

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.155.392.2-036.12-078.33

Н. В. Исаева, Г. А. Зайцева, Т. П. Загоскина

## ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С УЧЕТОМ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОГО СЧЕТА

ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства

*В работе обращено внимание на иммунофенотипическую гетерогенность хронического лимфолейкоза, выявляемую с помощью базовых диагностических маркеров клетки. На основании анализа иммунофенотипов у 108 больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями установлено, что наиболее редко атипичность связана с показателями экспрессии монотипичных иммуноглобулинов и CD5, а наиболее часто – с CD23, FMC7, CD22 и CD79b. В настоящем наблюдении у 10% обследованных больных хроническим лимфолейкозом иммунофенотипический счет составил 3 или 2 балла и зарегистрирован атипичный вариант. Показано, что больные хроническим лимфолейкозом со сниженным иммунофенотипическим счетом характеризуются большей выраженностью опухолевого субстрата.*

**Ключевые слова:** иммунофенотипирование, иммунофенотипический счет, хронический лимфолейкоз

*N.V. Isayeva, G.A. Zaytseva, T.P. Zagoskina*

*The interpretation of results of immune phenotyping during diagnostic of lymphatic proliferative disease accounting the immune phenotyping count*

THE KIROV RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION OF THE FEDERAL MEDICAL BIOLOGICAL AGENCY, KIROV

*The article considers immune phenotyping heterogeneity of chronic lymphatic leukemia detected using basic diagnostic markers of cell. The results of analysis of immune phenotypes of 108 patients with B-cell lymphatic proliferative diseases made it possible to establish that the atypical is related most rarely to indicators of expression of monotypic immunoglobulines and CD5 and most frequently to CD23, FMC7, CD22 and CD79b. During the present observation, the immune phenotyping count made up "3" or "2" points and the atypical alternative was registered among 10% of all examined patients with chronic lymphatic leukemia. It is demonstrated that patients with chronic lymphatic leukemia and with lower immune phenotyping count are characterized by major intensity of tumor substrate.*

**Key words:** immune phenotyping, immune phenotyping count, chronic lymphatic leukemia

При диагностическом иммунофенотипировании с использованием проточной цитометрии образец крови или костного мозга больного с лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ) проходит следующие этапы: долабораторный, пробоподготовки, учета исследованных показателей и интерпретации результатов. Долабораторный этап в настоящее время достаточно хорошо освещен [8], но подходы к этапам пробоподготовки и учета показателей до конца не регламентированы, остаются прерогативой исследователей и требуют уточнения [1]. Интерпретация иммунофенотипа является задачей врача лаборатории, от нее во многом зависят дальнейшие диагностические и терапевтические действия лечащего врача. Вместе с тем интерпретация может вызывать наибольшие затруднения, несмотря на разработанный алгоритм дифференциальной диагностики хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и зрелоклеточных лимфом [4, 6], а также на предпринятые шаги по его модификации [5, 9].

Руководством по диагностике и лечению ХЛЛ (2004) обозначен спектр маркеров, рекомендуемых к обязательному определению при иммунофенотипировании [11]. Типичные клетки ХЛЛ – это В-лимфоциты, слабо экспрессирующие моноклональные мембранные иммуноглобулины, имеющие выраженную экспрессию CD19, CD5, CD23, негативные по FMC7, в то же время характеризующиеся слабой или отсут-

ствующей экспрессией CD79b, CD22. Известно, что при ХЛЛ возможно нетипичное сочетание перечисленных маркеров. В указанном руководстве предлагается счетная система диагностики ХЛЛ (табл. 1), согласно которой в каждом диагностическом случае на основании позитивности или негативности клеток по конкретным маркерам, а также по их степени экспрессии пациенту присваивается определенное число баллов по 5-балльной шкале и определяется иммунофенотипический счет (ИС). Предлагаемая система счета баллов не учитывает показатели экспрессии маркера CD19, поскольку его роль состоит в исходном разделении В-клеточных ЛПЗ от Т-клеточных.

При «ХЛЛ с типичным фенотипом» сумма баллов составляет 4 или 5, другое заключение возможно при выявлении более низкой суммы баллов, а именно: «ХЛЛ с пониженным ИС» или «ХЛЛ с атипичным фенотипом».

