

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

М. А. Френкель, Н. А. Купрышина, Н. Б. Лебедева, З. Д. Жарова, О. Ю. Баранова, Н. Н. Тупицын

**ДИСПЛАЗИЯ МИЕЛОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ**

Российский онкологический научный центр им. акад. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

*Исследование кроветворения больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в настоящее время включает только количественную характеристику остаточного миелоидного ростка костного мозга, оценка миелодисплазии остается неизученной. Исследование миелопоэза проводилось у 108 пациентов первичным ОЛЛ (27-Т-ОЛЛ, 81-В-ОЛЛ). Характеристика дисплазии гранулоцитов, эритроидных клеток и мегакариоцитов базировалась на параметрах, принятых в классификации острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) ВОЗ 2001 г. Однолинейная дисплазия была установлена у 35 (32,4%) больных, мультилинейная – у 9 (8,3%). При Т-ОЛЛ билинейная дисплазия определялась достоверно чаще, а отсутствие дисплазии реже, чем при В-ОЛЛ. Признаки дисплазии разных миелоидных линий не коррелировали между собой и не зависели от показателей экспрессии ранних (CD34 и TdT) и миелоидных антигенов (CD13, CD33). Сравнение полученных данных с показателями дисплазии при ОМЛ (181 пациент) показало, что частота уни- и мультилинейной дисплазии при Т-ОЛЛ и ОМЛ существенно не различаются, при В-ОЛЛ миелодисплазия обнаруживается достоверно реже, чем при ОМЛ.*

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, дисплазия, миелопоэз

*M.A. Frenkel, N.A. Kupryshyna, N.B. Lebedeva, Z.D. Jarova, O.Yu. Baranova, N.A. Tupytsyn*

## THE DYSPLASIA OF MYELOPOIESIS IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUCOSIS

*Nowadays, the analysis of hematopoiesis in patients with acute lymphoblastic leucosis includes only quantitative characteristics of residue myeloid process of bone marrow. The evaluation of myelodysplasia is unexplored still. The analysis of myelopoiesis was carried on sampling of 108 patients with primary acute lymphoblastic leucosis (27 - T-acute lymphoblastic leucosis, 81 - B-acute lymphoblastic leucosis). The characteristics of dysplasia of granulocytes, erythroid cells and megakaryocytes were based on the parameters of WHO classification of acute myeloid leucosis (2001). The monilinear dysplasia was established in 35 patients (32.4%), multilinear dysplasia - in 9 patients (8.3%). Under T- acute lymphoblastic leucosis the bilinear dysplasia was detected reliably more often and absence of dysplasia more rare than under B-acute lymphoblastic leucosis. The signs of dysplasia of various myeloid lines had no inter-correlation and had no dependencies from indicators of expression of early antigens (CD34 and TdT) and myeloid antigens (CD13, CD33). The comparison of factual data with indicators of dysplasia under acute myeloid leucosis (181 patients) demonstrated that rates of uni- and multilinear dysplasia under T-acute lymphoblastic leucosis and acute myeloid leucosis have no significant difference. The myelodysplasia is detected reliably more often under B-acute lymphoblastic leucosis as compared with acute myeloid leucosis.*

**Key words:** acute lymphoblastic leucosis, dysplasia, myelopoiesis

Исследования при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) включают разнообразные морфологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-биологические подходы к характеристике лейкоэмического субстрата. Установлено, что лимфобласты отличаются значительной гетерогенностью по своим морфофункциональным параметрам. Остаточный миелоидный росток костного мозга при ОЛЛ в настоящее время оценивается только количественно, хотя при миелоидных лейкозах его морфологическим параметрам придается большое значение. Так, наличие диспластических нарушений миелопоэза при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) дало основание выделить в классификации ВОЗ 2008 г. [18] два особых варианта заболевания со специфическими признаками миелодисплазии и неблагоприятным прогнозом: ОМЛ de novo с миелодиспластическими изменениями и вторичный миелоидный лейкоз (в-ОМЛ), возникший вследствие проведения

