

Использование новых параметров гематологического анализатора как дополнительных лабораторных маркеров в диагностике множественной миеломы. Разбор клинических случаев

О. Ю. Дорн^{1,2}, Е. Г. Степанова²

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Множественная миелома входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний системы крови. Смертность от множественной миеломы очень высокая и составляет 18% от всех гематологических опухолей. Важное значение для повышения эффективности лечения гематоонкологических заболеваний имеет ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение. Оссальгический синдром, присутствующий более, чем у 70% больных в дебюте заболевания, зачастую не рассматривается как признак гематоонкологического заболевания, и первостепенное значение в данном случае будет иметь лабораторная диагностика. Использование в клиническом исследовании крови новых технологий, таких как проточная цитофлуориметрия, открывает поиск новых диагностических маркеров для выявления гематоонкологических заболеваний, и в том числе для диагностики множественной миеломы, а анализ скатерограмм, полученных при проведении ОАК на анализаторе XN, может использоваться как дополнительный лабораторный маркер при идентификации патологических лейкоцитов, позволяющий расширить диагностические возможности клинического анализа крови в диагностике гематоонкологических заболеваний.

Цель. Изучить особенности интерпретации и оценить клиническую значимость скатерограммы канала WDF гематологического анализатора Sysmex XN как возможного лабораторного маркера для диагностики множественной миеломы.

Материалы и методы. Разбор клинических случаев.

Выводы. Разбор представленных клинических случаев показал, что анализ расположения кластеров лейкоцитов на скатерограмме является определяющим фактором для правильной интерпретации результатов проточной цитофлуориметрии. Метод флуоресцентной проточной цитометрии, который используется на гематологических анализаторах Sysmex XN, позволяет получить четкое разделение клеточных субпопуляций на графике. Характерная картина скатерограммы, имеющаяся во всех представленных случаях с расположением патологической популяции в области антителсинтезирующих лимфоцитов в совокупности с морфологическим исследованием мазка крови, может использоваться как дополнительный диагностический лабораторный маркер множественной миеломы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, лабораторная диагностика гемобластозов, клинический анализ крови, гематологический анализатор, проточная цитофлуориметрия, скатерограмма, патологические популяции лейкоцитов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of new hematology analyzer parameters as additional laboratory markers in the diagnosis of multiple myeloma: analysis of clinical cases

O. Yu. Dorn^{1,2}, E. G. Stepanova²

¹ City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Multiple myeloma is among the most common malignant diseases of the hematopoietic system. The mortality rate is high, accounting for 18% of all hematologic malignancies. Early diagnosis and timely initiation of treatment are crucial for improving treatment outcomes in hemato-oncological diseases. Ossalgic syndrome, present in over 70% of patients at disease onset, is often not recognized as a sign of a hemato-oncological disorder, making laboratory diagnostics of primary importance in such cases. The use of modern blood analysis technologies, such as flow cytometry, opens new possibilities for identifying diagnostic markers, including for multiple myeloma. Sysmex XN scattergram analysis can serve as an additional laboratory marker for detecting pathological leukocytes, thereby enhancing the diagnostic potential of the clinical blood test. This article, based on clinical case studies, discusses the interpretation and clinical significance of WDF channel scattergrams from hematology analyzers Sysmex XN as potential laboratory markers for diagnosing multiple myeloma. Case analyses demonstrated that assessing the location of leukocyte clusters on the Sysmex XN scattergram is a key factor in the correct interpretation of flow cytometry results. The fluorescent flow cytometry method used in hematology analyzers XN enables clear separation of cell subpopulations. A characteristic scattergram pattern – observed in all presented cases – showing a pathological population in the region of antibody-producing lymphocytes, when combined with morphological examination of a peripheral blood smear, can serve as an additional diagnostic laboratory marker of multiple myeloma.

KEYWORDS: multiple myeloma, laboratory diagnostics of hemoblastoses, clinical blood analysis, hematology analyzer, flow cytometry, scattergram, pathological leukocyte populations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there is no conflict of interest.

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Согласно последней

версии классификации Всемирной организации здравоохранения 2017 г. термин «множественная миелома» заменен на термин «плазмноклеточная миелома» – заболевание, характеризующееся мультифокальной пролиферацией

неопластических плазматических клеток (ПК), ассоциированное с секрецией моноклонального иммуноглобулина [1].

