

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО И ГРАНУЛОЦИТАРНОГО ЗВЕНЬЕВ ГЕМОПОЭЗА И ВЫРАЖЕННОСТИ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Долгих Т.Ю.¹, Капустина В.И.¹, Торнуев Ю.В.¹, Креницына Ю.М.¹

¹*Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

Изучены особенности взаимосвязей мегакариоцитарного и гранулоцитарного звеньев гемопоэза и миелофиброза (МФ) при хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе на основании данных комплексного морфологического и цитологического исследования трепанобиоптатов, аспиратов костного мозга, образцов крови. Установлено, что при хроническом миелолейкозе миелофиброз выявляется чаще примерно в 2 раза, чем при хроническом лимфолейкозе. Для хронического миелолейкоза характерно значительное увеличение содержания мегакариоцитов в костном мозге вне зависимости от наличия МФ (более чем в 30 раз), в большей степени (в 50 раз) – при выраженном МФ. Увеличено также было содержание нейтрофильных (на 27%) и базофильных (в 7–8 раз) клеток в костном мозге наряду с увеличением процентного содержания нейтрофилов (на 32–34%) и базофилов (в 4,5–4,8 раза) в периферической крови. Установлены прямые корреляционные связи между относительной площадью очагов начального и выраженного МФ и показателями мегакариоцитарно-тромбоцитарного и гранулоцитарного звеньев гемопоэза. При хроническом лимфолейкозе, наоборот, по мере нарастания выраженности МФ заметно снижалось содержание мегакариоцитов в костном мозге и содержание тромбоцитов в периферической крови (соответственно на 47% и в 2 раза). Подобная динамика изменений выявлена для гранулоцитарного звена гемопоэза: снижение процентного содержания нейтрофильных клеток в костном мозге и нейтрофилов в периферической крови в 2–3 раза по сравнению с группой сравнения без гематологических заболеваний. Обнаружены обратные корреляционные связи между выраженностью МФ и содержанием нейтрофилов в костном мозге и периферической крови.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, миелофиброз, гранулоцитарное и мегакариоцитарное звенья гемопоэза.

INTERRELATIONS BETWEEN MEGAKARYOCYTE AND GRANULOCYTE LINEAGES OF HEMOPOIESIS AND EXPRESSION OF MYELOFIBROSIS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA BEFORE TREATMENT

Dolgikh T.Yu.¹, Kapustina V.I.¹, Tornuev Yu.V.¹, Krinitsyna Yu.M.¹

¹*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru*

Interrelations between the megakaryocytic and granulocyte lineages of hemopoiesis and myelofibrosis in chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia have been analyzed on the base of a complex morphological and cytological study of trephine bioplates, bone marrow aspirates and blood samples. Myelofibrosis was found to be more prevalent in chronic myeloid leukemia – approximately twice as much as in chronic lymphocytic leukemia. Regardless of the presence of myelofibrosis, chronic myeloid leukemia was characterized by more than 30-fold increase of megakaryocyte number in bone marrow samples, the increase being much greater (50-fold) when a pronounced myelofibrosis was present. Bone marrow neutrophil and basophilic cell contents were also increased (by 27% and 67-fold), as were neutrophil and basophil percentages in the peripheral blood (by 32 – 34% and 4,5 – 4,8-fold, respectively). Direct correlations between the relative area of foci of the initial and pronounced myelofibrosis and the megakaryocyte-platelet and granulocyte lineages of hematopoiesis were found. In chronic lymphocytic leukemia, on the contrary, the contents of megakaryocytes in the bone marrow and platelets in the peripheral blood decreased significantly (by 47% and 2-fold, respectively) as the degree of myelofibrosis increased. A similar trend was detected for the granulocyte lineage: a 2-3-fold decrease in the percentage of neutrophil cells in the bone marrow and neutrophils in the peripheral blood compared to the group without hematological diseases. Inverse correlations were found between the severity of myelofibrosis and the neutrophil contents of the bone marrow and peripheral blood.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myelofibrosis, granulocytes, megakaryocytes.