цитостатической и/или лучевой терапии. Однако в классификации ВОЗ и единичных публикациях в литературе указывается, что в результате лечения могут наблюдаться вторичные острые лейкозы не только с миелоидной, но и лимфоидной направленностью дифференцировки. При этом особенности миелоидного ростка больных первичным и вторичным ОЛЛ остаются не охарактеризованными до настоящего времени. В практической работе нам приходилось отмечать наличие диспластических изменений элементов миелопоэза у пациентов с ОЛЛ de novo [1]. В литературе встречаются только единичные описания подобного рода. Поэтому представляется интересным исследовать характеристику гранулоцитов, нормобластов и мегакариоцитов костного мозга у нелеченых больных ОЛЛ с точки зрения частоты и степени выраженности миелодисплазии и сравнить полученные данные с результатами исследования больных ОМЛ.

**Материалы и методы.** Обследуемую группу составили 108 первичных больных ОЛЛ. В группу сравнения вошел 181 первичный больной ОМЛ. Диагноз заболевания был установлен на основании морфологического, цитохимического и иммунофенотипического исследований blasts в костном мозге до начала лечения. При цитохимическом исследовании проводилось определение активности пероксидазы, α-нафтилацетатэстеразы с ингибированием фторидом натрия, содержание липидов и PAS-положительного веще-

Для корреспонденции:

Френкель Марина Абрамовна, д-р мед. наук  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
Телефон: 8-499-324-45-60  
E-mail: marinaf@rinet.ru

ства. Иммунофенотипирование включало использование моноклональных антител CD34 HLA-DR, CD13, CD33, CD10, CD19, CD22, CD5, CD7, CD3 и к МПО.

Подсчет миелограммы и оценка диспластических изменений клеток остаточных миелоидных ростков костного мозга проводились тремя независимыми экспертами.

Оценка дисплазии элементов костного мозга больных ОЛЛ устанавливалась в соответствии с критериями, предложенными J. Goasger и соавт. для ОМЛ, и принятыми в качестве стандарта в классификации ВОЗ 2001 г. Диагностика дисплазии гранулоцитарного (ДГ) и эритроидного (ДЭ) ростков определялась при подсчете 100 клеток каждой линии. В случае цитопении анализировалось не менее 25 клеток гранулоцитарного и эритроидного рядов. При недостаточном числе клеток наблюдение расценивалось как случай без дисплазии.

В гранулоцитарном ряду подсчитывались доли пельгероидных форм, клеток со сниженной зернистостью и нормальных нейтрофилов.

В эритроидном ряду определялось содержание нормальных и дисплазированных форм с диссоциацией созревания ядер и цитоплазмы, неравномерным окрашиванием цитоплазмы, ядерными мостиками, признаками мегалобластидности.

Дисплазия мегакариоцитарного ростка (ДМ) оценивалась по морфологическим мазкам и препаратам, окрашенным на неспецифическую эстеразу. Подсчитывалось не менее 6 клеток, учитывалось наличие микроформ и/или одноядерных форм, а также значительное увеличение числа мегакариоцитов (в том числе дисплазированных форм) – более 50 в препарате.

Наличие одновременно дисплазии двух ростков расценивалось как мультилинейная дисплазия (МЛД).

Данные морфологического исследования миелодисплазии в костном мозге больных ОЛЛ были сопоставлены с результатами иммунофенотипического исследования бластов. Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи наличия признаков дисплазии миелоидных клеток с экспрессией ранних (CD34, TdT) и миелоидных (CD13 и CD33) антигенов на лимфобластах.

**Результаты и осуждение.** Обследованную группу составили 108 больных первичным ОЛЛ. Дисплазия миелоидных клеток была выявлена у 44 (40,7%), отсутствовала у 64 больных.

Однолинейный характер дисплазии отмечался в 35, билинейный – в 9 наблюдениях (табл. 1).

