неоднородностью заболевания, риском рецидива и формированием лекарственной резистентности [4, 5].

Современные терапевтические подходы, включающие ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела, биспецифические антитела, CAR-Т-клеточную терапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, позволили увеличить продолжительность жизни пациентов и повысить частоту достижения глубокого противоопухолевого ответа [2, 3, 5]. Однако заболевание остается преимущественно неизлечимым, а неблагоприятные клинические проявления, включая почечное поражение, сохраняют значение для прогноза и выбора терапевтической тактики [1, 2, 6].

Особое значение при ММ имеют интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). ИЛ-6 рассматривается как важный фактор роста и выживания миеломных клеток, участвующий в активации JAK/STAT3-, PI3K/AKT/mTOR- и MAPK-зависимых сигнальных каскадов [7–9]. Отдельные исследования связывают изменения ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α и других цитокинов с клиническими

проявлениями, ответом на лечение, токсичностью терапии и выживаемостью пациентов с ММ [10, 11].

В связи с этим оценка сывороточного цитокинового профиля у больных ММ представляет интерес как доступный лабораторный подход к характеристике системных иммуновоспалительных изменений [7–9]. В последние годы показана клиническая значимость отдельных цитокинов у пациентов с ММ, что подтверждает перспективность их изучения в сопоставлении с клинико-лабораторными характеристиками заболевания [10, 11].

Изучение цитокинового профиля периферической крови как лабораторного показателя системных иммуновоспалительных изменений активно развивается и в исследованиях сотрудников ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В частности, ранее была показана информативность оценки динамики ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А и других цитокинов у онкологических больных на фоне противоопухолевой терапии, что подтверждает перспективность данного направления для поиска дополнительных лабораторных критериев, отражающих особенности течения злокачественного процесса [12].

Кроме того, в отечественных работах подчеркивается значение оценки иммуновоспалительных и молекулярно-биологических показателей как дополнительных критериев, позволяющих уточнять биологические особенности опухолевого процесса и его клинического течения [13].

Ограниченная эффективность терапии ММ обусловлена не только генетической нестабильностью опухолевого клона, но и сложной системой взаимодействий между миеломными клетками и элементами костномозгового и системного иммунного микроокружения [14–16]. Опухолевые плазматические клетки находятся в тесном контакте со стромальными клетками костного мозга, эндотелиальными клетками, остеокластами, моноцитами, лимфоцитами, нейтрофилами и другими иммунокомпетентными клетками [17–19]. Эти взаимодействия сопровождаются активацией сигнальных путей, регулирующих выживание, пролиферацию, ангиогенез, подавление апоптоза и устойчивость опухолевых клеток к противоопухолевой терапии [20–22]. Современные данные также подчеркивают значение иммунных клеток и костномозгового микроокружения в прогрессировании, рецидивировании и клинической неоднородности ММ [23, 24].

Цель исследования – оценить особенности сывороточного цитокинового профиля периферической крови у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой по уровню ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α и сопоставить цитокиновые показатели с основными клинико-

лабораторными характеристиками заболевания: наличием почечной недостаточности, характером секреции парапротеина, жизненным статусом и полом пациентов.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования – одноцентровое обсервационное клинико-лабораторное исследование с включением пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Пациентов включали последовательно из числа больных, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России и соответствовавших критериям включения. Период включения пациентов: сентябрь 2024 г. – июнь 2026 г. Датой закрытия базы данных считали 26.06.2026; жизненный статус определяли на дату закрытия базы. Диагноз устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования в соответствии с действующими клиническими подходами к диагностике ММ [1, 2].

Критерии включения: установленный диагноз множественной миеломы, возраст старше 18 лет, общий соматический статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1–3, наличие подписанного информированного добровольного согласия. Критерии невключения: отсутствие информированного согласия, ВИЧ-инфекция, синхронное злокачественное новообразование и плазмоклеточный лейкоз. Оценка клинических признаков заболевания, включая почечную недостаточность, проводилась с учетом их клинической значимости при ММ [1, 2, 6].

Материалом для исследования служила сыворотка периферической крови, полученная до начала специфической противоопухолевой терапии. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов АО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Исследование осуществляли с использованием аппаратного комплекса, включавшего планшетный анализатор иммуноферментных реакций MR-96A (Shenzhen Mindray Bio Medical Electronics, China), автоматическое промывочное устройство StatFax-2600 (Awareness Technology, USA) и шейкер-термостат StatFax-2200 (Awareness Technology, USA). Содержание цитокинов выражали в пг/мл.

Дополнительно оценивали возраст, пол, стадию по Durie – Salmon, моноклональный градиент (М-градиент), содержание плазматических клеток в костном мозге, гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, общий белок, креатинин, мочевину, наличие почечной недостаточности, характер секреции парапротеина и жизненный статус пациентов.

Для анализа пациенты были распределены на клинические группы по наличию или отсутствию почечной недостаточности, характеру секреции парапротеина (секретирующая или несекретирующая форма ММ), жизненному статусу и полу. Выбор данных групп был обусловлен

клинической значимостью почечного поражения, характера парапротеиновой секреции и жизненного статуса пациентов [1, 2, 4]. Дополнительно учитывались возможные демографические особенности иммуновоспалительного профиля и данные о клинической значимости цитокиновых показателей при ММ [6–8].