Гемобласты, распространенность которых значительно возросла в последние десятилетия, представляют значительную медико-социальную проблему во всем мире. Так, например, заболеваемость хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в США составляет 4,1 на 100 тыс. населения [1]. Возраст, в котором диагностируется это заболевание, составляет в большинстве случаев 67–72 года, хотя в последние десятилетия отмечено увеличение доли более молодых пациентов (моложе 40 лет) с ранними стадиями ХЛЛ и минимальными симптомами, что, вероятно, является результатом более часто проводимых исследований крови по разным показаниям [2; 3]. Заболеваемость хроническим миелолейкозом (ХМЛ) ниже – 1–2 случая на 100 тыс. населения, что составляет примерно 15% от вновь выявляемых лейкозиев у взрослых [4]; в России ежегодная заболеваемость ХМЛ варьирует от 0,6 до 1,9 случая на 100 тыс. населения [5]. Учитывая увеличение продолжительности жизни в развитых странах, следует ожидать, что заболеваемость и смертность от ХЛЛ и ХМЛ будут постоянно расти.

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении ХЛЛ и ХМЛ, основанные на понимании основных звеньев патогенеза этих неоплазий, многие вопросы, касающиеся прогрессии и резистентности опухолевых клеток к химиотерапии, остаются не выясненными. По данным многочисленных исследований, инициация опухолевой трансформации костномозговых клеток возникает чаще всего в результате хромосомных мутаций (в частности, делеций, транслокаций, амплификаций, трисомий) [6–9], а их дальнейшая прогрессивная пролиферация, способность к метастазированию и даже устойчивость к химиотерапии во многом определяются костномозговым клеточным микроокружением [10–13]. Подобно нормальным стволовым гемопоэтическим клеткам, опухолевые стволовые клетки (так называемые лейкоэмические клетки) также располагаются в нишах костномозгового микроокружения, в которых поддерживаются их пролиферация и выживание, хотя, по некоторым данным, роль клеток микроокружения в поддержании их витальных функций ниже, чем для гемопоэтических клеток [14].

К основным клеточным популяциям костномозгового микроокружения, образующим ниши, относятся жировые клетки, остеобласты/остеокласты, фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки, которые секретируют различные цитокины (интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухолей α), факторы роста, адипокины, хемокины и др. [13; 15] и через аутокринную, паракринную и эндокринную регуляцию влияют на созревание и функциональную активность как нормальных, так и опухолевых клеток. Экспериментально установлено, что некоторые изменения клеток костномозгового микроокружения могут усиливать выживание опухолевых клонов и даже способствовать их дальнейшей мутагенной трансформации [16].

Костномозговое микроокружение, кроме клеток мезенхимального происхождения, представлено также внеклеточным матриксом, образованным биомолекулами-регуляторами процессов пролиферации, дифференцировки, выживания как гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, так и опухолевых клонов [13]. Показано также, что для лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний в ряде случаев характерно развитие миелофиброза (МФ) разной степени выраженности [17–19], что может отражать как особенности патогенеза костномозговых неоплазий у отдельных индивидов, так и стадии заболевания.

Ранее были изучены взаимосвязи между параметрами системы эритрона, костномозгового микроокружения и выраженностью МФ при ХМЛ, множественной миеломе и ХЛЛ после химиотерапии [20]. Полученные данные свидетельствуют о том, что качественная и количественная оценка МФ имеет большое значение для прогноза гемобластозов и понимания их патогенеза, а также открывает новые перспективы для разработки лекарственных препаратов, необходимых для комбинированной терапии. В то же время многие вопросы, касающиеся взаимообусловленных изменений костномозгового микроокружения, опухолевой прогрессии и разных звеньев гемопоэза, все еще остаются малоизученными. В частности, мало изучены количественные изменения гранулоцитарного и мегакариоцитарного звеньев гемопоэза в зависимости от выраженности МФ.

Цель исследования – установление взаимосвязей между количественными показателями мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков кроветворения и выраженностью и распространенностью МФ у пациентов с ХМЛ и ХЛЛ.

Материал и методы исследования

Проведено клинико-морфологическое обследование 53 пациентов с ХМЛ (38 мужчин, 15 женщин, средний возраст $55,8 \pm 1,9$ года) и 110 пациентов с ХЛЛ (77 мужчин, 33 женщины, средний возраст $59,2 \pm 1,2$ года) до начала химиотерапии. Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000), на проведение исследования получено разрешение Комитета по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ.