Наиболее часто наблюдалась ДГ – у 34 (31,2%) больных, реже ДЭ – у 6 (5,5%) и ДМ – у 13 (12%).

Были сопоставлены частоты признаков разных миелоидных линий, для того чтобы установить между возможными взаимосвязи (табл. 2).

Проведенный анализ показал, что изменения эритроидного и мегакариоцитарного рядов достоверно не взаимосвязаны между собой и с показателями гранулоцитарного ростка.

Исследование особенностей кроветворения больных ОЛЛ в зависимости от наличия или отсутствия миелодиспла-

Таблица 1

**Распределение больных ОЛЛ по типам дисплазии**

Дисплазия	Число больных
Однолинейная:	
ДГ	25
ДЭ	4
ДМ	6
Всего ...	35 (32,4)
Билинейная (МЛД):	
ДГ+ДЭ	2
ДГ+ДМ	7
Всего ...	9 (8,3)

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: в скобках – процент.

Таблица 2

**Сравнение частоты ДЭ и ДМ при наличии и отсутствии ДГ**

Дисплазия	ДЭ+	ДМ+
ДГ+ (n = 34)	2	7
ДГ- (n = 74)	5	6
p	> 0,05	> 0,05

зии включало анализ клеточности костного мозга и состава миелограмм (табл. 3).

Как показало сравнение, были констатированы достоверные различия в числе миелокариоцитов. Так, самой низкой оказалась клеточность в случаях отсутствия дисплазии. В группе больных с однолинейной дисплазией она была достоверно выше, а в группе с билинейной дисплазией – еще выше, чем в предыдущей. Поскольку основная масса клеток аспирата костного мозга была представлена бластами, то и повышение клеточности костного мозга было результатом абсолютного увеличения числа клеток лейкоцитарного пула у пациентов с одно- и билинейной дисплазией.

Определялась достоверная разница в процентном содержании нормобластов в миелограмме. При наличии дисплазии угнетение красного ряда было выражено существенно меньше, чем в случаях без дисплазии. Показатели содержания бластов и гранулоцитов достоверно не различались во всех исследуемых группах больных.

Был проведен дополнительный сравнительный анализ показателей костного мозга у больных без дисплазии и в случаях (21 наблюдение), где дисплазия не была подсчитана из-за недостаточного числа гранулоцитов и/или нормобластов. Эти случаи расценивались как наблюдения без дисплазии. Показатели клеточности и количества нормобластов у них

Таблица 3

**Показатели аспирата костного мозга больных с различными вариантами миелодисплазии**

Показатель	Однолинейная дисплазия (n = 35)	Билинейная дисплазия (n = 9)	Отсутствие дисплазии (n = 64)	Однолинейная/отсутствие дисплазии (t)	Однолинейная/билинейная дисплазия (t)
Клеточность, · 10 <sup>9</sup> /л	296,5±38,3	553,2±67,9	117,9±13,7	4,3*	3,6*
Бласты, %	85,5±1,9	87,1±2,0	87,7±1,8	0,8	0,6
Гранулоциты, %	4,6±0,7	4,1±1,1	4,8±1,0	0,15	0,4
Нормобласты, %	5,6±1,3	5,1±1,1	2,4±0,5	2,3*	0,3

Примечание. \* – p < 0,001.

Таблица 4

Число случаев ОЛЛ (в %) с экспрессией ранних и миелоидных антигенов и количество позитивных клеток в среднем по группе (в %) при наличии и отсутствии миелодисплазии

Дисплазия	CD34		TdT		CD13		CD33	
	бласты	случаи	бласты	случаи	бласты	случаи	бласты	случаи
Однолинейная (n = 35)	57,9±5,9	64,4	59,4±8,0	73,7	21,3±3,4	32,6	20,9±4,5	25,6
Билинейная (n = 9)	53,6±13,3	63,6	76,3±10	100	11,5±6,4	18,2	21,3±9,8	27,2
Отсутствие дисплазии (n = 64)	59,7±5,4	80,8	47,8±7,7	83,3	27,6±4,0	38,5	19,9±3,4	31,4
Однолинейная/ отсутствие дисплазии								
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Однолинейная/билинейная								
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

статистически достоверно не различались ( $t = 0,5$  и  $t = 0,2$  соответственно;  $p > 0,05$ ). Результаты этого анализа свидетельствуют о правомочности отнесения случаев с малым числом миелоидных клеток к таковым без дисплазии.

