

УДК 616.155.392

## БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

**Петрова С.А., Газдалиева Л.М.**

*Научный руководитель: Князева О.А.*

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: bx-bgmu@mail.ru*

Основное внимание в работе акцентируется на изучении ХЛЛ. Несмотря на прогресс в лечении и диагностике данного заболевания, хронический лимфолейкоз остается неизлечимым, поэтому так важно вовремя диагностировать ХЛЛ и осуществлять терапию, чтобы избежать серьезных осложнений и продлить жизнь. В данной статье проведен анализ диагностики хронического лимфолейкоза, а также ее аспекты. В работе рассмотрены вопросы изменения биохимических показателей при данном заболевании. Главная роль принадлежит исследованию общего анализа крови и пунктата костного мозга. Показано, при каких характерных признаках возможна постановка такого диагноза, как хронический лимфолейкоз. Проанализирована стадийность хронического лимфолейкоза и характерные состояния для каждой из стадий данного заболевания. Выявлены маркеры, при обнаружении которых можно судить о появлении хронического лимфолейкоза.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, лимфоцитоз, лейкоцитоз.

## BIOCHEMICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

**Petrova S.A., Gazdalieva L.M.**

*Research supervisor: Knyazeva O. A.*

*Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bx-bgmu@mail.ru*

The main attention is focused on the study of CLL. Despite the progress in the treatment and diagnosis of this disease, chronic lymphocytic leukemia remains incurable, so it is important to diagnose CLL in time and carry out therapy to avoid serious complications and prolong life. This article analyzes the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia, as well as its aspects. The paper deals with the changes of biochemical parameters in this disease. The main role belongs to the study of the General analysis of blood and bone marrow punctate. It is shown, in which the characteristic signs of a possible formulation of such a diagnosis, such as chronic lymphocytic leukemia. The stages of chronic lymphocytic leukemia and characteristic conditions for each stage of the disease were analyzed. The markers were found, in the detection of which can be judged on the appearance of chronic lymphocytic leukemia.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, lymphocytosis, leukocytosis.

### Актуальность темы

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным среди заболеваний кроветворной системы человека. В Европе и Северной Америке ХЛЛ очень распространенный вид лейкоза. На долю ХЛЛ приходится примерно тридцать процентов от всех видов лейкозов. Ежегодная заболеваемость составляет три случая на сто тысяч человек, увеличиваясь для лиц старше шестидесяти пяти лет до двадцати, а старше семидесяти – до пятидесяти случаев на сто тысяч человек. Больные ХЛЛ – это люди обычно старшей возрастной группы, которые имеют множество сопутствующих заболеваний с различной степенью недостаточности функции систем органов, которые затрудняют лечение основного заболевания [6]. Однако, в последние годы наметилась тенденция к увеличению больных молодого возраста. Чаще всего ХЛЛ можно встретить у мужчин, соотношение больных мужского и женского пола составляет два

к одному. Осложнения инфекционной природы чаще всего являются главной причиной, приводящей к смерти больных с этим заболеванием [2]. Смертность от инфекций составляет от тридцати до пятидесяти процентов от всех случаев со смертельным исходом. Несмотря на прогресс в лечении и диагностики данного заболевания, ХЛЛ остается неизлечимым, поэтому так важно вовремя диагностировать ХЛЛ и осуществлять терапию, чтобы избежать серьезных осложнений и продлить жизнь.

Хронический лимфолейкоз, или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) – злокачественное клональное лимфо-пролиферативное заболевание, которое характеризуется накоплением атипичных CD5/CD23-положительных В-лимфоцитов в крови, костном мозге, лимфатических узлах, печени и селезенке. В проявлении ХЛЛ важную роль играют наследственность и нарушения иммунологической реактивности. Клетка-предшественница лимфопоэза является источником опухоли. Чаще всего суб-

стратом опухоли являются В-лимфоциты, но бывают и Т-лимфоциты. Свойственен абсолютный лимфоцитоз в периферической крови (по данным гемограммы) и костном мозге (по данным миелограммы)[7]. На ранних стадиях лимфоцитоз может являться единственным проявлением заболевания. Больные могут жаловаться на так называемые «конституциональные симптомы» – хроническую усталость, сниженную работоспособность, повышенную потливость, спонтанную потерю веса. Свойственно генерализованное увеличение лимфатических узлов – внутригрудных и внутрибрюшных. Обнаруживается при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании, периферические лимфоузлы доступны для прощупывания. Достигают больших размеров, образуют мягкие или плотноватые конгломераты. Сдавление внутренних органов обычно не наблюдается. На поздних стадиях ХЛЛ может наблюдаться увеличение печени и селезенки. Данная патология может проявляться чувством тяжести либо дискомфорта в области левого подреберья, феноменом раннего насыщения пищей. За счет того, что увеличивается количество опухолевых клеток в костном мозге и вытесняется нормальный гемопоэз, на поздних стадиях наблюдается анемия, снижение тромбоцитов, иногда встречается пониженный уровень нейтрофильных гранулоцитов. Поэтому больные могут жаловаться на общую слабость, головокружения, точечные кровоизлияния, экхимозы и спонтанную кровоточивость. Анемия и тромбоцитопения также могут иметь аутоиммунного происхождения. Для заболевания свойственно выраженное подавление иммунитета, которое затрагивает в большей степени гуморальный иммунитет (гипогаммаглобулинемия). Поэтому имеется предрасположенность к инфекциям, например, рецидивирующим простудным заболеваниям.