Среди пациентов с ХЛЛ – в дебюте обследованы 90 больных (65 мужчин, 25 женщин, средний возраст $58,6 \pm 2,5$ года), в рецидиве и прогрессии ХЛЛ – 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин, средний возраст $60,4 \pm 2,5$ года). Дебют, рецидив и прогрессию ХЛЛ условно считали активной фазой заболевания. Диагноз ХМЛ и ХЛЛ устанавливали в соответствии с описанными ранее критериями [20]. Группу сравнения составили 10 человек без гематологических заболеваний (6 мужчин и 4 женщины, средний возраст $44,73 \pm 2,48$ года). У всех пациентов определяли показатели центрального и периферического звеньев

мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков с помощью цитологического исследования мазков периферической крови и костного мозга и патоморфологического изучения трепанобиоптатов подвздошной кости. У пациентов группы сравнения исследование костного мозга проводили для исключения диагноза гемобластоза.

Парафиновые срезы трепанобиоптатов подвздошной кости изготавливали по общепринятым методикам, импрегнировали серебром по Гомори, окрашивали по Ван Гизону. Абсолютную и относительную площадь ($S_{МФ}$) очагов фиброзной ткани, которая характеризовала распространенность МФ, рассчитывали, как описано ранее [17]. Отдельно высчитывали относительную площадь начального (ретикулинового) МФ0-1 ($S_{МФ0-1}$) и выраженного (коллагенового) МФ2-3 ($S_{МФ2-3}$).

Показатели центрального и периферического звеньев гемопоэза оценивали на мазках периферической крови и аспиратах костного мозга, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Показатели гемограммы определяли на гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i. Подсчет клеток костного мозга проводили в камере Горяева (анализировали не менее 400 ядросодержащих клеток костного мозга). Подсчет мегакариоцитов в трепанобиоптатах подвздошной кости производили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином при увеличении в 400 раз; общее число мегакариоцитов представляло собой сумму данных, полученных при подсчетах в 20 случайных полях зрения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Вычисляли среднее арифметическое значение и ошибку среднего. Достоверность различий определяли с помощью U-теста по методу Манна и Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Связь между переменными определяли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным комплексного патоморфологического анализа, у 47% больных ХМЛ в трепанобиоптатах подвздошной кости МФ отсутствовал. В 24,5% случаев был выявлен начальный МФ ($S_{МФ0-1} = 17,7 \pm 6,3\%$), характеризовавшийся появлением небольшого числа одиночных ретикулярных волокон, хаотично расположенных в костном мозге. В 28% случаев выявлен выраженный МФ ($S_{МФ2-3} = 30,7 \pm 8,4\%$), характеризовавшийся формированием коллагеновых волокон, одиночных и собранных в пучки, которые занимали большие участки трепанобиоптатов.

Анализ миелограмм показал, что у всех пациентов ХМЛ (с МФ или без него) было существенно увеличено содержание мегакариоцитов в костном мозге и тромбоцитов в периферической крови (табл. 1). Общее количество мегакариоцитов в трепанобиоптатах при отсутствии МФ было увеличено в 33 раза, при начальном МФ – в 38 раз, при выраженном

МФ – в 50 раз. Эти изменения были недостоверными, но они отражали тенденцию к выраженной пролиферации клеток мегакариоцитарного ряда. Особенно следует отметить появление в миелограммах больных ХМЛ карликовых мегакариоцитов, которые не выявлялись в группе сравнения. При этом по мере усиления выраженности МФ происходило заметное увеличение количества карликовых мегакариоцитов: при начальном МФ их количество возросло в 2,5 раза по сравнению с группой больных, у которой МФ отсутствовал (соответственно $129,5 \pm 56,7$ и $52,0 \pm 22,5$), при выраженном МФ данный показатель увеличился в 3,2 раза (до $167,4 \pm 29,4$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Количественная характеристика мегакариоцитарно-тромбоцитарного звена гемопоэза при хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе ($M \pm m$)

| Выраженность миелофиброза | Общее число мегакариоцитов в ед. площади среза трепанобиоптата | Количество тромбоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$ |
|--------------------------------|--|---|
| Хронический миелолейкоз | | |
| Группа сравнения (n=10) | 10,1 \pm 2,3 | 215,4 \pm 98,8 |
| Отсутствие миелофиброза (n=25) | 336,0 \pm 237,0 | 311,9 \pm 69,2 |
| Начальный миелофиброз (n=13) | 386,6 \pm 146,9 | 404,5 \pm 115,6 |
| Выраженный миелофиброз (n=15) | 511,6 \pm 122,8 | 424,8 \pm 113,1 |
| Хронический лимфолейкоз | | |
| Группа сравнения (n=10) | 10,1 \pm 2,3 | 215,4 \pm 98,8 |
| Отсутствие миелофиброза (n=80) | 11,6 \pm 1,8 | 246,2 \pm 28,3 |
| Начальный миелофиброз (n=15) | 7,3 \pm 2,9 | 124,3 \pm 31,5# |
| Выраженный миелофиброз (n=15) | 5,4 \pm 1,2*# | 103,2 \pm 25,0# |