Статистическая обработка включала методы описательной статистики и заранее определенные межгрупповые сопоставления. Количественные показатели представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Учитывая ограниченный объем выборки и малое число пациентов в отдельных подгруппах, результаты межгрупповых сопоставлений рассматривали как предварительные наблюдения.

Основную статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Характер распределения количественных показателей оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. В связи с небольшим объемом выборки и отклонением распределения анализируемых показателей от нормального для межгрупповых сопоставлений использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистические расчеты по цитокиновым показателям выполняли по фактически доступным индивидуальным значениям без экстраполяции и импутации пропущенных данных; фактическое число наблюдений указывали отдельно для каждого сопоставления. Поправку Бонферрони применяли раздельно к двум семействам гипотез: 15 заранее определенным клинико-лабораторным сопоставлениям, представленным в табл. 3, и 16 цитокиновым сопоставлениям (4 цитокина × 4 клинических фактора), представленным в табл. 4. Для каждого сопоставления приводили нескорректированное значение p и значение p после поправки Бонферрони (p_adj). С учетом множественных сравнений различия считали статистически значимыми при $p_adj < 0{,}05$. Дополнительно указывали разность медиан (ΔMe) с 95 %-ным доверительным интервалом и величину эффекта в виде рангово-бисериальной корреляции r; доверительные интервалы рассчитывали методом бутстрепа. Учитывая ограниченный объем выборки и малочисленность отдельных подгрупп, результаты межгрупповых сопоставлений рассматривали как предварительные наблюдения, требующие подтверждения в более крупных исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование включало оценку клинико-лабораторных показателей у больных с впервые выявленной ММ и сывороточных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α. Полученные результаты представлены в табл. 1 (клинико-лабораторная характеристика больных) и табл. 2 (цитокиновый профиль в общей группе и клинических подгруппах).

С учетом небольшого объема выборки, неполноты доступных цитокиновых измерений и выраженной межиндивидуальной вариабельности дальнейшее описание цитокиновых показателей основано на сопоставлении медианных значений в клинических подгруппах с обязательным учетом результатов статистического анализа, приведенных в табл. 4.

В исследование были включены 40 пациентов с впервые выявленной множественной миеломой. Медиана возраста составила 63,5 [58,5; 68,5] года. Мужчин было 18 (45,0 %), женщин – 22 (55,0 %). Почечная недостаточность была выявлена у 17 пациентов (42,5 %), секретирующая форма ММ – у 30 пациентов (75,0 %), несекретирующая форма – у 10 пациентов (25,0 %). На момент анализа живы были 35 пациентов (87,5 %), летальный исход зарегистрирован у 5 больных (12,5 %).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Число пациентов, n	40
Возраст, Me [Q1; Q3], лет	63,5 [58,5; 68,5]
Мужчины / женщины, n (%)	18 (45,0 %) / 22 (55,0 %)
Стадия по Durie – Salmon, n (%)	I – 1 (2,5 %); II – 34 (85,0 %); III – 5 (12,5 %)
Почечная недостаточность, n (%)	17 (42,5 %)
Секретирующая / несекретирующая ММ, n (%)	30 (75,0 %) / 10 (25,0 %)
Живы / умерли на дату закрытия базы, n (%)	35 (87,5 %) / 5 (12,5 %)
М-градиент, г/л	22,3 [1,0; 41,2]
Плазматические клетки в КМ, %	12,0 [3,4; 38,1]
Гемоглобин, г/л	102,0 [90,0; 129,0]
Эритроциты, 10^{12}/л	3,5 [2,9; 4,2]
Лейкоциты, 10^{9}/л	6,2 [5,2; 8,1]
Тромбоциты, 10^{9}/л	251,0 [191,2; 272,8]
Общий белок, г/л	86,1 [74,4; 102,2]
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [73,5; 125,1]
Мочевина, ммоль/л	8,0 [5,8; 12,1]

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

ММ – множественная миелома; Me [Q1; Q3] – медиана [25-й; 75-й процентили]; КМ – костный мозг; n – число пациентов

В общей группе значения исследованных цитокинов характеризовались межиндивидуальной вариабельностью. При сопоставлении клинических подгрупп наблюдались описательные различия медианных значений, статистическая оценка которых представлена в табл. 4.

Индивидуальные значения цитокинов были доступны не для всех пациентов: ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 определены у 28 пациентов, ФНО-α – у 10 пациентов. В связи с этим статистические

сопоставления цитокиновых показателей выполнялись по доступным наблюдениям с указанием фактического n в каждой группе.