ММ составляет приблизительно 1 % из всех злокачественных опухолей и 10–13 % из всех гематологических опухолей. Заболевание чаще встречается у людей негроидной, реже у белой и еще реже у монголоидной расы. Пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни. В 3–5 % случаев ММ встречается у лиц моложе 45 лет и практически не встречается в детском и юношеском возрасте. Так, у лиц старше 60 лет заболеваемость в среднем составляет уже 37 случаев на 100 000 населения. Соотношение женщин и мужчин с этим заболеванием составляет 1,4:1. Каждый год у 3–5 человек из 100 000 развивается ММ. В РФ ежегодно диагностируют приблизительно 20 000 новых случаев ММ, при этом средний возраст заболевших составляет 62 года. Смертность от ММ составляет 18 % от всех гематологических опухолей [2,3]. С введением в практику новых лекарственных препаратов, подходы к лечению ММ претерпели существенные изменения, что привело к улучшению общей выживаемости, которая, в зависимости от возраста пациента, на момент установления диагноза, в настоящее время колеблется в диапазоне 6–10 лет, а показатель 5-летней выживаемости около 52 %. Однако, только 10–15 % пациентов достигают или превосходят ожидаемую выживаемость по сравнению с соответствующей общей популяцией [4, 5].

Субстратом ММ являются трансформированные ПК, подавляющие нормальный гемопоэз и продуцирующие патологический моноклональный белок. Нормальные ПК, представляющие собой зрелые В-лимфоциты, прошедшие этапы антиген-зависимой дифференцировки, обеспечивают продукцию нормальных (неизотипических) иммуноглобулинов различных классов. Дифференцировка ПК с формированием клона клеток, продуцирующих антитела, является принципиальной основой обеспечения гуморального иммунитета. В норме созревание ПК является результатом сложной, поэтапной координации таких процессов, как клеточная дифференцировка, клеточный цикл и апоптоз [4]. Начальным этапом дифференцировки ПК является активация покоящихся В-лимфоцитов в ответ на определенный антиген, что приводит к запуску процессов клеточного деления. В случае Т-независимого ответа конечные стадии дифференцировки обычно ограничиваются формированием IgM-продуцирующих ПК. При Т-зависимом ответе активированные В-лимфоциты, Т-лимфоциты и дендритные клетки формируют зародышевые центры. В зародышевых центрах в В-клетках происходит реаранжировка генов тяжелых цепей, что приводит к переключению классов синтезируемых антител. В процессе антигенной стимуляции В-лимфоциты могут элиминироваться путем апоптоза, в случае низкой аффинности к антигену или аутореактивности могут дифференцироваться в клетки памяти, потенциально способные к реактивации и запуску клеточного цикла, или становиться терминально дифференцированными ПК, которые утрачивают способность к делению и реактивации [5]. Миеломные клетки появляются в результате моноклональной пролиферации трансформированных опухолевых ПК и, как следствие, способны к продукции только одного моноклонального белка. Далее клон миеломы эволюционирует от моноклональной гаммапатии неясного генеза через тлеющую миелому к миеломе симптоматической, и состояние

высокого риска – цитогенетический, плазмоклеточный лейкоз и экстрамедуллярная болезнь являются конечным результатом клональной эволюции [6].

Важное значение для повышения эффективности лечения гематоонкологических заболеваний имеет ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение [7]. Клинические проявления ММ чрезвычайно разнообразны, но в значительной мере обусловлены нарушением продукции кроветворных клеток, высоким уровнем циркулирующего патологического белка, склонностью к инфекционным осложнениям, наличием и выраженностью литических изменений костей скелета (главным образом плоских костей) и нарушением функции почек. Оссалгический синдром является ведущим симптомом ММ более, чем у 70 % больных в дебюте заболевания [8]. Но, оссалгический синдром при отсутствии других клинических проявлений, зачастую не рассматривается как признак гематоонкологического заболевания, и первостепенное значение в данном случае будет иметь лабораторная диагностика.