Использование данной системы на этапе интерпретации результатов исследования может быть очень полезным, поскольку одной из частых проблем дифференциальной диагностики при ЛПЗ является разграничение между ХЛЛ и лимфомой из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) в стадии лейкоэмизации. При этих видах ЛПЗ наблюдается совпадение морфологических характеристик лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови.

Учитывая изложенное, актуальным является анализ вариативности базовых иммунофенотипических маркеров у больных В-клеточными ЛПЗ на этапе диагностики, оценка ее влияния на заключение по исследованию иммунофенотипа.

**Материалы и методы.** Для анализа использованы данные обследования 108 пациентов с ЛПЗ, наблюдавшихся в ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России в 2008–2011 гг. Среди них было 66 мужчин и 42 жен-

Для корреспонденции:

Исаева Наталья Васильевна, ст. науч. сотр. лаб. иммуногематологии

Адрес: 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72

Телефон: (8332)54-51-83

E-mail: immunlab@yandex.ru

Таблица 1

## Счетная система для диагностики ХЛЛ

Маркер	Счетные баллы	
	1 (один)	0 (ноль)
Иммуноглобулины одного типа на мембране	Слабый	Сильный
CD5	Позитивный	Негативный
CD23	Позитивный	Негативный
FMC7	Негативный	Позитивный
CD22 или CD79b	Слабый	Сильный

щины. Возраст больных варьировал от 35 до 86 лет, моложе 55 лет было 5 больных, медиана составила 68 лет.

У 73 больных исследование иммунофенотипа проводилось на этапе манифестации заболевания. Вместе с тем в исследование включены 35 больных, у которых диагноз был установлен ранее (1–7 лет назад) и в рамках данного исследования проведено повторное уточняющее иммунофенотипирование с применением трехцветного окрашивания и стандартных настроек проточного цитофлуориметра. Больные не получали специфического лечения, поскольку за этот период наблюдения у них отсутствовали признаки прогрессии заболевания.

В анализируемой группе были только пациенты с В-клеточными ЛПЗ. Число лейкоцитов варьировалось от  $7,9$  до  $282,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , лимфоцитов – от 38 до 98%;  $3,58$ – $257,3 \cdot 10^9/\text{л}$ , В-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>) – от 35,1% до 98,1%;  $0,83$ – $235,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>) – от 0,99 до 51,1%;  $0,43$ – $9,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . По данным морфологического исследования, циркулирующие в периферической крови лимфоциты расценивались как «малые». Из исследования были исключены пациенты, имевшие более 10% пролимфоцитов в лейкоцитарной формуле.

В группу наблюдавшихся намеренно не включены лица, у которых при морфологической оценке крови и пунктатов костного мозга выявлялись отростчатые лимфоциты и при стандартном иммунофенотипировании выявлялась позитивность по маркерам CD25 и/или CD11c и/или CD103 (7 образцов). Все это позволило с достаточной степенью надежности утверждать, что в наблюдавшейся группе отсутствовали больные с лимфатическими опухолями, субстратом которых являются отростчатые лимфоциты (волосатоклеточный лейкоз и лимфома из клеток маргинальной зоны селезенки). Кроме того, в группе обследованных отсутствовали «CD10-позитивные» больные, что было расценено как отсутствие среди них больных фолликулярной лимфомой [4, 6].

Материалом для исследования являлись 103 образца периферической крови и 5 образцов костного мозга, стабилизированных К<sub>2</sub>ЭДТА. Прежде всего в них подсчитывали содержание лейкоцитов и производили их кратное разведение раствором фосфатно-солевого буфера (PBS) для достижения концентрации лейкоцитов  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Это было необходимо для обеспечения стандартного соотношения между эпитопами антигенов и используемыми коммерческими конъюгатами моноклональных антител. Проводили отмывку образцов PBS методом трехкратного центрифугирования с целью удаления из них иммуноглобулинов плазмы [4]. Затем выполняли инкубирование с моноклональными антителами, меченными флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), фикоэритрином (PE) и фикоэритрин-цианином-5 (PC5). Использовали трехцветные комбинации антител: CD3/CD19/CD45, κ/λ/CD19, FMC7/CD23/CD19, CD5/CD20/CD19, CD5/CD22/CD19, CD5/CD79b/CD19. После инкубации проводили лизирование при помощи коммерческого реактива, содержащего фиксирующий агент (Optilyse C) с дальнейшим отмыванием PBS.