Таблица 2

Цитокиновый профиль в общей группе и клинических подгруппах, Me [Q1; Q3]

Группа	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО-α, пг/мл
Общая группа	16,4 [8,4; 33,0]	5,0 [3,3; 7,1]	4,1 [2,6; 10,7]	2,5 [1,6; 15,3]
ПН отсутствует	15,8 [9,1; 33,7]	5,2 [3,3; 7,3]	4,2 [2,8; 10,5]	2,5 [1,4; 13,6]
ПН есть	17,9 [8,4; 26,8]	4,3 [3,4; 6,3]	4,1 [2,6; 10,6]	14,7 [8,2; 21,3]
Секретирующая ММ	15,8 [10,7; 28,3]	5,2 [3,7; 7,3]	4,1 [2,5; 7,4]	2,1 [1,2; 9,6]
Несекретирующая ММ	17,0 [8,4; 46,4]	4,7 [3,0; 7,0]	10,9 [3,0; 12,1]	12,8 [7,2; 15,1]
Живые пациенты	15,8 [8,4; 32,4]	4,7 [3,1; 7,0]	4,1 [2,6; 10,6]	1,9 [1,4; 16,5]
Умершие пациенты	18,5 [17,2; 32,5]	7,8 [5,9; 8,0]	5,7 [3,0; 34,6]	7,9 [5,4; 10,3]
Мужчины	17,9 [11,5; 32,4]	4,7 [3,9; 6,1]	5,6 [2,6; 10,6]	12,8 [2,1; 16,2]
Женщины	13,9 [8,2; 33,4]	6,2 [2,8; 7,3]	4,0 [2,8; 9,3]	1,6 [1,5; 3,0]

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

ММ – множественная миелома; ПН – почечная недостаточность; Me [Q1; Q3] – медиана [25-й; 75-й процентили]; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа. Значения цитокинов рассчитаны по доступным измерениям: для ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 n = 28, для ФНО-α n = 10; при межгрупповых сопоставлениях фактическое n указано в табл. 4

Таблица 3

Статистическая оценка основных клинико-лабораторных сопоставлений

Сопоставление	**Показатель**	**ΔMe [95 % ДИ]**		**p_adj**	**r [95 % ДИ]**
ПН+ vs ПН−	М-градиент, г/л	21,3 [3,3; 40,2]	0,018	0,266	0,44 [0,12; 0,76]
ПН+ vs ПН−	ПК в КМ, %	16,2 [-15,6; 29,8]	0,139	1,000	0,28 [-0,09; 0,60]
ПН+ vs ПН−	Гемоглобин, г/л	-30,0 [-39,0; -9,0]	0,009	0,129	-0,49 [-0,80; -0,15]
ПН+ vs ПН−	Эритроциты, 10^{12}/л	-1,2 [-1,5; -0,4]	0,005	0,069	-0,53 [-0,81; -0,18]
ПН+ vs ПН−	Креатинин, мкмоль/л	52,8 [32,7; 104,2]	<0,001	<0,001	0,83 [0,60; 0,99]

Сопоставление	**Показатель**	**ΔMe [95 % ДИ]**		**p_adj**	**r [95 % ДИ]**
ПН+ vs ПН−	Мочевина, ммоль/л	6,1 [2,2; 7,5]	<0,001	0,014	0,62 [0,26; 0,90]
Секр. vs несекр.	Общий белок, г/л	26,9 [16,2; 40,5]	<0,001	<0,001	0,93 [0,80; 1,00]
Секр. vs несекр.	Креатинин, мкмоль/л	34,3 [14,4; 55,0]	0,005	0,078	0,60 [0,18; 0,91]
Секр. vs несекр.	Мочевина, ммоль/л	2,2 [-2,1; 4,9]	0,083	1,000	0,37 [-0,05; 0,76]
Умерли vs живы	ПК в КМ, %	47,7 [-7,6; 65,6]	0,079	1,000	0,50 [-0,02; 0,90]
Умерли vs живы	Гемоглобин, г/л	-32,0 [-52,0; 16,0]	0,069	1,000	-0,51 [-0,95; 0,03]
Умерли vs живы	Эритроциты, 10^{12}/л	-0,7 [-1,7; 0,4]	0,115	1,000	-0,45 [-0,93; 0,10]
Мужчины vs женщины	М-градиент, г/л	18,0 [-2,9; 42,1]	0,064	0,966	0,34 [0,02; 0,67]
Мужчины vs женщины	ПК в КМ, %	15,4 [-13,9; 39,6]	0,471	1,000	0,14 [-0,20; 0,50]
Мужчины vs женщины	Креатинин, мкмоль/л	23,3 [-10,8; 47,9]	0,146	1,000	0,27 [-0,11; 0,62]

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

ΔMe – разность медиан между указанными группами; ДИ – доверительный интервал; vs – сопоставление первой и второй групп; p – нескорректированное значение p; p_adj – значение p после поправки Бонферрони для семейства из 15 клинико-лабораторных сопоставлений; r – рангово-бисериальная корреляция; ПН− – отсутствие почечной недостаточности; ПН+ – наличие почечной недостаточности; секр. – секретирующая форма; несекр. – несекретирующая форма; ПК в КМ – плазматические клетки в костном мозге.