Примечание: * - $p < 0,05$ относительно группы сравнения; # - $p < 0,05$ относительно группы без миелофиброза.

Соответственно увеличению количества мегакариоцитов в костном мозге возрастало количество тромбоцитов в периферической крови. При отсутствии МФ их количество возрастало на 44%, при начальном МФ – в 1,9 раза, а при выраженном МФ – в 2 раза (табл. 1).

При ХМЛ обнаружена прямая корреляция между $S_{\text{МФ1}}$ и числом мегакариоцитов в костном мозге ($r=0,619$, $p < 0,05$). При гранулоцитарном варианте опухолевой пролиферации выявлена прямая корреляционная связь между $S_{\text{МФ1}}$ и числом карликовых мегакариоцитов в трепанобиоптатах ($r=0,703$, $p < 0,05$), между $S_{\text{МФ2-3}}$ и числом карликовых мегакариоцитов ($r=0,643$, $p < 0,05$). При обоих вариантах – между $S_{\text{МФ2-3}}$ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптатах ($r=0,517$, $p < 0,05$).

У пациентов с ХЛЛ в активной фазе до начала лечения МФ не выявлен в 73% случаев, в 13% случаев выявлен начальный МФ ($S_{MФ0-1} = 19,2 \pm 5,7\%$), в 14% – выраженный МФ ($S_{MФ2-3} = 15,4 \pm 4,6\%$). Количество мегакариоцитов в трепанобиоптатах у пациентов из группы сравнения и пациентов с ХЛЛ без МФ практически не различалось (табл. 1). У пациентов с ХЛЛ и начальным МФ этот показатель был уменьшен как относительно группы сравнения, так и относительно группы без МФ (соответственно на 28 и 37%). Наименьшее количество мегакариоцитов в трепанобиоптатах было выявлено у пациентов с выраженным МФ (табл. 2): их количество было уменьшено соответственно на 46,5 и 53% относительно группы сравнения и группы без МФ.

Количество тромбоцитов в периферической крови также уменьшалось, в большей степени – у пациентов с начальным и выраженным МФ (соответственно на 42% и в 2 раза) (табл. 1). Относительно группы пациентов без МФ количество тромбоцитов в периферической крови было уменьшено у пациентов с начальным МФ на 49%, у пациентов с выраженным МФ – в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил обратные корреляции между $S_{MФ1}$ и $S_{MФ2-3}$ и количеством мегакариоцитов в трепанобиоптатах (соответственно $r = -0,596$ и $-0,412$, $p < 0,05$), а также между $S_{MФ1}$ и $S_{MФ2-3}$ и количеством тромбоцитов в периферической крови (соответственно $r = -0,675$ и $-0,359$, $p < 0,05$).

При количественной оценке гранулоцитарного звена гемопоэза выявлено, что в хронической фазе ХМЛ в костном мозге у пациентов с начальным и выраженным МФ значительно возросло относительно группы сравнения содержание нейтрофильных клеток (на 27% в обоих случаях, $p < 0,05$) и базофильных клеток (соответственно в 8 и 7 раз, $p < 0,05$) (табл. 2). Происходило также увеличение содержания нейтрофилов (соответственно на 34 и 32%, $p < 0,05$) и базофилов (соответственно в 4,5 и 4,8 раза, $p < 0,05$) в периферической крови у пациентов с начальным и выраженным МФ относительно группы сравнения. Установлены прямые корреляционные связи между $S_{MФ1}$ и $S_{MФ2-3}$ и содержанием: нейтрофильных клеток в костном мозге (соответственно $r = 0,862$ и $r = 0,846$, $p < 0,05$), содержанием базофильных клеток в костном мозге (соответственно $r = 0,822$ и $r = 0,784$, $p < 0,05$), содержанием нейтрофилов в периферической крови (соответственно $r = 0,726$ и $r = 0,754$, $p < 0,05$), содержанием базофилов в периферической крови (соответственно $r = 0,923$ и $r = 0,898$, $p < 0,05$).