Образцы были протестированы на проточном цитофлюо-

риметре EPICS XL («Beckman Coulter»), оборудованном источником монохроматического света (лазером 488 нм). Выравнивание прибора было подтверждено при использовании калибрационных частиц Flow-Check («Beckman Coulter»), его линейность – с помощью частиц Immuno-Brite («Beckman Coulter»). Световые компенсации цитофлуориметра устанавливали с использованием CD4-PE/CD8-FITC/CD19-PC5-окрашенных образцов крови пяти доноров при гейтировании по лимфоидной популяции.

Анализ клеток в образце проводили по пяти параметрам: показателям прямого и бокового светорассеяния, флуоресценции FITC, PE и PC5. Первоначально по показателям светорассеяния ограничивали регион лимфоцитов, после чего, используя методы программного обеспечения, выделяли регион CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов. Экспрессию каппа-цепи (κ), ламбда-цепи (λ), CD5, CD23 и FMC7 в пределах CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов при уровне  $\geq 20\%$  считали позитивной, при уровне  $< 20\%$  – негативной. Для показателей κ-цепи, λ-цепи, CD22 и CD79b на CD19<sup>+</sup>-лимфоцитах учитывалось среднее геометрическое значение интенсивности флуоресценции по осям X или Y точечных графиков (MnX или MnY), необходимое для определения средней интенсивности флуоресценции (СИФ). При использованных методах пробоподготовки и настройках прибора СИФ иммунологического маркера клетки прямо пропорциональна среднему геометрическому значению флуоресценции. Каждый образец был проанализирован в течение 24 ч после сбора, количество оцененных клеток в каждом образце составляло не менее 5 тыс.

*Результаты и обсуждение.* Моноклональная природа В-лимфоцитов у всех пациентов была подтверждена наличием поверхностной экспрессии только одной из легких цепей иммуноглобулинов. У 60 больных с преобладанием κ-цепи на поверхности лимфоцитов соотношение κ/λ варьировалось от 3,5 до 8540, в 48 случаях преобладания λ-цепи – от 0,0005 до 0,24.

Диагноз у всех пациентов, имевших сумму баллов 4 или 5, был расценен как «ХЛЛ, типичный иммунофенотип». Как видно из табл. 2, у 12 пациентов наблюдалось понижение иммунофенотипического счета с 5 суммарных баллов до 4, причины которого состояли в следующем. У 6 из этих больных экспрессия CD23 была зарегистрирована на слишком малом числе В-лимфоцитов (у 3 человек – менее 15%) или наблюдалась негативность по CD23; у 3 пациентов выявлена позитивность по маркеру FMC7; у остальных 3 пациентов понижение ИС происходило за счет умеренного или высокого уровня экспрессии одного из В-клеточных маркеров CD22 или CD79b. Среди больных с суммой баллов 4 не встретились лица с высоким уровнем экспрессирования легких цепей иммуноглобулинов или с отсутствием экспрессии CD5.

У 8 пациентов суммарное число баллов по применяемой системе счета составило 0 или 1. Трое больных, не набравших ни одного балла по примененной системе счета, имели следующие иммунофенотипы: λ<sup>+</sup> (высокая) или κ<sup>+</sup> (высокая) CD5<sup>-</sup> CD23<sup>-</sup> FMC7<sup>+</sup> CD22<sup>+</sup> (высокая) CD79b<sup>+</sup> (высокая). Из 5 больных, имевших 1 балл, 4 были позитивными по CD5 при

Таблица 2

## Число больных ЛПЗ с разным суммарным числом баллов

Суммарное число баллов	Количество больных	
	абс.	%
5	78	72,2
4	12	11,1
3	6	5,6
2	4	3,7
1	5	4,6
0	3	2,8

Показатели экспрессии диагностически значимых маркеров у больных ЛПЛ с понижением ИС до 2 и 3 баллов