Таблица 4

Статистическая оценка цитокиновых показателей
по доступным индивидуальным значениям

Сопоставление	**Цитокин**	**n**	**ΔMe [95 % ДИ], пг/мл**	**p**	**p_adj**	**r [95 % ДИ]**
ПН+ vs ПН−	ИЛ-8	9/19	2,1 [-19,1; 27,3]	0,883	1,000	-0,04 [-0,54; 0,46]
ПН+ vs ПН−	ИЛ-10	9/19	-0,9 [-3,6; 3,7]	0,768	1,000	-0,08 [-0,58; 0,43]
ПН+ vs ПН−	ИЛ-6	9/19	-0,1 [-6,1; 7,2]	0,768	1,000	-0,08 [-0,53; 0,39]
ПН+ vs ПН−	ФНО-α	2/8	12,2 [-11,2; 26,3]	0,533	1,000	0,38 [-0,75; 1,00]
Секр. vs несекр.	ИЛ-8	19/9	-1,1 [-53,4; 15,9]	0,555	1,000	-0,15 [-0,66; 0,38]
Секр. vs несекр.	ИЛ-10	19/9	0,5 [-2,9; 3,8]	0,523	1,000	0,16 [-0,35; 0,63]
Секр. vs несекр.	ИЛ-6	19/9	-6,8 [-8,7; 2,7]	0,238	1,000	-0,29 [-0,72; 0,22]
Секр. vs несекр.	ФНО-α	7/3	-10,7 [-16,6; 14,6]	0,517	1,000	-0,33 [-1,00; 0,43]
Умерли vs живы	ИЛ-8	3/25	2,7 [-11,1; 35,0]	0,391	1,000	0,33 [-0,20; 0,84]
Умерли vs живы	ИЛ-10	3/25	3,1 [-2,0; 4,4]	0,314	1,000	0,39 [-0,20; 0,84]
Умерли vs живы	ИЛ-6	3/25	1,6 [-6,8; 60,0]	0,889	1,000	0,07 [-1,00; 1,00]
Умерли vs живы	ФНО-α	2/8	6,0 [-13,2; 11,6]	0,711	1,000	0,25 [-0,50; 0,75]
Мужчины vs женщины	ИЛ-8	13/15	4,1 [-18,3; 19,1]	0,645	1,000	0,11 [-0,32; 0,55]
Мужчины vs женщины	ИЛ-10	13/15	-1,5 [-3,0; 2,8]	0,890	1,000	0,04 [-0,44; 0,49]
Мужчины vs женщины	ИЛ-6	13/15	1,6 [-3,9; 7,1]	0,818	1,000	0,06 [-0,40; 0,52]
Мужчины vs женщины	ФНО-α	5/5	11,2 [-4,6; 26,3]	0,421	1,000	0,36 [-0,36; 1,00]

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

n указано как число доступных наблюдений в первой/второй группе сравнения; ΔMe – разность медиан между указанными группами; ДИ – доверительный интервал; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; vs – сопоставление первой и второй групп; p – нескорректированное значение p; p_adj – значение p после поправки Бонферрони для семейства из 16 цитокиновых сопоставлений; r – рангово-бисериальная корреляция; ПН− – отсутствие почечной недостаточности; ПН+ – наличие почечной недостаточности; секр. – секретирующая форма; несекр. – несекретирующая форма

После поправки Бонферрони среди клинико-лабораторных сопоставлений статистически значимыми оставались более высокие уровни креатинина (ΔMe = 52,8 мкмоль/л; p_adj < 0,001) и мочевины (ΔMe = 6,1 ммоль/л; p_adj = 0,014) у пациентов с почечной недостаточностью, а также более высокий уровень общего белка при секретирующей форме ММ по сравнению с несекретирующей (ΔMe = 26,9 г/л; p_adj < 0,001). Для остальных клинико-лабораторных сопоставлений статистическая значимость после поправки Бонферрони не сохранялась. По

цитокиновым показателям после поправки Бонферрони статистически значимых различий между клиническими подгруппами не выявлено: для всех 16 сопоставлений p_adj = 1,000.

В подгруппе пациентов с почечной недостаточностью медиана ФНО-α составляла 14,7 [8,2; 21,3] пг/мл против 2,5 [1,4; 13,6] пг/мл у пациентов без почечной недостаточности. Медианы ИЛ-8 составляли соответственно 17,9 [8,4; 26,8] и 15,8 [9,1; 33,7] пг/мл, ИЛ-10 – 4,3 [3,4; 6,3] и 5,2 [3,3; 7,3] пг/мл, ИЛ-6 – 4,1 [2,6; 10,6] и 4,2 [2,8; 10,5] пг/мл. После поправки Бонферрони ни одно из цитокиновых сопоставлений по наличию почечной недостаточности не было статистически значимым.

При сравнении секретирующей и несекретирующей форм ММ медиана ИЛ-6 составляла 4,1 [2,5; 7,4] и 10,9 [3,0; 12,1] пг/мл соответственно, ФНО-α – 2,1 [1,2; 9,6] и 12,8 [7,2; 15,1] пг/мл, ИЛ-8 – 15,8 [10,7; 28,3] и 17,0 [8,4; 46,4] пг/мл, ИЛ-10 – 5,2 [3,7; 7,3] и 4,7 [3,0; 7,0] пг/мл. После поправки Бонферрони статистически значимых различий по цитокиновым показателям не выявлено.