В настоящее время диагноз тлеющей миеломы согласно рекомендациям IMWG 2014 устанавливаются при обязательном выявлении двух следующих признаков: 1) сывороточный М-градиент (IgG или IgA) ≥ 30 г/л или белок Бенс-Джонса в моче ≥ 500 мг/сут и/или 10–60 % клональных плазматических клеток в костном мозге; 2) отсутствие признаков поражения органов и тканей, связанных с плазмоклеточной инфильтрацией или амилоидозом. При установлении диагноза симптоматической ММ должны быть обнаружены 10 % и более плазматических клеток в костном мозге и/или плазмоклеточная инфильтрация в биопсийном материале пораженной ткани при обязательном наличии как минимум одного критерия CRAB и/или SLiM [9,10]. Таким образом, наиболее характерным для ММ является увеличение содержания общего белка в сыворотке крови. При электрофорезе белков сыворотки крови М-градиент определяется у 80 % пациентов ММ в виде характерного пика, при иммунофиксации – у 93 %. Нередко у пациентов с ММ выявляется экскреция патологического белка с мочой. Эти случаи относят к миеломе Бенс-Джонса. На основании уровня парапротеинов определяются стадия ММ, а также глубина ответа на последующую противоопухолевую терапию. Иммунофиксация проводится с целью уточнения моноклональной природы М-градиента и его типирования (определения, какие типы тяжелых и легких цепей входят в его состав) [1]. Изменения в клиническом анализе крови при ММ характеризуются нормохромной нормоцитарной анемией, агрегацией эритроцитов в мазке в виде монетных столбиков. Появление тромбоцитопении, нейтропении и опухолевых клеток характерно на поздних стадиях заболевания. Однако, использование в клиническом исследовании крови новых технологий, таких как проточная цитофлуориметрия, открывает поиск новых диагностических маркеров для выявления гематоонкологических заболеваний, и в том числе для диагностики ММ. Использование метода проточной цитофлуориметрии на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 позволяет дифференцировать лейкоциты по популяциям, а также определять активированные В-лимфоциты (параметр AS-Lymph), продуцирующие иммуноглобулины. Каждая клетка в канале WDF, проходя через проточную кювету, идентифицируется

по ее структурной сложности (оценивается прямое и боковое рассеяние лазерного луча, а также интенсивность флуоресценции клетки). После этого клетка определяется в наиболее вероятный для нее кластер, что отображается на скатерограмме распределения популяций лейкоцитов. Интенсивность флуоресценции зависит от количества РНК в клетке. На скатерограмме в область высокой флуоресценции попадают клетки с высоким уровнем метаболической активности, белоксинтезирующие или клетки с высоким уровнем пролиферативной активности. Интенсивность бокового светорассеяния зависит от внутренней структуры клетки, интенсивность фронтального светорассеяния зависит от размера клетки [11, 12]. Таким образом, анализ скатерограмм может использоваться как дополнительный лабораторный маркер при идентификации патологических лейкоцитов, позволяющий расширить диагностические возможности клинического анализа крови в диагностике гематоонкологических заболеваний, в том числе ММ.

Цель работы: изучить особенности интерпретации и оценить клиническую значимость скатерограммы канала WDF гематологического анализатора Sysmex XN-1000 как возможного лабораторного маркера для диагностики ММ.

Материалы и методы: представлен разбор клинических случаев.

Клинический случай № 1

Пациентка А., 68 лет. Пациентка считает себя больной 3 дня, предъявляет жалобы на нарушение речи, общая слабость, головокружение, доставлена по скорой медицинской помощи для госпитализации в нервное отделение стационара с подозрением на ишемический инсульт. По результатам МСКТ головного мозга поставлен диагноз: Ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Также по МСКТ обнаружены множественные очаги деструкции костей свода и основания черепа, тела С1 – вторичного характера (возможно миеломная болезнь). Данные лабораторных исследований при поступлении в стационар также указывали на возможность имеющейся у пациентки ММ. При исследовании биохимических параметров крови обратила на себя внимание гиперпротеинемия (общий белок 93 г/л (норма 66–83)), гиперкреатининемия (креатинин 219,57 мкмоль/л (норма 44–80)). Также в сыворотке крови было выявлено повышение мочевины (16 ммоль/л (норма 2,8–7,2)), повышение С-реактивного белка (53,4 мг/л (норма 0–5)), снижение альбумина (24,6 г/л (норма 35–53)). При исследовании клинического анализа мочи была обнаружена протеинурия (0,8 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выполненном на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 выявлена нормохромная нормоцитарная анемия (HGB 61 г/л), тромбоцитопения (PLT 112×10^9 /л), количество лейкоцитов в диапазоне нормальных значений ($9,6 \times 10^9$ /л). Однако, обращал на себя внимание вид скатерограммы, отличающийся ненормальным распределением популяций лейкоцитов (рис. 1). Для облака моноцитов

