

УДК 616.155.392-036.11-07
DOI: 10.33454/1728-1261-2021-1-25-28

Диагностика острых лейкозов

Е. В. Звонарева¹, И. А. Сай², А. А. Ладная², И. В. Скопинок², Л. А. Криковцова², А. А. Раева³

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» им. проф. С. И. Сергеева МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 39-04-05; e-mail: kkb1@dvmc.khv.ru

³ ООО «Юнилаб», 680000, г. Хабаровск, ул. Лермонтова, 52; тел. +7 (4212) 41-40-75; e-mail: khv.in@unilab.su

Diagnosis of acute leukemia

Ye. V. Zvonareva¹, I. A. Sai², A. A. Ladnaya², I. V. Skopinok², L. A. Krikovtsova², A. A. Rayeva³

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² Khabarovsk Krai Clinical Hospital № 1 named after professor S. I. Sergeev under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 39-04-05; e-mail: kkb1@dvmc.khv.ru

³ Unilab LLC, 52 Lermontov Street, 680000, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 41-40-75; e-mail: khv.in@unilab.su

За последние 10 лет заметна динамика заболеваемости гемобластозами, а также увеличение смертности от них. Основу практического исследования составили случаи диагностики лейкозов, проведенной с 2017-го по 2018 год на базе отделения гематологии и химиотерапии, отделения лабораторной диагностики и лаборатории клинической иммунологии КГБУЗ ККБ № 1.

В течение 2018 года было выявлено 53 случая острого лейкоза (первично выявленные случаи), что на 10,4 % больше по сравнению с 2017 годом. Доля ОМЛ (острый миелобластный лейкоз) составляет 53 %, ОЛЛ (острый лимфобластный лейкоз) – 26 %, недифференцированный лейкоз – 11 %, ОММЛ (острый миеломонобластный лейкоз) – 8 %, ОПЛ (острый промиелоцитарный лейкоз) – 2 %.

При диагностике острых лейкозов нужно комплексное исследование, включающее общий анализ крови, цитологическое исследование костного мозга, цитохимическое, иммунофенотипирование.

Ключевые слова: острые лейкозы; цитохимическое исследование; иммунофенотипирование; метод проточной цитофлуориметрии.

Over the past 10 years, the dynamics of the incidence of hemoblastosis has been noticeable, as well as an increase in mortality rate in patients with hemoblastosis. The basis of the practical research was the cases of leukemia diagnostics carried out from 2017 to 2018 on the basis of the Department of Hematology and Chemotherapy, the Department of Laboratory Diagnostics and the Laboratory of Clinical Immunology of Khabarovsk Krai Clinical Hospital No.1.

During 2018, 53 cases of acute leukemia (primary diagnosed cases) were detected, which is 10.4 % more compared to 2017. The share of AML (acute myeloid leukemia) is 53 %, ALL (acute lymphoblastic leukemia) – 26 %, undifferentiated leukemia – 11 %, AMML (acute myelomonoblastic leukemia) – 8 %, APL (acute promyelocytic leukemia) – 2 %.

In the diagnosis of acute leukemia, a comprehensive study is needed, including a complete blood count, cytological examination of the bone marrow, cytochemical examinations and immunophenotyping.

Key words: acute leukemia; cytochemical research; immunophenotyping; method of flow cytometry.

Согласно статистике, за 2018 год в России было зарегистрировано 624 709 первичных случаев злокачественных новообразований, прирост данного показателя по сравнению с 2017 годом составил 1,2 %. При этом на конец 2018 года на учете в онкологических диспансерах состояло более 3 762 218 пациентов (2017 г. – 3 630 567; 2016 г. – 3 518 842).

В период с 2007-го по 2018 год прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями составил 22,92 % [2]. Среди всех форм злокачественных новообразований 4,6 % – у женщин и 5 % – у мужчин составляют гемобластоzy.

За последние 10 лет заметна динамика заболеваемости гемобластозами, а также увеличение смертности от них (диаграмма). Прирост заболеваемости составил 21,51 %, а прирост смертности – 6,47 %.