У пациентов с зарегистрированным летальным исходом медианы ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 составляли соответственно 7,8 [5,9; 8,0], 7,9 [5,4; 10,3], 5,7 [3,0; 34,6] и 18,5 [17,2; 32,5] пг/мл; у живых пациентов – 4,7 [3,1; 7,0], 1,9 [1,4; 16,5], 4,1 [2,6; 10,6] и 15,8 [8,4; 32,4] пг/мл соответственно. После поправки Бонферрони все цитокиновые сопоставления по жизненному статусу имели p_adj = 1,000. С учетом малого числа доступных наблюдений в группе пациентов с летальным исходом эти результаты имеют исключительно описательный характер и не являются прогностическим анализом.

У мужчин медианы ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 были выше, чем у женщин: 12,8 [2,1; 16,2] против 1,6 [1,5; 3,0] пг/мл, 5,6 [2,6; 10,6] против 4,0 [2,8; 9,3] пг/мл и 17,9 [11,5; 32,4] против 13,9 [8,2; 33,4] пг/мл соответственно; медиана ИЛ-10 была ниже – 4,7 [3,9; 6,1] против 6,2 [2,8; 7,3] пг/мл. После поправки Бонферрони статистически значимых различий по цитокиновым показателям между мужчинами и женщинами не выявлено. Распределение значений ФНО-α, Me [Q1; Q3], в клинических подгруппах представлено на рис. 1.

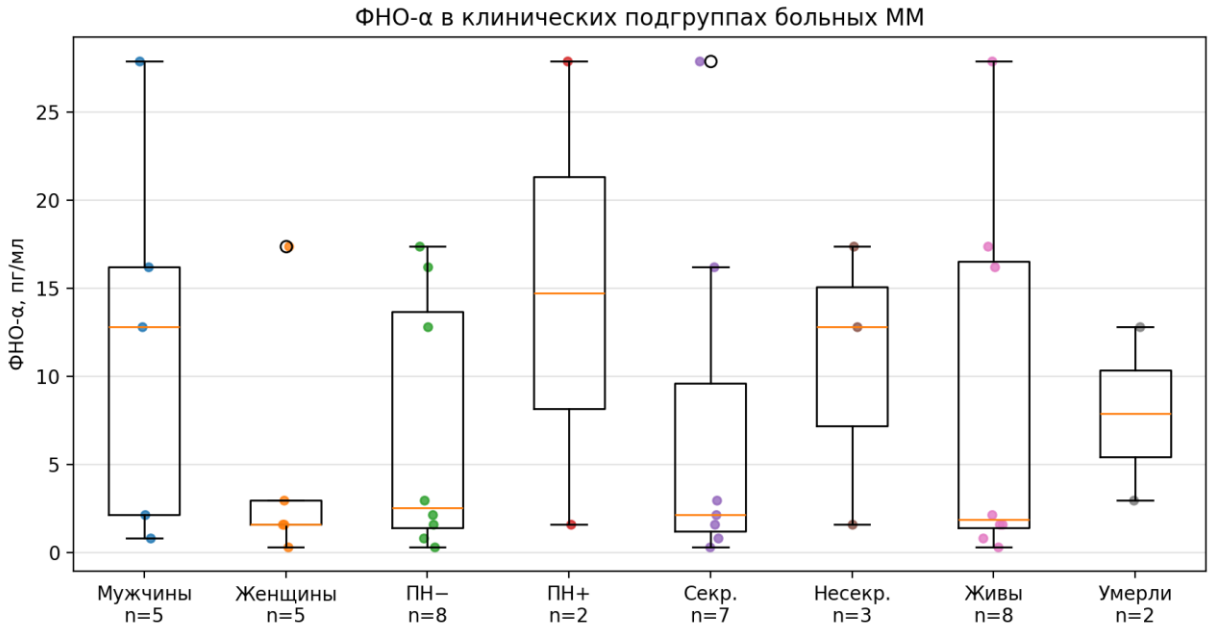


Рис. 1. Индивидуальные значения и распределение ФНО-α в клинических подгруппах больных множественной миеломой, Me [Q1; Q3] (по доступным измерениям: мужчины n = 5, женщины n = 5, ПН− n = 8, ПН+ n = 2, секретирующая ММ n = 7, несекретирующая ММ n = 3, живые n = 8, умершие n = 2). ПН− – отсутствие почечной недостаточности; ПН+ – наличие почечной недостаточности; секр. – секретирующая форма; несекр. – несекретирующая форма; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; n – число пациентов с доступными индивидуальными значениями ФНО-α.

Примечание: составлен авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Индивидуальные значения и распределение ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-8 у живых пациентов и пациентов с зарегистрированным летальным исходом представлены на рис. 2.