Пациент	Исследованный образец	Показатель экспрессии					
		κ- или λ-цепь иммуноглобулинов, СИФ	CD5, %	CD23, %	FMС7, %	CD22, СИФ	CD79b, СИФ
1	Кровь	1,3	97,6	<b>0,1</b>	1,1	0,5	<b>6,5</b>
2	Кровь	<b>9,5</b>	98,3	16,9	0,0	<b>7,8</b>	1,3
3	Кровь	3,1	<b>4,9</b>	<b>0,0</b>	0,63	1,3	1,2
4	Кровь	1,8	88,6	<b>0,0</b>	0,0	0,5	<b>8,2</b>
5	Кровь	<b>5,83</b>	98,4	25,5	12,5	<b>5,9</b>	<b>7,6</b>
6	Костный мозг	2,8	81,9	20,7	<b>45,3</b>	<b>7,9</b>	1,1
7	Кровь	1,3	47,9	<b>0,23</b>	<b>45,3</b>	<b>6,59</b>	1,1
8	Кровь	1,2	<b>0,12</b>	79,3	<b>29,8</b>	1,2	<b>6,6</b>
9	Кровь	1,3	<b>0,47</b>	<b>0,21</b>	4,05	1,5	<b>7,1</b>
10	Кровь	1,5	42,4	<b>1,2</b>	<b>37,3</b>	<b>5,8</b>	<b>7,5</b>

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели экспрессии, оказывающие влияние на понижение ИС.

высоком уровне экспрессии монотипичных иммуноглобулинов, негативности по CD23, выраженной экспрессии FMС7 и высокой плотности маркеров CD22 и CD79b, а у 1 больной установлен следующий иммунофенотип: λ+ (высокая) CD5<sup>+</sup> CD23<sup>+</sup> FMС7<sup>+</sup> CD22<sup>+</sup> (высокая) CD79b<sup>+</sup>. Иммунофенотипический профиль CD19-позитивных лимфоидных элементов периферической крови у этих больных не характерен для ХЛЛ, а более соответствовал ЛКМЗ в стадии лейкемизации, что было отражено в заключении анализа.

У 10 пациентов сумма баллов составила 3 или 2, сводные результаты иммунофенотипирования у этих больных представлены в табл. 3. У каждого из них целесообразным оказалось рассмотрение СИФ двух дополнительных иммунофенотипических маркеров (CD20 и CD45). У всех больных данные маркеры экспрессировались на низком уровне, что было подтверждением диагноза ХХЛ [2, 3, 7, 12]. Таким образом, на основании проведенного исследования с применением базовых маркеров и с учетом интенсивности экспрессии дополнительных маркеров было сделано заключение о характерности иммунофенотипа для атипичного варианта ХЛЛ.

Кроме того, становится понятной значимость сбора информации о показателях экспрессии дополнительных иммунофенотипических маркеров, информативных при интерпретации результатов. Перспективными в этом отношении могут считаться следующие молекулы: IgM на мембране, CD45, CD43, CD81, CD20.

В упомянутом руководстве [10] указывается, что больные ХЛЛ редко набирают в сумме 3,2 или 1 балл, а большинство больных другими В-клеточными лимфомами в сумме имеют 0, 1 или 2 балла, и у меньшинства из них регистрируется в сумме 3 балла. Другими авторами показана возможность обнаружения CD23-позитивности при ЛКМЗ, хотя и очень редкая [10]. Учитывая данные обстоятельства, в этих сложных случаях, когда ИС составляет 2 или 3 балла, более информативными, вероятно, будут цитогенетическое исследование на t(11;14) и иммуногистохимическое на циклин D1.

Следует также иметь в виду, что больные атипичным вариантом ХЛЛ составляют выраженное меньшинство независимо от взятой когорты пациентов [10]. В нашем наблюдении в общей группе первичных больных ХЛЛ частота выявления «ХЛЛ, атипичного варианта» (лица с числом баллов 3 и 2) составила 10% (у 10 человек из 100).