Был проведен анализ иммунофенотипических особенностей лимфобластов у больных с различными видами миелодисплазии. Сравнение показателей экспрессии в среднем по группе антигенов CD34, TdT, CD13 и CD33 на лимфобластах и частоты позитивных случаев при наличии или отсутствии миелодисплазии представлено в табл. 4.

Сравнение представленных в табл. 4 данных свидетельствует о том, что среднее количество CD34<sup>+</sup>-, TdT<sup>+</sup>-, CD13<sup>+</sup>-, CD33<sup>+</sup>-лимфобластов и число соответственно позитивных случаев существенно не различается в группах больных в зависимости от показателей миелодисплазии. Следовательно, можно заключить, что наличие миелодисплазии не взаимосвязано с особенностями иммунофенотипической характеристики бластного пула. Из 108 обследованных больных у 27 был констатирован Т-ОЛЛ, у 81 – В-ОЛЛ, из них пре-пре-В-ОЛЛ был установлен у 57, про-В-ОЛЛ – у 24.

**Т-ОЛЛ.** При Т-ОЛЛ миелодисплазия определялась у 17 (63%) пациентов. Наиболее часто, в 11 (40,7%) случаях, определялась ДГ, в 5 из них при билинейной дисплазии. ДЭ была установлена у 4 (14,8%) больных, у одного в сочетании с ДГ. ДМ выявлена в 7 (25,9%) наблюдениях, в 4 при билинейной дисплазии. Однолинейная дисплазия была констатирована в 12 (44,4%), билинейная в 5 (18,5%) случаях (табл. 5)

**В-ОЛЛ.** При В-ОЛЛ миелодисплазия была установлена у 27 (33,3%) из 81 пациента. ДГ была выявлена у 27 (33,3%) больных, у 4 из них в случаях билинейной дисплазии. ДЭ была констатирована в 2 (2,5%) наблюдениях, по одному при одно- и билинейной дисплазии. ДМ определялась у 6 (7,4%) пациентов, у троих в сочетании с ДГ. Всего однолинейная дисплазия определялась в 23 (28,4%) случаях, билинейная дисплазия – у 4 больных (4,95) (см. табл. 5).

Сравнение показателей миелопоэза у больных с двумя вариантами В-ОЛЛ: пре-пре-В (57 пациентов) и про-В (24 пациента) не выявил между ними существенных различий в частоте и степени выраженности диспластических изменений.

**Сравнение вариантов Т- и В-ОЛЛ.** Был проведен сравнительный анализ частоты случаев миелодисплазии и ее вариантов при Т- и В-вариантах ОЛЛ (см. табл. 5).

Результаты сопоставления позволили установить определенные различия между разными вариантами ОЛЛ. При Т-ОЛЛ ДГ и ДЭ встречались несколько чаще, а ДМ достоверно чаще, чем при В-ОЛЛ. Билинейная дисплазия определялась также у существенно большего числа пациентов с Т-ОЛЛ по сравнению с В-ОЛЛ. Соответственно отсутствие дисплазии было констатировано при Т-ОЛЛ реже, чем при В-ОЛЛ.

Отдельным разделом работы явилось сравнение результатов морфологического исследования клеток миелопоэза при В- и Т-ОЛЛ с ОМЛ (181 больной). Данные по частоте обнаружения миелодисплазии при разных вариантах острых лейкозов представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, показатели ДГ, ДЭ, ДМ и МЛД при Т-ОЛЛ и ОМЛ встречаются с близкой частотой. Число случаев с отсутствием дисплазии также достоверно не различается. В противоположность этому при В-ОЛЛ дисплазия всех миелоидных ростков и МЛД обнаруживаются реже, а отсутствие дисплазии существенно чаще по сравнению с ОМЛ.