Интересным клиническим проявлением заболевания может быть гиперреактивность на укусы насекомых [1]. В развитии хронического лимфолейкоза выделяют три стадии:

1. Начальная – умеренное увеличение лимфоузлов, умеренная спленомегалия, характерные изменения периферической крови и костного мозга (лимфоидная пролиферация).

2. Развернутая (выраженные клинико-гематологические проявления): увеличение лимфатических узлов и селезенки, типичные изменения периферической крови и костного мозга, иммунные нарушения.

3. Терминальная – слабость организма, истощение, невосприимчивость к проводимому лечению, развитие тяжелых осложнений, достаточно выраженная анемия, существенное увеличение лимфатических узлов и спленомегалия (увеличение селезенки).

Кроме данной стадийности заболевания выделяют такие клинические варианты ХЛЛ как: доброкачественная и прогрессирующая формы болезни. При доброкачественной форме можно увидеть незначительное увеличение количества лимфоцитов в крови, очаговый (не диффузный) рост лимфоидной ткани в костном мозге, незначительное увеличение количества пролимфоцитов. При прогрессирующей форме количество лимфоцитов в крови достаточно увеличено, в костном мозге имеется диффузная лимфоидная пролиферация[2].

#### Диагностика хронического лимфолейкоза

Главная роль принадлежит исследованию общего анализа крови и пунктата костного мозга. Первым лабораторным признаком ХЛЛ может являться лейкоцитоз с относительным и абсолютным лимфоцитозом. Морфологически лимфоциты не отличаются от нормальных. Пролимфоцитов обычно не более двух процентов.

Имеется редкий вариант хронического лимфолейкоза, где пролимфоцитов больше десяти процентов, но меньше 55% (при количестве пролимфоцитов больше 55% диагностируется пролимфоцитарный лейкоз). Течение данного варианта заболевания намного агрессивнее и приближается к пролимфоцитарному лейкозу [3]

Можно увидеть тени Боткина-Гумпрехта – это разрушенные ядра лейкоцитарно измененных лимфоцитов (Во время приготовления мазка лимфоциты большого хронического лимфолейкоза могут раздавливаться и повреждаться, что обуславливает появление «теней Боткина-Гумпрехта»). При прогрессировании нарастает лейкоцитоз и лимфоцитоз, анемия и тромбоцитопения. Анемия и тромбоцитопения могут иметь аутоиммунный характер, это подтверждается обнаружением антител и положительной реакцией на глюкокортикостероиды [5]

Диагностическое значение имеют обнаружение более тридцати процентов лимфоцитов в миелограмме (если аспират не разведен периферической кровью) и лимфоидная инфильтрация костного мозга по данным трепанобиопсии. Характер инфильтра-

ции костного мозга имеет прогностическое значение: нодулярное и интерстициальное поражение более благоприятно, чем диффузное.

При хроническом течении лимфолейкоза отсутствуют патогномоничные изменения биохимических показателей. Однако, может часто наблюдаться увеличение содержания мочевой кислоты (при лейкоцитозе), количества общей ЛДГ, которая отражает объем опухолевой массы и является неблагоприятным прогностическим показателем, а также гипогаммаглобулинемия, коррелирующая с частотой инфекционных осложнений.

Первым маркером, который имеет корреляцию с мутационным статусом, стал CD38+. Пороговый уровень экспрессии CD38+ на лимфоцитах в периферической крови при ХЛЛ составляет тридцать процентов. Выявлена прямая зависимость между отсутствием мутаций IgVH-генов и экспрессией тирозинкиназы ZAP-70, липопротеинлипазы (LPL) и металлопротеазы (ADAM29). Кроме вышеуказанных факторов, имеется не менее десятка других прогностических факторов, к которым можно отнести, например, мутацию гена BCL6, экспрессию гена BCL2, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\beta$ 2-микроглобулин в сыворотке крови, экспрессию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

У больных можно увидеть снижение иммуноглобулинов G, M и A. В первую очередь для диагностики и дифференциального диагноза имеет определение иммунофенотипа. Характерный иммунофенотип при В-клеточном хроническом лимфолейкозе: CD5+, CD19+, CD20+, CD22±, CD79a+, CD23+, CD43+, CD11c, CD10-, циклин D1-. В большинстве случаев негативны FMC7 и CD79b.