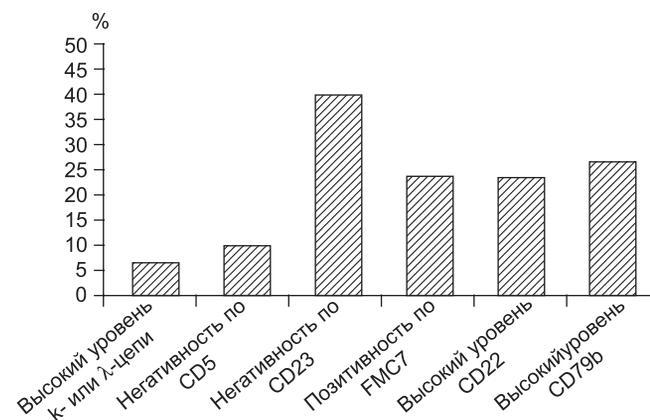
Провели анализ каждого из рассматриваемых маркеров с точки зрения его «участия» в понижении ИС у больных ХЛЛ (см. рисунок). Учитывалось количество больных ХЛЛ с 4,3 и 2 баллами, имеющих признак атипичности, связанный с тем или иным маркером или маркерами.

Наиболее редко выявлялась нетипичность по экспрессии мембранных монотипичных иммуноглобулинов (6,7%) и по экспрессии мембранного маркера CD5 (10,0%). Негативность по CD5 наблюдалась у 3 больных; следует добавить, что ни

в одном случае она не выявлялась изолированно, а всегда сочеталась с отклонениями от типичности других маркеров.

Особенно часто в этой группе больных обнаруживалась атипичность, связанная с экспрессией следующих маркеров: CD23, FMС7, CD22, CD79b. Половина пациентов имели высокий уровень экспрессии CD22 и/или CD79b.

Важное значение имеет установление возможного влияния исходных иммунофенотипических характеристик опухолевого клона у больных ХЛЛ на клинико-лабораторные показатели. Когорта первичных больных ХЛЛ была разделена на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них снижения ИС. В 1-ю группу вошли 59 пациентов с ИС, равным 5 баллам. Остальные 14 больных, набравших 4, 3 или 2 балла, составили 2-ю группу. Эти группы больных не различались по содержанию в крови лейкоцитов, лимфоцитов, В-лимфоцитов и эритроцитов, в то же время были установлены некоторые значимые различия. Так, во 2-й группе больных относительное содержание лимфоцитов в пунктате костного мозга было выше, а содержание тромбоцитов в крови ниже в сравнении с таковыми в 1-й группе – 61,0 (49; 69) против 70,5 (70; 71),  $p < 0,05$ ; 182 (151; 208) против 137 (130; 158),  $p < 0,05$ . При изучении концентрации гемоглобина сравнительный анализ проводился отдельно для лиц мужского и женского пола; у больных-мужчин из 2-й группы уровень гемоглобина оказался более низким в сравнении с таковым в 1-й группе [140 (136; 157) против 122 (103; 134),  $p < 0,05$ ], для больных-женщин различие не установлено. Эти различия косвенно свидетельствуют о большей выраженности опухолевого субстрата у больных ХЛЛ с понижением ИС. Полученные результаты соответствуют опублико-



Частота (в %) выявления признаков атипичности опухолевых лимфоцитов у больных ХЛЛ с понижением ИС.

ванным данным, основанным на двухпараметрической оценке, о тенденции к неблагоприятному течению ХЛЛ при высокой экспрессии моноцитных иммуноглобулинов в сочетании со сниженной экспрессией CD19, CD5 или CD23 на опухолевых клетках [2]. Практический интерес могут иметь сведения о различиях других клинико-лабораторных показателей и факторов прогрессирования в данных группах больных ХЛЛ.

**Заключение.** Следует признать практически важным на этапе интерпретации полученных результатов иммунофенотипирования В-клеточного ЛПЗ учитывать ИС по 5-балльной системе на основании показателей экспрессии 7 маркеров, рекомендованных Руководством по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза.

При обнаружении суммарного числа баллов 3 или 2 вполне логично в заключении указывать на соответствие иммунофенотипа «ХЛЛ, атипичному варианту» и рекомендовать дополнить алгоритм обследования больного проведением цитогенетического и иммуногистохимического исследования. В наблюдавшейся нами когорте больных хроническим лимфолейкозом у 10% зарегистрирован атипичный вариант. У них наиболее редко выявлялись следующие признаки атипичии: высокая экспрессия моноклональных иммуноглобулинов и отсутствие CD5, а наиболее часто – отсутствие CD23, позитивность по FMC7, высокая экспрессия CD22 и высокая экспрессия CD79b.