Общим для больных Т- и В-ОЛЛ отличием от ОМЛ явилось отсутствие у них трехлинейной дисплазии, в то время как при ОМЛ она выявлялась в 8,3% наблюдений.

Результаты проведенного сопоставления позволяют сделать заключение о том, что характеристика остаточного миелоидного ростка больных Т-ОЛЛ и ОМЛ сходна. Частота дисплазий разных миелоидных линий и МЛД у них различается несущественно. При В-ОЛЛ миелодисплазия отдельных линий и МЛД наблюдаются достоверно реже, чем при ОМЛ.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать ряд выводов.

1. Миелодисплазия встречается почти у половины (41%) больных ОЛЛ, мультилинейная у 8,3%. ДГ – наиболее частый вариант дисплазии, ДЭ и ДМ определяются в отдельных случаях.

2. Морфологические изменения миелоидных клеток костного мозга не связаны с экспрессией ранних и миелоидных антигенов на лимфобластах.

3. Дисплазия при Т-ОЛЛ наблюдается достоверно чаще, чем при В-ОЛЛ, с близкой частотой по сравнению с ОМЛ.

Оценка дисплазии клеток миелоидного ростка костного мозга базируется на разнообразных морфологических критериях, принятых в классификации ВОЗ 2008 г. для диагностики ряда гемобластозов (ОМЛ, МДС, МДС/МПН). Однако известно, что практически любые признаки дисплазии могут встречаться при различных заболеваниях, а не только при неоплазиях гемопоэтической системы.

Таблица 5

Сравнение частоты дисплазии при Т- и В-ОЛ

Вариант	Всего больных	Число больных, %					
		ДГ	ДМ	ДЭ	однолинейная дисплазия	билинейная дисплазия	отсутствие дисплазии
Т-ОЛЛ	27	11 (40,7)	7 (25,9)	4 (14,8)	12 (44,5)	5 (18,5)	10 (37,0)
В-ОЛЛ	81	27 (33,3)	6 (7,4)	2 (2,5)	23 (28,4)	4 (4,9)	54 (66,6)
<i>p</i>		> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Таблица 6

## Сравнение частоты миелодисплазии у больных Т- и В-ОЛЛ с ОМЛ

Вариант дисплазии	Т-ОЛЛ (n = 27)	В-ОЛЛ (n = 81)	ОМЛ (n = 181)	$\chi^2$ ОМЛ/Т- ОЛЛ	$\chi^2$ ОМЛ/В- ОЛЛ
ДГ	11 (40,7)	27 (33,3)	85 (47)	0,15	3,70
ДЭ	4 (14,8)	2 (2,5)	54 (29,8)	1,9	20,9
ДМ	7 (25,9)	6 (7,4)	46 (25,4)	0,03	8,7
Однолинейная	12 (44,5)	23 (28,4)	66 (36,5)	0,3	1,3
Мультилинейная	5 (18,5)	4 (4,9)	52 (28,7)	0,005	17,3
Дисплазия отсутствует	10 (37,0)	54 (66,7)	63 (34,8)	0,004	0,004

Так, снижение зернистости в нейтрофилах может быть вызвано вирусной инфекцией, а псевдопельгероидные формы гранулоцитов обнаруживаются при СПИДе, туберкулезе, тяжелых бактериальных воспалительных процессах, после химиотерапии доцетакселом. В редких случаях у здоровых людей наблюдается врожденная аномалия Пельгера, наследуемая по аутосомно-доминантному типу. Эта аномалия нейтрофилов ранее не считалась прогностически неблагоприятной. В настоящее время показано, что дефект белка LBR, регулирующего функции ядерной мембраны клеток, вызывает также изменение деятельности клеток сердечной мышцы и деформацию скелета. Комплекс этих нарушений в настоящее время выделен в особую нозологическую форму и обозначен как ламинопатия [6].