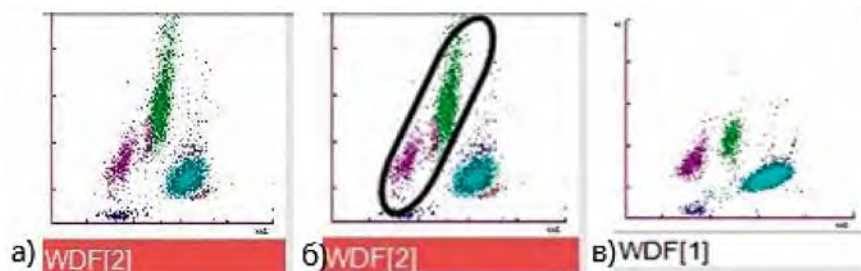


Рисунок 1. а, б – скатерограмма канала WDF пациентки А (нетипичное расположение облака моноцитов в области высокой флуоресценции, характерной для антителсинтезирующих лимфоцитов); в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов

(зеленый цвет маркировки) отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих лимфоцитов. По результатам проточной цитофлуориметрии выявлен моноцитоз, лимфоциты в пределах нормальных значений (табл. 1). При этом реактивные и плазматические клетки (антителсинтезирующие лимфоциты) (параметры RE-Lymph и AS-Lymph) не подлежали измерению из-за трудностей с дифференцировкой, выдан положительный флаг «Патологические лимфоциты или бласты». Совокупность данных с XN, особенно нетипичное расположение облаков на скатерограмме, еще до проведения микроскопического исследования, позволяло предположить ложный моноцитоз, и что при микроскопии будут обнаружены патологические клетки, бласты.

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют клетки с широкой базофильной цитоплазмой с круглым ядром, нежно-сетчатой структурой хроматина и нуклеолами, типированными как бласты (рис. 2).

Состав популяций лейкоцитов, посчитанный ручным методом, отличался от автоматического подсчета по популяции «моноциты» (табл. 1). Выявленная популяция патологических лимфоцитов в связи со сложностью дифференцировки

Таблица 1
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациентки А. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	10^9 /л	%	10^9 /л	%
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		1,15	12
Нейтрофилы	5,77	60,1	6,53	68
Лимфоциты	1,5	15,6	1,25	13
Моноциты	2,22	23,1	0,38	4
Эозинофилы	0,07	0,7	0,29	3
Базофилы	0,04	0,4	0	0

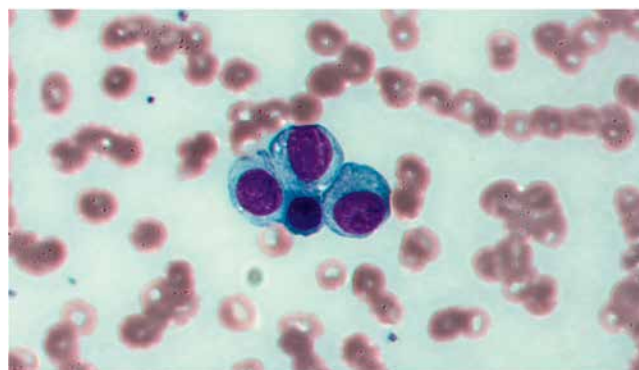


Рисунок 2. Периферическая кровь пациентки А.

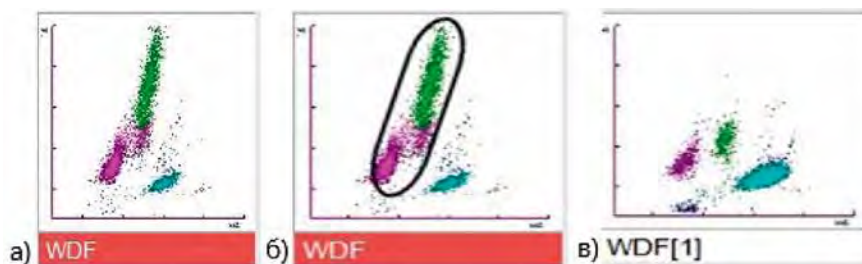


Рисунок 3. а, б – скатерограмма канала WDF пациентки П. (нетипичное расположение облака моноцитов в области высокой флуоресценции, характерной для антителсинтезирующих лимфоцитов); в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов из-за нарушенной морфологии клеток, по результатам

Таблица 2
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациентки П. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		0,27	2
Плазматические кл.			2,74	20
Нейтрофилы	5,29	38,6	5,21	38
Лимфоциты	4,6	33,5	4,66	34
Моноциты	3,81	27,8	0,68	5
Эозинофилы	0,00	0,0	0,0	0
Базофилы	0,02	0,1	0,02	1