Обнаружены косвенные свидетельства большей выраженности опухолевого субстрата (выше процент лимфоцитов в костном мозге, ниже число тромбоцитов и ниже концентрация гемоглобина у мужчин) в группе больных с понижением ИС по сравнению с пациентами без такового.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Вершинина М. Г.* Оптимизация дифференциальной диагностики опухолей из зрелых В- и Т-клеток методом проточной цитометрии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011.
2. *Исаева Н. В., Загоскина Т. П., Сенькина Е. А., Федоровская Н. С.* // Вестн. гематол. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 43–45.
3. *Куртова А. В., Русанова Е. Б., Зуева Е. Е.* // Клини. онкогематол. – 2008. – Т. 1, № 4. – С. 312–314.
4. *Луговская С. А., Почтарь М. Е., Тулицын Н. Н.* Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. – М.: Триада, 2005.
5. *Наумова Е. В.* Морфологические и иммунофенотипические характеристики лимфоцитов при лимфопролиферативных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
6. *Никитин В. Ю., Цыган В. Н.* // Terra Medica Nova. – 2004. – № 3.
7. *Селиванова Е. И., Виноградова Ю. Е., Замулаева И. А., Саенко А. С.* // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, № 3. – С. 25–28.
8. *Хайдуков С. В., Зурочка А. В., Черешнев В. А.* Цитометрический анализ в клинической иммунологии. – Екатеринбург: УрО РАН, 2011.
9. *Шибинская А. В.* Иммунологическая характеристика морфологических вариантов В-клеточного хронического лимфолейкоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.
10. *Gong J. Z., Lago A. S., Peters D. et al.* // Am. J. Clin. Pathol. – 2001. – Vol. 116. – P. 893–897.
11. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 125. – P. 294–317.
12. *Monaghan S. A., Peterson L. C., James C. et al.* / Cytometry PB (Clinical Cytometry). – 2003. – Vol. 56B. – P. 30–42.

Поступила 19.01.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.155.392.2.036.12-07:577.21.08

Т. Н. Жевак, Н. П. Чеснокова, Т. В. Шелехова

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УВЕЛИЧЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздравсоцразвития России

*Результаты собственных исследований авторов по изучению цитокинового профиля крови больных хроническим В-клеточным лимфолейкозом позволили установить, что закономерной особенностью изменения цитокинового статуса на разных стадиях заболевания является повышение уровней интерлейкина 4 (IL-4) и фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в сыворотке крови, что может быть одним из ведущих патогенетических факторов нарушений межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани и развития системных метаболических и функциональных расстройств. Обнаружен параллелизм между прогрессирующим увеличением уровня IL-4, TNF $\alpha$ , характером качественных и количественных изменений клеточного состава периферической крови, тяжестью клинических проявлений заболевания. Показатели содержания в крови IL-4 и TNF $\alpha$  являются объективными диагностическими и прогностическими критериями развития патологии и соответственно могут дополнить существующие классификационные признаки стадийности течения хронического лимфолейкоза.*

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, лимфоциты, цитокины, пролиферация, апоптоз

*T.N. Jevak, N.P. Tchesnokova, T.V. Shelekhova*

### THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF INCREASE OF CONCENTRATION OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD UNDER CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA

*The article presents the results of study of cytokine profile of blood of patients with B-cell lymphatic leukemia. It is established that at different stages of disease the regular characteristic of changes in cytokine status is the increase of concentration of interleukin 4 (IL-4) and tumor necrosis factor. This fact can be considered as one of leading pathogenic factors leading to disturbances of intercellular interaction in lymphoid tissue and to development of systemic metabolic and functional disorders. The parallelism between progressing increase of concentration of interleukin 4 and  $\alpha$ -tumor necrosis factor, character of qualitative and quantitative alterations of cell structure of peripheral blood, severity of clinical manifestations of disease are established. The indicators of concentration of interleukin 4 and  $\alpha$ -tumor necrosis factor in blood are the objective diagnostic and prognostic criteria of pathology development. They can complement the classification attributes of staging of the course of chronic lymphatic leukemia.*

**Key words:** chronic lymphatic leukemia, lymphocytes, cytokines, proliferation, apoptosis