При проведении иммунофенотипирования рекомендуется оценивать экспрессию CD38, ZAP-70 и CD52. Экспрессия CD38 и/или ZAP-70 коррелирует с обнаружением «i-CLL» и является плохим прогностическим показателем. Маркер CD52 – «мишень» для лечения моноклональным анти-CD52 антителом (Campath-1) [3].

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования при хроническом лимфолейкозе. При рутинном цитогенетическом исследовании изменения кариотипа человека обнаруживаются более чем у половины больных ХЛЛ, при FISH-анализе – у 80%. К наиболее распространенным аномалиям относятся трисомия хромосомы 12 (20% случаев), делеция хромосом 11q (20%),

13q и 14q (50%), 6q21 (5%) или 17p13 (локус p53 – 10% случаев). При изменениях кариотипа, особенно множественных, прогнозом является осложнение состояния пациента.

Диагноз В-клеточного хронического лимфолейкоза правомочен при наличии таких признаков как:

- 1) абсолютный лимфоцитоз периферической крови более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- 2) при световой микроскопии лимфоциты имеют нормальную морфологию (меньше 10% атипичных лимфоцитов);
- 3) характерный иммунофенотип;
- 4) лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 30% лимфоцитов при исследовании миелограммы, лимфоидная метаплазия костного мозга в трепанобиоптате)[4].

Дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями, сопровождающимися увеличением лимфатических узлов и лимфоцитозом. К ним относятся другие лимфо-пролиферативные заболевания (неходжкинские лимфомы, волосатоклеточный лейкоз), вирусные (краснуха, корь, цитомегаловирус, ВИЧ-инфекция, герпес, инфекционный мононуклеоз) и такие бактериальные инфекции как токсоплазмоз, туберкулез.

Клиническая картина при реактивных и опухолевых лимфаденопатиях и лимфоцитозах не имеет главного значения для диагностики, но следует учитывать ряд некоторых гематологических показателей (во всех случаях отсутствуют тени Гумпрехта, при вирусных инфекциях возможно появление небольшого количества плазматических клеток, для неходжкинских лимфом и волосатоклеточного лейкоза свойственен полиморфизм лимфоцитов и другой иммунофенотип) [3].

Проведение дифференциальной диагностики и постановка окончательного диагноза хронического лимфолейкоза основаны на результатах гистологического исследования лимфатического узла и трепанобиопсии костного мозга, анализа миелограммы, иммунофенотипа лимфоцитов, данных серологических и культуральных обследований (для исключения инфекционных заболеваний).

Инструментальная диагностика направлена обычно на выявление изменений в селезенке и печени. Для этого обычно применяется ультразвуковое исследование [5].

### Вывод

Анализ возможностей терапии и диагностики на протяжении времени показывает, что хронический лимфолейкоз из неизлечимого заболевания превратился в заболева-

ние, которое очень часто при своевременном обнаружении можно успешно лечить, продлевая жизнь и благополучие больных, поддерживая качество жизни пациента. Ранняя диагностика заболевания имеет большое значение в этом вопросе. Большое значение для диагностики и дифференциального диагноза имеет определение иммунофенотипа.

Постановка данного диагноза может быть осуществлена при обнаружении: 1) абсолютный лимфоцитоз периферической крови более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ; 2) при световой микроскопии лимфоциты имеют нормальную морфологию (меньше 10% атипичных лимфоцитов); 3) характерный иммунофенотип;

Характерный иммунофенотип при В-клеточном хронический лимфолейкоз: CD5+, CD19+, CD20+, CD22±, CD79a+, CD23+, CD43+, CD11ct, CD10-, циклин D1-. Обычно негативны FMC7 и CD79b. При проведении иммунофенотипирования рекомендуется оценивать экспрессию CD38, ZAP-70 и CD52.

4) лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более тридцати процентов лимфоцитов при исследовании миелограммы, лимфоидная метаплазия костного мозга в трепанобиоптате).

#### Список литературы

1. Бахтина В.И., Демко И.В., Кравченко С.К., Протопопова Е.Б. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3.;
2. Воробьев, А.И. Опухоли лимфатической системы / А.И. Воробьев, А.М. Кременецкая, Д.В. Харазишвили // Гематология и трансфузиология. 2000. – Т. 45, № 3
3. Доронин, В.А. Современные аспекты патогенеза и диагностики хронического лимфолейкоза (обзор литературы) / В.А. Доронин // Клин. лаб. диагностика. 2003. – № 4
4. Кузнецова, Е.С. Ковригина, Ю.Н. Токарев // Гематология и трансфузиология. 1996
5. Самойлова, Р.С. Иммунофенотипирование в диагностике хронических лимфопролиферативных заболеваний / Р.С. Самойлова, Т.И. Булычева // Клин. лаб. диагностика. 2003. – №11
6. Чиссов В.И., 1999; Окорочков А.Н., 2001; Bloomfield C.D. et al., 1993; Rozman C. et al., 1995
7. [https://studopedia.su/12\\_92323\\_hronicheskiy-limfoleykoz.html](https://studopedia.su/12_92323_hronicheskiy-limfoleykoz.html)