У пациентов с ХЛЛ содержание нейтрофильных клеток в костном мозге и периферической крови было значительно уменьшено по сравнению с группой сравнения (в костном мозге – в 2–3 раза, $p < 0,05$; в периферической крови – в 2–3 раза, $p < 0,05$) (табл. 2). Самые низкие показатели выявлены у пациентов с выраженным МФ. Содержание эозинофильных и базофильных клеток значимо не менялось. Обратные корреляционные

связи выявлены между $S_{MФ1}$ и $S_{MФ2-3}$ и содержанием: нейтрофильных клеток в миелограмме (соответственно $r=-0,562$ и $r=-0,446$, $p<0,05$) и в периферической крови (соответственно $r=-0,639$ и $r=-0,962$, $p<0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о значительных и разнонаправленных изменениях количественных показателей мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков дифференцировки костного мозга при ХМЛ и ХЛЛ. При ХМЛ происходит значительное увеличение пролиферативной активности мегакариоцитов и гранулоцитов в костном мозге, особенно при развитии МФ, что сопровождается увеличением процентного содержания соответственно тромбоцитов и гранулоцитов в периферической крови. При ХЛЛ, наоборот, по мере прогрессирования МФ происходит заметное подавление пролиферации как мегакариоцитов, так и гранулоцитов в костном мозге и, как следствие, уменьшение процентного содержания тромбоцитов и гранулоцитов в периферической крови (развитие тромбоцитопении и гранулоцитопении).

Механизмы столь значительных количественных изменений клеток мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков костного мозга при ХМЛ и ХЛЛ при прогрессировании МФ до сих пор не выяснены. Возможно, прогрессивное увеличение массы опухолевых клеток нарушает сложившиеся в костном мозге паренхиматозно-стромальные отношения в сторону десмопластических реакций. Постепенное замещение нормальных гемопоэтических клеток опухолевыми сопровождается метаболическим дисбалансом – повышенным синтезом провоспалительных цитокинов, факторов роста, что оказывает стимулирующее влияние на фибробласты. В этом аспекте некоторые полагают, что справедливо говорить не только об «онкогенезе, индуцированном микроокружением», но и о «микроокружении, индуцированном онкогенезом» [21]. Показано, в частности, что при гемобластозах, которые сопровождаются пролиферацией мегакариоцитов, в костном мозге происходит накопление трансформирующего фактора роста- β , который относится к стимуляторам синтеза коллагена фибробластами [22].

Несмотря на отсутствие полного понимания патогенеза МФ при гемобластозах, ряд авторов тем не менее, основываясь на данных ретроспективных исследований 5-летней выживаемости больных, рассматривает МФ как крайне неблагоприятный прогностический критерий [23; 24]. При начальном МФ (МФ0-1) общая выживаемость составляла 86,92%, а при выраженном МФ (МФ2-3) – 51,9%. Смертность в течение 5 лет при начальном МФ составляла 10,2%, в то время как при выраженном МФ – 39,7%. Некоторые авторы утверждают, что выраженный (коллагеновый) МФ является необратимым в отличие от начального (ретикулинового) МФ [22], что, вероятно, позволяет надеяться на разработку комбинированных средств лечения, направленных на коррекцию различных звеньев

патогенеза гемобластозов. К таким лекарственным соединениям могут относиться как фибролитические агенты, так и модуляторы синтетической активности фибробластов.

Заключение

При ХМЛ в 24,5% случаев выявлялся начальный МФ, в 28% случаев – выраженный МФ; при ХЛЛ МФ наблюдался реже – в 13% случаев начальный, в 14% выраженный. Для ХМЛ характерно значительное увеличение содержания мегакариоцитов в костном мозге вне зависимости от наличия МФ (более чем в 30 раз по сравнению с группой сравнения без гематологических заболеваний), но в большей степени (в 50 раз) этот показатель был увеличен при выраженном МФ. В миелограммах больных ХМЛ появлялись карликовые мегакарициты, содержание которых нарастало по мере увеличения степени выраженности и распространенности МФ. Параллельно увеличению содержания мегакариоцитов в костном мозге происходило увеличение тромбоцитов в периферической крови, наиболее значительно при выраженном МФ. При оценке гранулоцитарного звена гемопоэза при ХМЛ установлено увеличение содержания в костном мозге нейтрофильных (на 27%) и базофильных (в 7–8 раз) клеток, а также увеличение процентного содержания нейтрофилов (на 32–34%) и базофилов (в 4,5–4,8 раза) в периферической крови. Обнаружены прямые корреляционные связи между относительной площадью очагов начального и выраженного МФ и показателями мегакариоцитарно-тромбоцитарного и гранулоцитарного звеньев гемопоэза.