Диспластические нарушения эритропоэза могут быть следствием разнообразных этиопатогенетических причин: авитаминоза, заболеваний желудочно-кишечного тракта, гельминтоза. Макроцитоз эритроцитов сопровождается гипотиреоз, хронические заболевания печени, алкоголизм [2]. Патологическая пролиферация одноядерных мегакариоцитов может ассоциироваться с заболеванием печени.

В источниках литературы мы встретили только единичные сведения об изучении морфологической характеристики миелопоэза при ОЛЛ. В исследовании R. Hast и соавт. [11] определялось содержание зернистости в нейтрофилах у больных различными острыми лейкозами. Авторы не выявили изменений нейтрофилов при ОЛЛ по сравнению с нормой. В то же время в работах F. Davey [7] и F. Ferrara [10] констатировано наличие миелодисплазии при ОЛЛ. В первом случае дисмиелопоэз коррелировал с показателями экспрессии миелоидных антигенов. В сообщении F. Ferrara показано, что частота миелодисплазии колеблется в пределах от 13% при наличии экспрессии миелоидных антигенов до 5% при их отсутствии.

Проведенное в нашей работе изучение морфологических особенностей миелоидных клеток костного мозга 108 больных ОЛЛ выявило у них наличие миелодисплазии в 40,7%, в том числе билинейной – в 8,3%. Признаки дисплазии разных миелоидных линий не были взаимосвязаны друг с другом. Дисмиелопоэз костного мозга достоверно ассоциировался с увеличением числа миелокариоцитов за счет повышения абсолютного содержания бластов.

Частота миелодисплазии зависела от типа бластов, она чаще наблюдалась при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ (63 и 33,3% случаев соответственно). В то же время признаки миелодисплазии не коррелировали с иммунофенотипическими особенностями лимфобластов: с экспрессией ранних CD34-, TdT- и миелоидных CD13- и CD33-антигенов. Полученные данные позволили установить, что при Т-ОЛЛ степень и частота дисплазии оказались близкими к ОМЛ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при ОЛЛ изменение кроветворения в части случаев затрагивает

не только лимфоидный, но и остаточный миелоидный росток. Патогенез этих изменений остается пока недостаточно ясным. Можно предположить, что дисмиелопоэз является отражением раннего уровня дифференцировки клеток лейкоэмического субстрата с потенциальной способностью к созреванию одновременно по лимфоидному и миелоидному пути, что чаще наблюдается при Т-ОЛЛ, чем при В-ОЛЛ.

С другой стороны, изменения остаточного миелоидного ростка при ОЛЛ могут быть следствием нарушения регуляции кроветворения системой микроокружения, а не специфическими особенностями лейкоэмического пула. Представленные результаты в определенной степени ассоциируются с экспериментальными и клиническими наблюдениями последних лет, свидетельствующими о закономерных взаимосвязях лейкоэмогенеза при лимфоидных и миелоидных гемобластах.

Так, при трансплантации мышам лейкоэмических лимфобластов в части случаев у них развивался не лимфоидный, а миелоидный лейкоз. Стали нередкими сообщения о В-ОЛЛ после терапии первичного онкологического заболевания. Эти данные представлены в обзоре, посвященном В-ОЛЛ, у 101 онкологического больного с различными первичными очагами неоплазии (молочная железа, легкое, предстательная железа, болезнь Ходжкина, нейробластома) [16]. При В-ОЛЛ наблюдались как В-, так и Т-варианты ОЛЛ, отмечалось увеличение частоты аномалии 11q23 по сравнению с ОЛЛ de novo (42,5 и 17% соответственно) [5, 12, 14]. В нашей работе мы также наблюдали 3 больных с В-ОЛЛ, возникшим после лечения рака молочной железы и болезни Ходжкина [3].