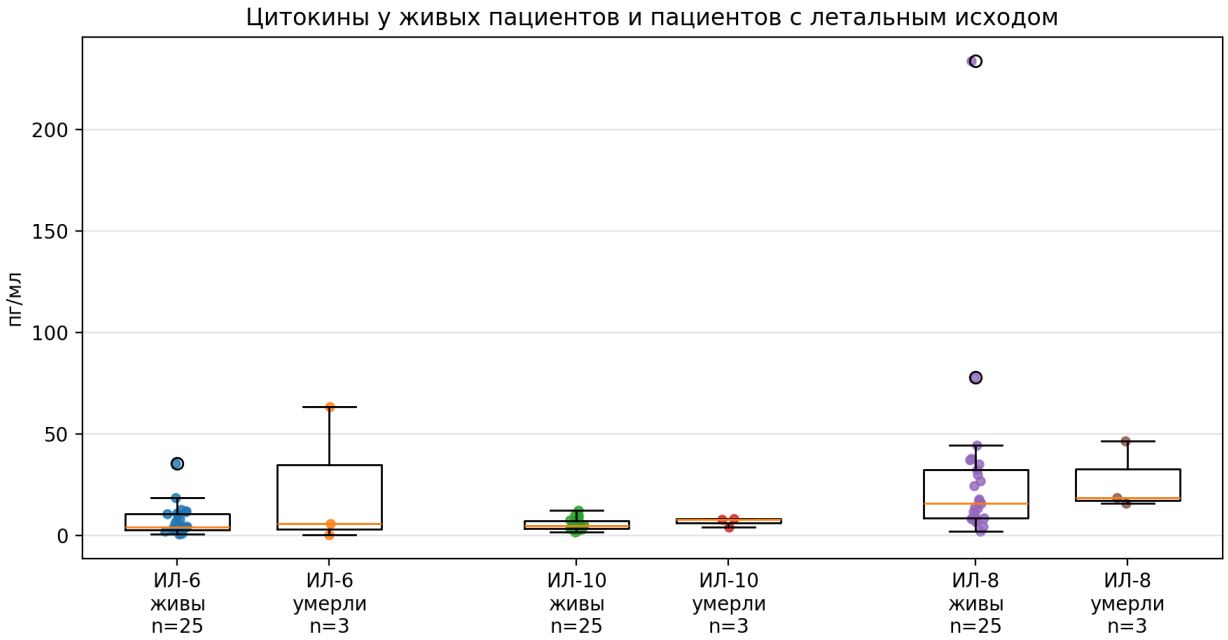


Рис. 2. Индивидуальные значения и распределение ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-8 у живых пациентов и пациентов с зарегистрированным летальным исходом, Me [Q1; Q3] (по доступным измерениям: живые n = 25, умершие n = 3 для каждого цитокина). ИЛ – интерлейкин; n – число пациентов с доступными индивидуальными значениями соответствующего цитокина.

Примечание: составлен авторами на основе полученных данных в ходе исследования

В исследованной выборке цитокиновый профиль периферической крови характеризовался межиндивидуальной вариабельностью и описательными различиями медиан между клиническими подгруппами. После поправки Бонферрони ни одно из 16 цитокиновых сопоставлений не было статистически значимым, поэтому полученные данные не позволяют утверждать наличие статистически подтвержденной связи между уровнями исследованных цитокинов и анализируемыми клиническими характеристиками. Вместе с тем выявленная вариабельность согласуется с современными представлениями о ММ как о заболевании, при котором опухолевый клон находится в постоянном взаимодействии с костномозговым и системным иммунным микроокружением [14–16]. Роль стромальных и иммунокомпетентных клеток в поддержании опухолевого процесса подтверждается данными исследований костномозговой ниши [17–19]. Нарушения иммунного микроокружения рассматриваются как один из факторов прогрессирования ММ и формирования лекарственной устойчивости [20–22]. Современные обзоры также подчеркивают значение иммунных клеток и костномозгового микроокружения для клинического течения заболевания [23, 24]. Ранее было показано, что

изменения уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и других цитокинов могут быть связаны с клиническими проявлениями ММ [7–9]. Кроме того, в отдельных исследованиях цитокиновые показатели изучались в связи с ответом на лечение, токсичностью терапии и прогнозом у пациентов с ММ [10, 11].

В подгруппе пациентов с почечной недостаточностью медиана ФНО-α была выше, чем у пациентов без почечной недостаточности, однако после поправки Бонферрони различие не было статистически значимым. Одновременно в данной подгруппе отмечались клинико-лабораторные особенности, причем после поправки на множественные сравнения статистически значимыми оставались различия по уровням креатинина и мочевины. Данные литературы подтверждают, что почечное поражение является одним из важных клинических проявлений ММ [1, 6]. Провоспалительные цитокины могут участвовать в поддержании опухолевого микроокружения и системной воспалительной реакции [7, 8, 17], однако результаты настоящего исследования не позволяют подтвердить такую связь для ФНО-α.

При несекретирующей форме ММ медианы ИЛ-6 и ФНО-α были выше, чем при секретирующей форме, но после поправки Бонферрони эти различия не достигали статистической значимости. Поэтому данное наблюдение следует рассматривать только как описательную особенность исследованной выборки. В литературе биологическая активность ММ рассматривается как результат сложного взаимодействия опухолевого клона с иммунным и стромальным микроокружением и не сводится только к выраженности парапротеиновой секреции [8–10, 15–20].

У пациентов с зарегистрированным летальным исходом медианы ИЛ-10, ФНО-α и ИЛ-6 были выше, чем у живых пациентов, одновременно отмечались большая инфильтрация костного мозга плазматическими клетками и более низкие показатели эритроидного ростка. Однако после поправки Бонферрони статистически значимых различий по исследованным цитокинам не выявлено; представленные клинико-лабораторные сопоставления по жизненному статусу также не достигли статистической значимости после поправки. Малое число наблюдений в данной подгруппе существенно ограничивает точность оценок. ИЛ-6 и ИЛ-10 рассматриваются в литературе как медиаторы, участвующие в опухолевой прогрессии и иммунорегуляции [8–10], но результаты настоящей работы не позволяют делать выводы об их прогностической значимости.