При ХЛЛ, наоборот, содержание мегакариоцитов в костном мозге и содержание тромбоцитов в периферической крови по мере нарастания выраженности МФ заметно снижалось (соответственно на 47% и в 2 раза). Подобная динамика изменений выявлена для гранулоцитарного звена гемопоэза: снижение процентного содержания нейтрофильных клеток в костном мозге в 2–3 раза по сравнению с группой сравнения без гематологических заболеваний и снижение содержания нейтрофилов в периферической крови в 2–3 раза. Обнаружены обратные корреляционные связи между выраженностью МФ и содержанием нейтрофилов в костном мозге и периферической крови.

Выявленные значительные количественные изменения в миелограммах и гемограммах при ХМЛ и ХЛЛ по мере нарастания выраженности и распространенности МФ до лечения свидетельствуют о важности оценки данного показателя костномозгового микроокружения для выбора комбинированных схем лечения и прогноза.

Таблица 2

Показатели гранулоцитарного звена гемопоэза при хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе при миелофиброзе различной выраженности (M±m)

| Выраженность миелофиброза | Содержание в костном мозге, % | | | Содержание в периферической крови, % | | |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|------------|-----------|
| | нейтрофильные клетки | эозинофильные клетки | базофильные клетки | нейтрофилы | эозинофилы | базофилы |
| Хронический миелолейкоз | | | | | | |
| Группа сравнения (n=10) | 62,4±4,7 | 3,7±1,1 | 0,3±0,2 | 61,9±6,2 | 3,1±1,2 | 0,7±0,2 |
| Отсутствие миелофиброза (n=25) | 72,3±3,7 | 3,1±0,5 | 1,0±0,5 | 73,3±5,5 | 1,3±0,4 | 1,2±0,5 |
| Начальный миелофиброз (n=13) | 79,0±2,3*# | 3,4±0,8 | 2,5±0,6* | 82,8±1,0* | 2,5±0,8 | 3,2±1,0 |
| Выраженный миелофиброз (n=15) | 79,4±1,5*# | 3,6±0,9 | 2,2±0,4*# | 81,8±1,8* | 2,4±0,7 | 3,4±0,7*# |
| Хронический лимфолейкоз | | | | | | |
| Группа сравнения (n=10) | 62,4±4,7 | 3,7±1,1 | 0,3±0,2 | 61,9±6,2 | 3,1±1,2 | 0,7±0,2 |
| Отсутствие миелофиброза (n=80) | 31,4±2,9* | 2,6±0,7 | 0,2±0,1 | 32,4±3,1* | 3,0±0,5 | 0,6±0,3 |
| Начальный миелофиброз (n=15) | 25,2±3,8* | 2,3±0,6 | 0,2±0,1 | 29,7±4,2* | 2,6±0,3 | 0,5±0,3 |
| Выраженный миелофиброз (n=15) | 19,3±1,7*# | 1,1±0,4 | 0,1±0,1 | 20,8±3,6*# | 2,2±0,5 | 0,4±0,1 |

Примечание: * - p<0,05 относительно группы сравнения; # - p<0,05 относительно группы без миелофиброза.