Кроме того, в настоящее время установлено, что МДС может трансформироваться не только в ОМЛ, как считалось ранее, но и в ОЛЛ [9, 13, 15, 17]. Подтверждением общей клональности лейкоэмического субстрата МДС и в-ОЛЛ служило выявление дополнительной 8-й хромосомы как на этапе МДС, так и в лейкоэмических лимфобластах [4]. При бластной трансформации МДС вариант В-ОЛЛ наблюдался чаще, чем Т-ОЛЛ (75 и 25% соответственно) [8]. В исследовании R. Hast и соавт. [11] показано, что у больных МДС нейтрофилы со сниженной зернистостью или в виде пельгероидных форм определялись не только в клоне с моносомией 7 или трисомией 8, но и среди цитогенетически нормальных клеток. На основании этого авторы заключают, что дисплазия нейтрофилов при МДС не является специфическим признаком аномального клона и ставят под сомнение лейкоэмическое происхождение нейтрофилов с признаками дисплазии. Можно предположить, что при ОЛЛ изменения нейтрофилов также могут быть не связанными непосредственно с особенностями характеристики лейкоэмического клона, а могут зависеть от функционального состояния элементов микроокружения.

Таким образом, результаты проведенного исследования дают основание сделать вывод о том, что диспластические изменения миелопоэза, наблюдаемые при ОЛЛ, отражают разнообразие нарушений системы кроветворения при острых лейкозах. До настоящего времени остаются неясными взаимоотношения миелоидного и лимфоидного ростков при острых лейкозах, уровень дифференцировки клетки-мишени при разных вариантах заболевания, а также роль механизмов регуляции остаточных ростков кроветворения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова О. Ю. Острые миелоидные лейкозы с миелодисплазией. Клинико-лабораторные особенности и прогноз: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004.
2. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 104–105.
3. Ширин А. Д., Баранова О. Ю., Волкова М. А. Редкие гематологические синдромы. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 130–135.
4. Abuzzese E., Buss D., Rainer R. et al. // Ann. Hematol. – 1996. – Vol. 73, N 1. – P. 35–38.

5. Chen W., Wang E., Lu Y. et al. // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 133, N 1. – P. 75–82.
6. Cunningham J. M., Patnaik M. M., Hammerschidt D. E. et al. // Am. J. Hematol. – 2009. – Vol. 84, N 2. – P. 116–119.
7. Davey F. R., Mick R., Nelson D. A. et al. // Leukemia. – 1988. – Vol. 2, N 3. – P. 420–426.
8. Disperati P., Ichim C. V., Tkachuk D. et al. // Leukemia Res. – 2006. – Vol. 30, N 2. – P. 233–239.
9. Escudier S. M., Albitar M., Robertson L. et al. // Leukemia. – 1996. – Vol. 10, N 3. – P. 473–477.
10. Ferrara F., De Rosa C., Fasanaro A. et al. // Hematol. Pathol. – 1990. – Vol. 4, N 2. – P. 93–98.
11. Hast R., Eriksson M., Widell S. et al. // Leukemia Res. – 1999. – Vol. 23, N 6. – P. 579–584.
12. Ishizava S., Slovak M. L., Popplewell L. et al. // Leukemia. – 2003. – Vol. 17, N 6. – P. 1091–1095.
13. Lima C. S., de Sousa C. A., Cardinalli I. A. et al. // Rev. Paul. Med. – 1997. – Vol. 115, N 4. – P. 1508–1512.
14. Pagano L., Pulsoni A., Tosti M. E. et al. // Br. J. Haematol. – 1999. – Vol. 106, N 4. – P. 1-37–1040.
15. Sato N., Nakazato T., Kizaki M. et al. // Int. J. Hematol. – 2004. – Vol. 79, N 2. – P. 147–151.
16. Shivakumar R., Tan W., Wilding G. E. et al. // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19, N 9. – P. 1634–1638.
17. Tien H. F., Wang C. H., Chuang S. M. et al. // Leukemia Res. – 1995. – Vol. 19, N 9. – P. 595–603.
18. WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC, 2008.