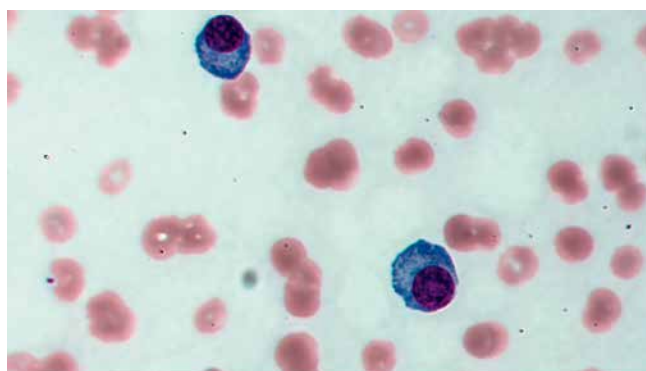


Рисунок 4. Периферическая кровь пациентки П.

проточной цитофлуориметрии была определена в зону «моноциты». При этом определен параметр реактивных моноцитов (RE-Mono) в количестве 7,3 %. Облако, окрашенное в зеленый цвет, обозначающий на скатерограмме моноциты, сдвинуто в область, нехарактерную для моноцитов. И это определяющий фактор для правильного типирования выявленной популяции лейкоцитов. При этом «невозможность подсчета» параметров RE-Lymph и AS-Lymph и флаг «Патологические лимфоциты или бласты» также являются дополнительным маркером наличия патологической популяции лейкоцитов в пробе.

Пациентке А. было проведено исследование электрофореза белков сыворотки крови методом иммунофиксации. Выявлен М-градиент в области гамма фракции 53,7 % (49,51 г/л). Основной заключительный диагноз:

- 1) ишемический (лакунарный) инсульт в бассейне левой СМА;
- 2) множественная миелома. Дальнейшие диагностические действия не проводились в связи со смертью пациентки на 4-й день госпитализации.

Клинический случай № 2

Пациентка П. 87 лет. Направлена участковым терапевтом в стационар для плановой госпитализации с диагнозом: анемия неясного генеза. Отмечает ухудшение состояния в течение последних шести месяцев. В течение последних двух недель нарастала общая слабость. По результатам биохимического исследования крови обнаружена гиперпротеинемия (общий белок 134 г/л (норма 66–83)), гипоальбуминемия (альбумин 29,9 г/л (норма 35–53)), гиперкреатининемия (креатинин 174,9 мкмоль/л (норма 44–80)). По результатам клинического исследования мочи обнаружена протеинурия (2,39 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (HGB 64 г/л), тромбоцитопения (PLT 76×10^9 /л), умеренный лейкоцитоз ($13,72 \times 10^9$ /л). Скатерограмма так же, как и в первом клиническом случае, отличалась ненормальным распределением популяций лейкоцитов (рис. 3). Для облака моноцитов (зеленый цвет маркировки) отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих клеток. Определен параметр реактивные моноциты RE-Mono в количестве 21,5 %. У пациентки П. определены реактивные лимфоциты RE-Lymph в количестве 8,5 %, параметр плазматические клетки (антителсинтезирующие) AS-Lymph составил 0 %. Однако, присутствовало три флага: «Дифференцировка анализатора не является надежной», «Атипичные лимфоциты», «Патологические лимфоциты или бласты».

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют клетки плазматического ряда с широкой базофильной цитоплазмой с перинуклеарным просветлением, круглым эксцентрично расположенным ядром (рис. 4). В некоторых таких клетках визуализируются азурофильные гранулы. В мазке присутствуют единичные бласты.

Относительный состав популяций лейкоцитов, посчитанный ручным методом, так же, как и в первом случае отличался от автоматического подсчета по популяции «моноциты» (табл. 2). Выявленная популяция патологических лимфоцитов, в связи со сложностью дифференцировки из-за нарушенной морфологии клеток, также была определена по результатам проточной цитофлуориметрии в зону «моноциты». Облако, окрашенное в зеленый цвет, обозначающий на скатерограмме моноциты, сдвинуто в область, нехарактерную для моноцитов, что является признаком того, что моноцитоз при подсчете анализатора ложный и в мазке будут обнаружены патологические клетки.

Методом иммунофиксации был выявлен М градиент, повышен в области гамма фракции 86 % (115 г/л). Пациентка П. переведена в гематологический стационар для дальнейшей диагностики и лечения.