Список литературы

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.* 2017. vol.92 (9). P.946-965.
2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. проф. М.А. Волковой. 2-е изд. М.: ОАО Изд-во Медицина, 2007. 1120 с.
3. Mauro F.R., Foa R., Giannarelli D., Cordone I., Crescenzi S., Pescarmona E., Sala R., Cerretti R., Mandelli F. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood.* 1999. vol.94. P.448-454.
4. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am. J. Hematol.* 2018. vol.93 (3). P. 442-459.
5. Абдулкадыров К.М., Ломаи И.Г., Шуваев В.А. Заболеваемость и распространенность хроническим миелолейкозом за 2006 – 2011 в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Вестник гематологии. 2013. Т. IX. № 2. С.7-13.
6. Klein U., Lia M., Crespo M., Siegel R., Shen Q., Mo T., Ambesi-Impiombato A., Califano A., Migliazza A., Bhagat G., Dalla-Favera R. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010. vol.17. P.28-40.
7. Quesada V., Conde L., Villamor N., Ordóñez G.R., Jares P., Bassaganyas L., Ramsay A.J., Beà S., Pinyol M, Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Genet.* 2011. vol. 44. P. 47-52.
8. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., Glimm H., Lichter P., Zenz T. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2012. vol. 53. P. 1023-1031.
9. Zhou H., Xu R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell.* 2015. vol. 6 (6). P. 403-412.
10. Johrer K., Ploner C., Thangavadiel S., Wuggening P., Greil R. Adipocyte-derived players in hematologic tumors: useful novel targets? *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015. vol. 15. P. 61-77.
11. Hardaway A.L., Herroon M.K., Rajagurubandara E., Podgorski I. Marrow adipocyte-derived CXCL1 and CXCL2 contribute to osteolysis in metastatic prostate cancer. *Clin. Exp. Metastasis.* 2015. vol. 32. P. 353-368.
12. Liu Z., Xu J., He J., Liu H., Lin P., Wan X., Navone N.M., Tong Q., Kwak L.W., Orlowski R.Z., Yang J. Mature adipocytes in bone marrow protect myeloma cells against chemotherapy through autophagy activation. *Oncotarget.* 2015. vol. 6. P. 34329-34341.
13. Asada N. Regulation of malignant hematopoiesis by bone marrow microenvironment. *Front. Oncol.* 2018. vol. 8. P. 119.

14. Ghobrial I.M., Detappe A., Anderson K.C., Steensma D.P. The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. vol. 15 (4). P. 219-233.
15. Frączak E., Olbromski M., Piotrowska A., Glatzel-Plucińska N., Dzięgiel P., Dybko J., Kuliczkowski K., Wróbel T. Bone marrow adipocytes in haematological malignancies. *Acta Histochem.* 2018. vol. 120(1). P. 22-27.
16. Kode A., Manavalan J.S., Mosialou I., Bhagat G., Rathinam C.V., Luo N. et al. Leukaemogenesis induced by an activating beta-catenin mutation in osteoblasts. *Nature.* 2014. vol. 506. P. 240-244.
17. Домникова Н.П., Долгих Т.Ю. Распространенность миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе в различные фазы заболеваний // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2016. № 5. С. 53–57.
18. Долгих Т.Ю., Шоленберг Е.В., Качесов И.В., Сенчукова С.Р. Взаимосвязь параметров системы эритронов и миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе // *Бюл. exper. биол.* 2017. Т. 164, № 9. С. 367-371.
19. Lucijanic M., Veletic I., Rahelic D., Pejisa V., Cicic D., Skelin M., Livun A., Tupek K.M., Stoos-Veic T., Lucijanic T., Maglicic A., Kusec R. Assessing serum albumin concentration, lymphocyte count and prognostic nutritional index might improve prognostication in patients with myelofibrosis. *Wien Klin. Wochenschr.* 2018. vol. 130 (3-4). P. 126-133.
20. Долгих Т.Ю., Капустина В.И., Качесов И.В., Молодых О.П. Система эритронов и выраженность миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе после химиотерапии // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=27078>. DOI: 10.17513/spno.27078 (дата обращения: 12.09.2018).
21. Tabe Y., Konopleva M. Leukemia stem cells microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. vol. 1041. P. 19-32.
22. Kuter D.J., Bain B., Mufti G., Bagg A., Hasserjian R.P. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br. J. Haematol.*, 2007. vol. 139 (3). P. 351-362.
23. Tadmor T., Shvidel L., Aviv A., Ruchlemer R., Bairey O., Yuklea M., Herishanu Ya., Braester A., Levene N., Vernea F., Ben-Ezra J., Bejar J., Polliack A., on behalf of the Israeli CLL Study Group. Significance of bone marrow reticulin fibrosis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: a study of 176 patients with prognostic implications. *Cancer*, 2013. vol. 119 (10). P. 1853-1859.
24. Zhao J., Ma L., Guan J.H. Pathological characteristics of bone marrow in multiple myeloma patients with secondary myelofibrosis and their relationship with prognosis. *Zhongguo Shi Yan Xue*