При анализе по полу отмечались описательные различия медиан отдельных цитокинов: у мужчин медианы ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 были выше, а медиана ИЛ-10 ниже, чем у женщин. После поправки Бонферрони статистически значимых различий по цитокиновым показателям не

выявлено. С учетом демографической и клинической неоднородности ММ эти наблюдения требуют проверки в более крупных выборках [3, 4].

К ограничениям исследования относятся одноцентровой дизайн, небольшой общий объем выборки, малое число пациентов в отдельных клинических подгруппах и неполнота доступных цитокиновых измерений, особенно для ФНО-α (n = 10). Жизненный статус оценивали на фиксированную дату закрытия базы; анализ времени до события и прогностический анализ не проводились. В связи с этим межгрупповые различия следует рассматривать исключительно как предварительные описательные наблюдения, требующие подтверждения в более крупных выборках.

Заключение

Проведенное исследование позволило охарактеризовать цитокиновый профиль периферической крови у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой и оценить особенности уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α в зависимости от отдельных клинико-лабораторных характеристик заболевания.

В исследованной выборке цитокиновый профиль характеризовался выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Наиболее заметные описательные различия медианных уровней цитокинов отмечались для ФНО-α в группах пациентов с наличием и отсутствием почечной недостаточности, ИЛ-6 и ФНО-α – при различных вариантах секреции парапротеина, а также ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО-α – в группах, сформированных по жизненному статусу. Выявленные особенности демонстрируют неоднородность цитокинового профиля у пациентов с множественной миеломой и определяют направления для его дальнейшего изучения во взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания.

Вместе с тем после поправки Бонферрони ни одно из 16 межгрупповых сопоставлений цитокиновых показателей не достигло статистической значимости, в связи с чем выявленные различия следует интерпретировать как описательные и не рассматривать как доказательство прогностической или клинической значимости исследованных цитокинов. Ограниченный объем выборки и неполнота доступных цитокиновых измерений обусловливают необходимость подтверждения полученных наблюдений в более крупных исследованиях.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (рег. № 3554742, https://ckp-rf.ru/catalog/ckp/3554742/).

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical

Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 18 от 09.09.2024). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Множественная миелома» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru (дата обращения: 26.06.2026).
2. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management // American Journal of Hematology. 2024. Vol. 99. Is. 9. P. 1802–1824. DOI: 10.1002/ajh.27422.
3. Malard F., Neri P., Bahlis N. J., Terpos E., Moukalled N., Hungria V. T. M., Manier S., Mohty M. Multiple myeloma // Nature Reviews Disease Primers. 2024. Vol. 10. Art. 45. DOI: 10.1038/s41572-024-00529-7.
4. Ludwig H., Novis Durie S., Meckl A., Hinke A., Durie B. Multiple Myeloma Incidence and Mortality Around the Globe; Interrelations Between Health Access and Quality, Economic Resources, and Patient Empowerment // The Oncologist. 2020. Vol. 25. Is. 9. P. e1406–e1413. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0141.
5. Kazandjian D., Landgren O. A new era of novel immunotherapies for multiple myeloma // The Lancet. 2021. Vol. 398. Is. 10301. P. 642–643. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01602-0.
6. Dimopoulos M. A., Merlini G., Bridoux F., Leung N., Mikhael J., Harrison S. J., Kastritis E., Garderet L., Gozzetti A., van de Donk N. W. C. J., Weisel K. C., Badros A. Z., Beksac M., Hillengass J., Mohty M., Ho P. J., Ntanasis-Stathopoulos I., Mateos M.-V., Richardson P., Blade J., Moreau P., San-Miguel J., Munshi N., Rajkumar S. V., Durie B. G. M., Ludwig H., Terpos E.; International Myeloma Working Group. Management of multiple myeloma-related renal impairment: recommendations from the International Myeloma Working Group // The Lancet Oncology. 2023. Vol. 24. Is. 7. P. e293–e311. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00223-1.
7. Robak P., Węgłowska E., Dróżdż I., Mikulski D., Jarych D., Ferlińska M., Wawrzyniak E., Misiewicz M., Smolewski P., Fendler W., Szemraj J., Robak T. Cytokine and chemokine profile in patients with multiple myeloma treated with bortezomib // Mediators of Inflammation. 2020. Vol. 2020. Art. 1835836. DOI: 10.1155/2020/1835836.

8. Mielnik M., Szudy-Szczyrek A., Homa-Mlak I., Mlak R., Podgajna-Mielnik M., Gorący A., Małecka-Massalska T., Hus M. The clinical relevance of selected cytokines in newly diagnosed multiple myeloma patients // Biomedicines. 2023. Vol. 11. Is. 11. Art. 3012. DOI: 10.3390/biomedicines11113012.

9. Mielnik M., Podgajna-Mielnik M., Szudy-Szczyrek A., Homa-Mlak I., Mlak R., Gorący A., Hus M. Predicting chemotherapy toxicity in multiple myeloma: the prognostic value of pre-treatment serum cytokine levels of interleukin-6, interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, and vascular endothelial growth factor // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. Art. 1377546. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1377546.