Клинический случай № 3

Пациент Ч., 62 лет. Отмечает ухудшение состояния в течение 2 недель, появилась одышка смешанного характера при минимальной физической нагрузке, нарастание отеков нижних конечностей. Поступил в стационар с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Диффузный кардиосклероз. Данные лабораторных исследований при поступлении в стационар выявили следующие изменения: гиперпротеинемия (общий белок 100,8 г/л (норма 66–83)), гиперкреатининемия (креатинин 144,6 мкмоль/л (норма 44–80)), повышение мочевины (8,26 ммоль/л (норма 2,8–7,2)). При исследовании клинического анализа мочи была обнаружена протеинурия (0,43 г/л (норма до 0,12)). По результатам клинического анализа крови выявлена гиперхромная макроцитарная анемия (HGB 57 г/л), тромбоцитопения (PLT $77 \times 10^9/\text{л}$), количество лейкоцитов ($7,92 \times 10^9/\text{л}$). Скатерограмма так же, как и в представленных выше случаях, отличалась ненормальным распределением популяций лейкоцитов. Для облака моноцитов (зеленый цвет маркировки) как и в двух предыдущих случаях отмечается нетипичное расположение – сдвиг в область высокой флуоресценции, характерную для антителсинтезирующих клеток. Однако, в повторных исследованиях крови пациента Ч. цветная маркировка данного облака частично менялась с зеленого на фиолетовый цвет, указывающий на лимфоцитарную принадлежность (рис. 5). В первичном анализе определен параметр реактивные моноциты RE-Mono в количестве 20,2 %, реактивные лимфоциты RE-Lymph в количестве 10,9 %, параметр плазматические клетки (антителсинтезирующие лимфоциты) AS-Lymph составил 0 %, присутствовало три флага: «Дифференцировка анализатора не является надежной», «Атипичные лимфоциты», «Патологические лимфоциты или бласты». В повторном исследовании параметр RE-Mono в количестве 7,3 %, RE-Lymph в количестве 36,1 %, параметр AS-Lymph составил 17,8 %, присутствовали те же флаги, что и в первичном анализе. Если сравнить скатерограммы первичного и повторного исследования, отмечается идентичность расположения облаков, несмотря на разную окраску. Проанализировав морфологию лейкоцитов при микроскопическом исследовании мазка крови пациента Ч., мы пришли к выводу, что результаты проточной цитофлуориметрии повторного исследования являются более корректными. Далее будут представлены значения повторного исследования.

При микроскопии мазка крови обнаружены следующие изменения: эритроциты склеены в «монетные столбики», присутствуют частично разрушенные клетки плазматического ряда с широкой базофильной цитоплазмой с перинуклеарным просветлением, круглым эксцентрично расположенным ядром (рис. 6). Обнаружены единичные бласты.

Сравнение популяций лейкоцитов, посчитанных ручным и автоматическим методами, представлены в таблице 3. Имеющаяся разница по количеству лимфоцитов объяснима лимфоцитарной принадлежностью плазматических клеток, по остальным популяциям достоверных различий нет.

Методом иммунофиксации у пациента Ч. определен М – градиент в области гамма фракции в количестве 35,9 % (36,6 г/л). Поставлен диагноз множественная миелома. Пациент переведен в гематологический стационар для дальнейшей диагностики и лечения.

Обсуждение

Во всех представленных случаях, согласно рекомендации IMWG 2014, установлен диагноз ММ. У всех пациентов, несмотря на впервые установленный диагноз, присутствовали значительные изменения в периферической крови: анемия тяжелой степени, тромбоцитопения и популяция патологических клеток плазматического ряда, что свидетельствует о далеко зашедшей стадии развития миеломного клона. В данных случаях представляет особый клинический

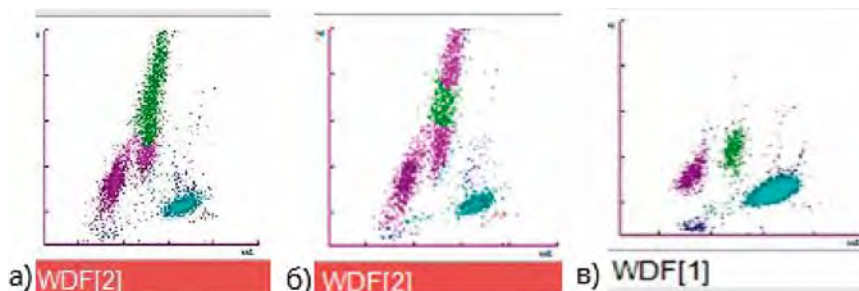


Рисунок 5. а – скатерограмма пациента Ч. при поступлении в стационар, б – скатерограмма пациента Ч. в повторном исследовании, в – скатерограмма пациента с нормальным расположением популяций лейкоцитов