Острые лейкозы (ОЛ) занимают одно из первых мест в группе заболеваний системы крови как по частоте, так и по тяжести течения. По урону, наносимому обществу, гемобластоzy в экономически развитых странах занимают второе место после рака легкого, поскольку среди новообразований являются наиболее частой причиной смерти в детском и молодом возрасте. В последние годы средняя

Таблица 1

Распределение миелограмм по диагнозам 2017–2018 годов

| № п/п | Диагноз | 2017 г. | 2018 г. | 2018 г. к 2017 г. абсолютное отклонение | 2018 г. к 2017 г. относительное отклонение, % |
|-------|------------------------------------|---------|---------|---|---|
| 1 | Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) | 85 | 82 | 3 | -3,5 |
| 2 | Острый промиелоцитарный лейкоз | 12 | 12 | 0 | 0,0 |
| 3 | Острый миеломонобластный лейкоз | 13 | 3 | 10 | -76,9 |
| 4 | Острый лимфобластный лейкоз | 34 | 34 | 0 | 0,0 |
| 5 | Острый недифференцированный лейкоз | 3 | 3 | 0 | 0,0 |
| 6 | ОМФ в ОМЛ | 2 | 0 | 2 | -100,0 |
| 7 | МДС в острый лейкоз | 4 | 3 | 1 | -25,0 |
| | Итого | 153 | 137 | 16 | -10,5 |

заболеваемость гемобластомами в Российской Федерации неуклонно растет.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, позволившие считать ОЛ потенциально излечимым заболеванием, до сих пор остаются нерешенными многие вопросы диагностики, патогенеза острых лейкозов и их осложнений [8]. Социальная значимость лечения этого самого грозного заболевания системы крови определяет необходимость организации адекватной специализированной помощи, предусматривающей взаимодействие многих медицинских дисциплин, совокупность клинических, лабораторных, инструментальных и научных исследований, преемственность стационарной и амбулаторной помощи.

Патогенетическая терапия по сравнению с симптоматической является более рациональной и эффективной. Накопление новых данных позволяет выбрать наиболее обоснованную тактику лечения, целенаправленно воздействовать на ключевые этапы патогенеза. Диагностика острых лейкозов до недавнего времени основывалась на морфологическом и цитохимическом исследовании костного мозга и периферической крови. По современным программам лечение пациентов с острыми лейкозами проводится на основании опреде-

ления линейной принадлежности и степени дифференцировки злокачественных клеток [4, 6]. Внедрение методов иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга с помощью моноклональных антител позволяет идентифицировать стандартные иммунологические варианты болезни [1]. Исследование иммунологических маркеров бластных клеток при остром лейкозе в большинстве случаев позволяет верифицировать линейное происхождение (миелоидная, лимфоидная (В и Т), мегакариобластная, эритробластная линии дифференцировки) и стадию, на которой произошла остановка дифференцировки.

Основу практического исследования составили случаи диагностики лейкозов, проведенной с 2017-го по 2018 год на базе отделения гематологии и химиотерапии, отделения лабораторной диагностики и лаборатории клинической иммунологии КГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. И. Сергеева.

Всего в 2018 году на базе КГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. И. Сергеева выполнено 385 миелограмм. По сравнению с 2017 годом, общее количество миелограмм увеличилось на 10,3%. Из них 137 сделаны по острому лейкозу, что на 10,5% меньше, чем в 2017 году (таблица 1).

Всем больным с впервые выявленным острым лейкозом, рецидивами острых лейко-

Таблица 2

ИФТ с 01.03.2017 по 31.01.2018 (включительно)

| Подразделение | Количество обследованных больных | | | |
|---------------|----------------------------------|------------|------------------|-------|
| | Панель ОЛ | Панель ЛПЗ | Протокол миелома | Всего |
| Стационар | 176 | 70 | 43 | 289 |
| Поликлиника | 20 | 123 | 10 | 153 |
| На руки | – | 5 | – | 5 |
| Магадан | 1 | 7 | – | 8 |
| ЖД больница | – | 1 | 2 | 3 |
| Всего | 197 | 206 | 55 | 458 |