10. Gu J., Huang X., Zhang Y., Bao C., Zhou Z., Jin J. Cytokine profiles in patients with newly diagnosed multiple myeloma: survival is associated with IL-6 and IL-17A levels // Cytokine. 2021. Vol. 138. Art. 155358. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155358.

11. Mikulski D., Robak P., Perdas E., Węgłowska E., Łosiewicz A., Dróżdż I., Jarych D., Misiewicz M., Szemraj J., Fendler W., Robak T. Pretreatment serum levels of IL-1 receptor antagonist and IL-4 are predictors of overall survival in multiple myeloma patients treated with bortezomib // Journal of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11. Is. 1. Art. 112. DOI: 10.3390/jcm11010112.

12. Кит О. И., Владимирова Л. Ю., Сагакянц А. Б., Тишина А. В., Шульгина О. Г., Закарян К. М., Ульянова Е. П., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Дженкова Е. А. Изменение цитокинового профиля у пациентов с колоректальным раком на фоне антиVEGF терапии // Вопросы онкологии. 2023. Т. 69. № 6. С. 1049–1056. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1049-1056.

13. Симоненко Н. И., Златник Е. Ю., Дженкова Е. А., Шульгина О. Г., Бондаренко Е. С., Максимов А. Ю., Маслов А. А., Снежко А. В. Локальные уровни лимфоцитов и цитокинов у больных раком ободочной кишки при субкомпенсированной кишечной непроходимости // Южно-Российский онкологический журнал. 2025. Т. 6. № 1. С. 24–31. DOI: 10.37748/2686-9039-2025-6-1-3.

14. Lopes R., Caetano J., Ferreira B., Barahona F., Carneiro E. A., João C. The immune microenvironment in multiple myeloma: friend or foe? // Cancers. 2021. Vol. 13. Is. 4. Art. 625. DOI: 10.3390/cancers13040625.

15. Desantis V., Savino F. D., Scaringella A., Potenza M. A., Nacci C., Frassanito M. A., Vacca A., Montagnani M. The leading role of the immune microenvironment in multiple myeloma: a new target with a great prognostic and clinical value // Journal of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11. Is. 9. Art. 2513. DOI: 10.3390/jcm11092513.

16. Giannakoulas N., Ntanasis-Stathopoulos I., Terpos E. The role of marrow microenvironment in the growth and development of malignant plasma cells in multiple myeloma // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. Is. 9. Art. 4462. DOI: 10.3390/ijms22094462.

17. Melaccio A., Reale A., Saltarella I., et al. Pathways of angiogenic and inflammatory cytokines in multiple myeloma: role in plasma cell clonal expansion and drug resistance // Journal of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11. Is. 21. Art. 6491. DOI: 10.3390/jcm11216491.

18. Akhtar S., Ali T. A., Faiyaz A., et al. Cytokine-mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Vol. 21. Is. 14. Art. 5002. DOI: 10.3390/ijms21145002.

19. Zavidij O., Haradhvala N. J., Mouhieddine T. H., et al. Single-cell RNA sequencing reveals compromised immune microenvironment in precursor stages of multiple myeloma // Nature Cancer. 2020. Vol. 1. Is. 5. P. 493–506. DOI: 10.1038/s43018-020-0053-3.

20. Schinke C., Poos A. M., Bauer M. A., et al. Characterizing the role of the immune microenvironment in multiple myeloma progression at a single-cell level // Blood Advances. 2022. Vol. 6. № 22. P. 5873–5883. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007217.

21. Visram A., Dasari S., Anderson E., Kumar S., Kourelis T. V. Relapsed multiple myeloma demonstrates distinct patterns of immune microenvironment and malignant cell-mediated immunosuppression // Blood Cancer Journal. 2021. Vol. 11. Art. 45. DOI: 10.1038/s41408-021-00440-4.

22. Cheng Y., Sun F., Alapat D. V., et al. Multi-omics reveal immune microenvironment alterations in multiple myeloma and its precursor stages // Blood Cancer Journal. 2024. Vol. 14. Art. 194. DOI: 10.1038/s41408-024-01172-x.

23. Radhakrishnan V., Golla U., Kundadka Kudva A. Role of immune cells and immunotherapy in multiple myeloma // Life. 2024. Vol. 14. Is. 4. Art. 461. DOI: 10.3390/life14040461.

24. Fotiou D., Katodritou E. From biology to clinical practice: the bone marrow microenvironment in multiple myeloma // Journal of Clinical Medicine. 2025. Vol. 14. Is. 2. Art. 327. DOI: 10.3390/jcm14020327.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Поиск натуральных и синтетических вторичных метаболитов

растений, обладающих противоопухолевыми и иммунокорригирующими свойствами на моделях *in vitro* и *in vivo*», номер регистрации 124022100044-2 от 2024 г.

Financing: The study was carried out with the financial support of the state assignment “Search for natural and synthetic secondary plant metabolites with antitumor and immunocorrective properties in *in vitro* and *in vivo* models”, registration number 124022100044-2 from 2024.