Таблица 3
Сравнение абсолютных и относительных значений популяций лейкоцитов пациента Ч. при подсчете анализатором XN-1000 и ручным методом

	Автоматический подсчет		Ручной подсчет	
	$10^9/\text{л}$	%	$10^9/\text{л}$	%
Лейкоциты	7,92			
Бласты	Флаг «патологические лимфоциты или бласты»		0,15	2
Плазматические кл.			2,45	31
Нейтрофилы	2,29	28,8	2,37	30
Лимфоциты	4,45	56,2	2,13	27
Моноциты	1,13	14,3	0,79	10
Эозинофилы	0,03	0,4	0,0	0
Базофилы	0,02	0,3	0,07	1

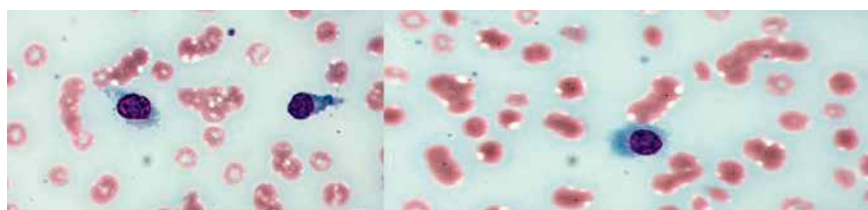


Рисунок 6. Мазок периферической крови пациента Ч.

интерес интерпретация результатов проточной цитофлуориметрии общего анализа крови, так как данная технология позволяет дифференцировать патологическую популяцию лейкоцитов. Как результат проточной цитофлуориметрии мы получаем не только количественные характеристики популяций лейкоцитов, но и можем оценить расположение кластеров на скатерограмме. Это необходимо как раз в тех случаях, когда присутствует патологическая популяция клеток с выраженными изменениями морфологии и автоматическая дифференцировка клеток является ненадежной. Во всех трех случаях скатерограмма имела характерный вид. Патологическая популяция плазматических лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии по внутренней структуре клеток была определена в зону «моноциты», однако данное облако располагалось в верхней половине скатерограммы, в области высоких значений боковой флуоресценции, характерных для клеток с высокой белоксинтезирующей или пролиферативной активностью. И, несмотря на зеленый цвет маркировки облака, обозначающий «моноциты», данная выделенная популяция имеет лимфоцитарное происхождение и относится к клеткам плазматического ряда, что отображается на скатерограмме и позволяет заподозрить наличие патологической популяции или бластных клеток. Учитывая, что в данных случаях это клетки плазмноклеточной опухоли, для них как раз характерны высокая белоксинтезирующая функция и высокая пролиферативная активность. При этом, параметры, определяющие количество моноцитов, лимфоцитов, AS-Lymph, RE-Lymph, RE-Mono, не могут использоваться для пациентов, в крови которых присутствуют бласты и злокачественные лимфоциты. Таким образом, анализ расположения кластеров лейкоцитов на скатерограмме является определяющим фактором для правильной интерпретации результатов проточной цитофлуориметрии. Кроме того, имеет большое значение наличие «флагов», указывающих на наличие патологических лейкоцитов или бластов. Такие пробы должны обязательно отбираться для последующего морфологического анализа мазка крови.

Метод флуоресцентной проточной цитометрии, который используется на анализаторах Sysmex XN, позволяет получить четкое разделение клеточных субпопуляций на графике и заподозрить серьезную патологию на этапе общего анализа крови. Характерная картина скатерограммы XN, имеющаяся во всех представленных случаях с расположением патологической популяции в области антителсинтезирующих лимфоцитов в совокупности с морфологическим

исследованием мазка крови, может использоваться как дополнительный диагностический лабораторный маркер ММ. Так как эти результаты получаются в рамках исследования общего анализа крови, данный лабораторный маркер позволяет проводить доступную диагностику плазмноклеточных заболеваний, в том числе в режиме скрининга, что помогает врачу в диагностическом поиске и способствует более быстрой верификации диагноза.

Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Множественная миелома» / 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines «Multiple Myeloma» / 2024.
2. Аксенова А.Ю., Жук А.С., Степченко Е.И. и др. Стратификация больных множественной миеломой: современное состояние вопроса и дальнейшие перспективы. Клиническая онкогематология. 2022; 15 (3): 259–70. Aksenova A. Yu., Zhuk A. S., Stepchenko E. I. et al. Stratification of patients with multiple myeloma: the current state of the issue and future prospects. Clinical oncohematology. 2022; 15 (3): 259–70. (In Russ.).
3. Яриков А.В., Бояршинов А.А., Лобанов И.А. и др. Множественная миелома: эпидемиология, этиология, диагностика и современные аспекты хирургического лечения / онковестник / архив / 2021 / 2. Yarikov A. V., Boyarshinov A. A., Lobanov I. A. et al. Multiple myeloma: epidemiology, etiology, diagnosis and modern aspects of surgical treatment / oncovestnik / archive / 2021 / 2. (In Russ.).
4. Chen-Kiang S. Biology of plasma cells // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2005. Vol. 18. № 4. P. 493–507.
5. Zhu M. S., Liu D. G., Cheng H. Q. et al. Expression of exogenous NF-IL6 induces apoptosis in Sp2/0-Ag14 myeloma cells // DNA Cell Biol. 1997. Vol. 16. № 2. P. 127–135.
6. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия // Вестник гематологии // том XVIII, № 2, 2022. Bessmeltsev S. S. Multiple myeloma: diagnosis and therapy // Bulletin of Hematology // volume XVIII, No. 2, 2022. (In Russ.).
7. Дорн О.Ю., Легачева О.З., Клинова Т.В. и др. Инновационные лабораторные технологии в диагностике злокачественных новообразований в крупной многопрофильной городской клинической больнице // Диагностические центры: от профилактики до высоких технологий: Материалы ххii ежегодной конференции Diama с международным участием. Ставрополь, 28 сентября – 01/2023 года. Том Выпуск XXV. – Ставрополь: Издательство Воронежский Государственный Университет, 2023. – С. 148–150. – EDN CBNGVI. Dorn O. Y., Legacheva O. Z., Klinova T. V. et al. Innovative laboratory technologies in the diagnosis of malignant neoplasms in a large multidisciplinary urban clinical hospital / Diagnostic centers: from prevention to high technologies: Proceedings of the xxii annual conference of Diama with international participation / Stavropol, September 28–01, 2023. Volume Issue XXV. – Stavropol: Voronezh State University Publishing House, 2023. – pp. 148–150. – EDN CBNGVI. (In Russ.).
8. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. Bethesda: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed 24 Feb 2020.
9. Craig T. Wallington-Beddoe, Rachel L. Mynott. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma // Journal of Hematology & Oncology volume 14, Article number: 151 (2021)
10. Rajkumar S. V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // Lancet Oncol. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
11. Françoise Schillinger, Elise Sourdeau, Marouane Boubaya and all. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XN-TM analyzers in routine laboratory practice. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 201 <https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1423702>
12. Дорн О.Ю., Клинова Т.В., Легачева О.З. и др. Опыт использования флуоресцентной проточной цитометрии для анализа цитоза плевральной жидкости в диагностике злокачественных новообразований // Справочник заведующего КДЛ. – 2022. – № 9. – С. 50–58. – EDN FBNSFR. Dorn O. Y., Klinova T. V., Legacheva O. Z. et al. The experience of using fluorescent flow cytometry for the analysis of pleural fluid cytosis in the diagnosis of malignant neoplasms / Handbook of the head of the Department. – 2022. – № 9. – pp. 50–58. – EDN FBNSFR. (In Russ.).

Статья поступила / Received 26.08.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Дорн Ольга Юрьевна, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики¹, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики². E-mail: domoyu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810
Степанова Елена Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kld54kafedra@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», Новосибирск, Россия
² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия

Автор для переписки: Дорн Ольга Юрьевна. E-mail: domoyu@yandex.ru

About authors

Dorn Olga Yu., PhD Med, clinical laboratory diagnostics physician¹, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics². E-mail: domoyu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1570-6810
Stepanova Elena G., PhD Med, associate professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: kld54kafedra@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4206-2018

¹ City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Dorn Olga Yu. E-mail: domoyu@yandex.ru

Для цитирования: Дорн О.Ю., Степанова Е.Г. Использование новых параметров гематологического анализатора как дополнительных лабораторных маркеров в диагностике множественной миеломы. Разбор клинических случаев. Медицинский алфавит. 2025; (22): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-21-26>

For citation: Dorn O. Yu., Stepanova E. G. The use of new hematology analyzer parameters as additional laboratory markers in the diagnosis of multiple myeloma: analysis of clinical cases. Medical alphabet. 2025; (22): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-21-26>