Поступила 26.12.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.831-005.4-036.12-085-074

В. Н. Крылов<sup>1</sup>, А. В. Дерюгина<sup>1</sup>, Е. А. Антипенко<sup>2</sup>, О. А. Захарова<sup>1</sup>

## ДИАГНОСТИКА АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ КРОВИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТРЕССМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Кафедра физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского государственного университета им.Н. И. Лобачевского, <sup>2</sup>кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии Нижегородской государственной медицинской академии

*Проведен анализ электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) и лейкоцитарной формулы (ЛФ) больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) на различных стадиях заболевания при проведении терапевтических мероприятий с включением в курс лечения стрессмодулирующих препаратов. Установлено, что ЭФПЭ позволяет оценить адаптационные показатели крови больных ДЭ, с учетом которых возможно обосновать целесообразность включения стрессмодулирующей терапии в комплекс лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.*

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, электрофоретическая подвижность эритроцитов, лейкоцитарная формула, адаптация

V.N. Krylov, A.V. Deryugina, Ye.A. Antipenko, O.A. Zakharova

### THE DIAGNOSTICS OF ADAPTIVE REACTIONS OF BLOOD ON APPLICATION THE STRESS-MODULATING THERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN CHRONIC ISCHEMIA

*The article deals with the results of analysis of electrophoretic mobility of erythrocytes and leukogram in patients with dyscirculatory encephalopathy on different stages of disease on application therapy with inclusion of stress-modulating pharmaceuticals into course of treatment. It is established that the electrophoretic mobility of erythrocytes makes it possible to evaluate the adaptive indicators blood in patients with dyscirculatory encephalopathy. The consideration of these indicators makes feasible the substantiation of inclusion of stress-modulating therapy into complex treatment of patients with chronic cerebrovascular inefficiency.*

**Key words:** dyscirculatory encephalopathy, electrophoretic mobility of erythrocytes, leukogram, adaptation

Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности (ХЦВН) является актуальной медико-социальной проблемой. Несмотря на появление все новых препаратов нейротропного и вазоактивного действия, эффективность проводимых лечебных мероприятий при хронической ишемии мозга остается недостаточной. При традиционном подходе к терапии цереброваскулярной недостаточности точкой приложения лечебных мероприятий является мозговая ткань, сосуды, обеспечивающие кровоснабжение головного мозга, но не организм в целом. Однако необходимо учитывать, что гипоксия ткани головного мозга при хронической ишемии может рассматриваться как длительно действующий стрессорный фактор [8]. При этом длительное действие стресс-

фактора может вызывать развитие адаптационного процесса в организме, который при благоприятном течении приводит к развитию адаптации, при неблагоприятном – дизадаптации. В процессе хронического стресса наблюдается вовлечение гипоталамо-надпочечникового звена, поэтому представляется целесообразным исследование адаптационных возможностей организма при применении препаратов, влияющих на уровень адаптационного резерва и активирующих стрессреализующие и стресслимитирующие механизмы на фоне длительного воздействия стресс-фактора. Ранее нами было показано, что значимым маркером в диагностике адаптационных процессов организма при хронической ишемии головного мозга является комплексный анализ электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) и лейкоцитарной формулы (ЛФ). При этом ЭФПЭ характеризует степень вовлечения стрессреализующих систем [3], а ЛФ позволяет оценить общую неспецифическую резистентность организма [1].

Целью работы ставилось исследование ЭФПЭ и ЛФ для тестирования адаптационных реакций крови в динамике стрессмодулирующей терапии больных ДЭ.

Для корреспонденции:

Крылов Василий Николаевич, д-р биол. наук, проф., зав. каф.  
Адрес: 603600, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23  
Телефон: (831)465-23-03