Таблица 3

Случаи диагностики острого лейкоза по данным иммунофенотипирования

| № п/п | ФИО | Пол | Дата исследования | Цитохимические реакции | ИФТ |
|-------|--------|------|-------------------|--------------------------|---|
| 1 | П.Г.К. | жен. | 24.08.2017 | Все реакции отрицательны | При иммунофенотипировании костного мозга в исследуемом полигоне определяется популяция клеток с низкой экспрессией CD 45, предположительно – бласты, составляющие 85 % от всех проанализированных событий. Иммунофенотип бластов CD45low MPO+13++33++7+ более всего соответствует диагнозу «острый миелолейкоз, вариант M I-II» |
| 2 | Х.Н.В. | муж | 09.06.2018 | Все реакции отрицательны | При иммунофенотипировании костного мозга определяется популяция клеток с позитивной экспрессией CD 45 и CD 34 – предположительно бласты, составляющая 86 % от всех проанализированных событий. Иммунофенотип бластов CD45+34+19++20++10-, что более всего соответствует диагнозу «острый В-лимфолейкоз» |

зов были сделаны цитохимические реакции для верификации острого лейкоза. За 2018 год поставлена 141 цитохимическая реакция (в 2017 году – 117) .

В течение 2018 года было выявлено 53 случая острого лейкоза (первично выявленные случаи), что на 10,4 % больше по сравнению с 2017 годом.

Доля острого миелобластного лейкоза (ОМА) составляет 53 %, острого лимфобластного лейкоза (ОЛА) – 26 %, недифференцированного лейкоза – 11 %, острого миеломонобластного лейкоза (ОММА) – 8 %, острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛА) – 2 %.

Внедрение метода иммунофенотипирования (ИФТ) позволяет в короткое время поставить диагноз и провести дифференциальную диагностику гемобластозов [7]. Исследование миелограммы, цитохимии и ИФТ проводится параллельно всем больным.

В таблице 2 представлено количество обследованных методом ИФТ больных. В период с 01.03.2017 по 31.01.2018 было поставлено 197 панелей ОЛ. Из всех обследованных за этот период доля, приходящаяся на вероятность ОЛ, составляет 43 %.

Цитологическое исследование и метод ИФТ неразрывно связаны, и именно комплексная диагностика позволяет установить точный вид ОЛ [5]. То есть один метод всегда подтверждает другой. Но бывают случаи, когда каждый из этих методов исследования является определяющим в постановке диагноза.

Метод ИФТ может позволить установить вид ОЛ при всех отрицательных реакциях в цитохимии. В таблице 3 приведены примеры таких случаев.

Существуют и другие ситуации, при которых цитологический метод исследования является решающим в установлении диагноза ОЛ

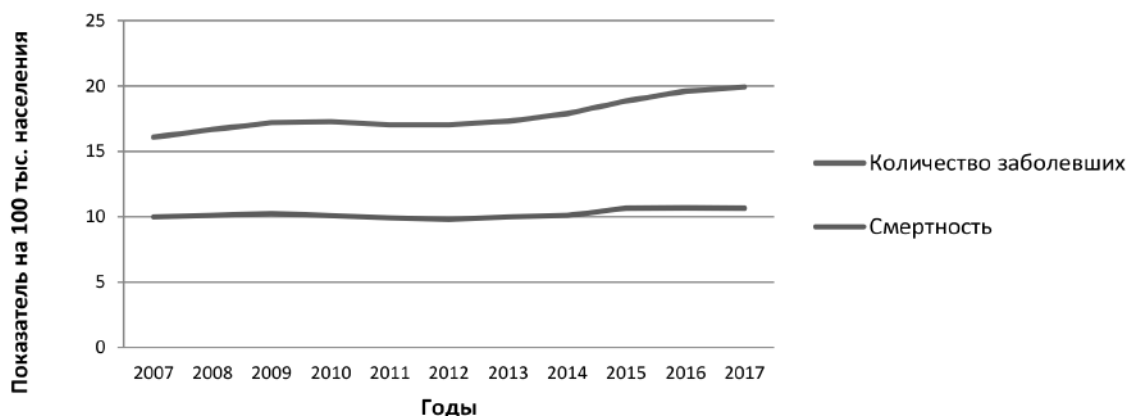
Таблица 4

Случаи диагностики острого лейкоза (метод цитохимии как решающий метод)

| № п/п | ФИО | Пол | ИФТ | Ц/Х |
|-------|--------|------|---|---|
| 1 | П.М.А. | жен. | При иммунофенотипировании костного мозга исследуемый полигон представлен преимущественно Т-лимфоцитами, составляющими 60 %, и В-лимфоцитами, составляющими 10 % от событий лимфоцитарного полигона. Клетки с позитивной экспрессией CD 34 – бласты, составляют 3 % от всех проанализированных событий. Клеток с aberrантным иммунофенотипом не выявлено | К/мозг гиперклеточный. Картина тотальной промиелоцитарной инфильтрации. Промиелоциты крупных размеров, с полиморфными ядрами, грубой зернистостью. Тип кроветворения – нормобластический. ОПЛ |
| 2 | З.В.И. | муж | При иммунофенотипировании костного мозга исследуемый полигон представлен преимущественно Т-лимфоцитами, составляющими 76 %, и В-лимфоцитами, составляющими 18 % от событий лимфоцитарного полигона. Клетки с позитивной экспрессией CD 34 – бласты, составляют 2 % от всех проанализированных событий. Клеток с aberrантным иммунофенотипом не выявлено | К/мозг гиперклеточный. Картина тотальной промиелоцитарной инфильтрации. Промиелоциты крупных размеров, с полиморфными ядрами, грубой зернистостью. Тип кроветворения – нормобластический. ОПЛ |

Диаграмма

Динамика заболеваемости и смертности населения гемобластозами за период с 2007-го по 2017 год



(таблица 4). Метод ИФТ не может установить миелодиспластический синдром (МДС), из которого зачастую может развиться ОЛ, но если МДС уже трансформировался в ОЛ, то ИФТ становится информативным методом. Метод ИФТ также позволяет определить ОПЛ, в связи с тем, что иммунофенотип промиелоцитов соответствует иммунофенотипу зрелых клеток, при этом картина отличается характером светорассеивания клеток.

Классическим признаком опухолевых клеток ОПЛ является очень выраженная цитохимическая реакция на миелопероксидазу (МРО), липиды, которая выявляется с помощью суданового черного (SBB), и на хлорацетатэстеразу.

В случае подозрения на бифенотипический вид ОЛ в цитологическом исследовании выдается заключение – ОЛ, в дальнейшем уточнение диагноза определяется при ИФТ.

Заключение

Современная лабораторная диагностика болезней кровяной системы достаточно развита, и существуют алгоритмы по обследованию пациентов с диагнозом ОЛ. Внедрение методов иммунофенотипирования клеток костного мозга методом проточной цитофлюориметрии с помощью моноклональных антител позволяет в короткие сроки установить не только диагноз острого лейкоза, но и определить его вариант, что помогает разработать соответствующую тактику лечения.

Проанализировав современные литературные данные, можно сделать вывод о том, что при диагностике острых лейкозов использовать какой-либо метод отдельно нецелесообразно, нужно комплексное исследование, включающее общий анализ крови, цитологическое и цитохимическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика острых лимфобластных лейкозов из Т-линейных предшественников и подходы к мониторингу минимальной остаточной болезни / О. А. Чернышева, Л. Ю. Гривцова, И. Н. Серебрякова и др. // *Клин. онкогематология*. – 2019. – № 12 (1). – С. 79–85.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, фил. ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 250 с.
3. Зуева, Е. Е. Иммунофенотипическая диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии / Е. Е. Зуева, Б. В. Афанасьев, А. А. Тололян // *Мед. иммунология*. – 2004. – Т. 6, № 1–2. – С. 9–24.
4. Луговская, С. А. Гематологический атлас / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Тверь: Триада, 2016. – 434 с.
5. Луговская, С. А. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь, Н. Н. Тупицын. – Тверь: Триада, 2005. – 166 с.
6. Луговская, С. А. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – Тверь: Триада, 2018. – 245 с.
7. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов Euro Flow / О. А. Безнос, Л. Ю. Гривцова, А. В. Попа и др. // *Клин. онкогематология*. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 158–169.
8. Тололян, А. А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Ч. 3: Иммуноцитохимический метод; Ч. 4: Значения нормы / А. А. Тололян, И. А. Балдуева, Л. Н. Бубнова // *Клин. лаб. диагностика*. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 44–50.