

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРЕПАНОБИОПТАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ: ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ СОПОСТАВЛЕНИИ С КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ

Татьяна Юрьевна ДОЛГИХ, Елена Владимировна ВИНОГРАДОВА,
Валентина Ильинична КАПУСТИНА, Светлана Робертовна СЕНЧУКОВА

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Цель исследования – изучить взаимосвязь качественных и количественных характеристик миелофиброза и клинических проявлений хронического миелолейкоза и хронического лимфолейкоза. **Материал и методы.** Проведено комплексное патоморфологическое исследование трепанобиоптатов подвздошной кости и комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 154 больных хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом. **Результаты.** У пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза в дебюте заболевания и при потере ответа на химиотерапию наибольшая площадь селезенки выявлена при выраженном миелофиброзе, наименьшая – при его отсутствии. У пациентов в дебюте или рецидиве хронического лимфолейкоза спленомегалия, гепатомегалия и генерализованная лимфаденопатия наиболее часто встречаются у пациентов с миелофиброзом по сравнению с пациентами без миелофиброза. Выраженный миелофиброз во всех случаях был ассоциирован с гепатоспленомегалией. При сопоставлении морфометрических и клинических данных установлено, что в хронической фазе хронического миелолейкоза в дебюте заболевания относительная площадь очагов начального миелофиброза более 60 %, относительная площадь очагов выраженного миелофиброза более 40 % и гранулоцитарно-мегакариоцитарный подтип опухолевого поражения костного мозга ассоциированы с развитием рецидива или прогрессии после 1-й или 2-й линии химиотерапии. В дебюте хронического лимфолейкоза относительная площадь очагов начального миелофиброза более 20 %, относительная площадь очагов выраженного миелофиброза более 11 % и диффузный тип опухолевого поражения костного мозга ассоциированы с развитием рецидива или прогрессии после 1-й или 2-й линии химиотерапии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз, миелофиброз, клиническая и прогностическая значимость.

Комплексное патоморфологическое исследование костного мозга при гемобластозах имеет большое значение для определения типа опухолевого поражения, оценки микроокружения, а в сопоставлении с клиническими данными позволяет уточнить прогноз течения заболеваний и оценить эффективность использованных схем химиотерапии [3, 7]. Стромальное микроокружение костного мозга является сложной и динамичной системой, регулирующей гемопоэз как в физиологических условиях, так и при развитии патологических процессов. Стромальное микро-

окружение образуют клетки разных типов (ретикулярные клетки, остеобласты/остеопрогениторные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, моноциты, макрофаги, адвентициальные клетки сосудов, адипоциты) [14] и волокнистые структуры (ретикулярные волокна), которые формируют трехмерную ячеистую сеть (стромальные ниши). Располагающиеся в этих нишах гемопоэтические стволовые клетки под действием секретируемых стромальными клетками цитокинов и хемокинов постоянно пролиферируют и проходят последовательные этапы дифференцировки и созревания.

Долгих Т.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов неопластических процессов, e-mail: pathol@inbox.ru

Виноградова Е.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии и патоморфологии, e-mail: pathol@inbox.ru

Капустина В.И. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов патологических процессов, e-mail: pathol@inbox.ru

Сенчукова С.Р. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов неопластических процессов, e-mail: pathol@inbox.ru

Изменяющиеся взаимоотношения между гемопоэтическими клетками и клетками стромально-го микроокружения могут обуславливать в ряде случаев развитие миелодиспластических синдромов и гемобластозов.

Одним из значимых компонентов стромального микроокружения в костном мозге являются соединительнотканые волокна (в основном ретикулярные, состоящие из коллагена III типа), гиперпродукция которых при некоторых патологических состояниях приводит к развитию миелофиброза (МФ) [9, 16]. Так, увеличенное количество ретикулярных волокон, выявляемых методом серебрения, выявлено у 40 % больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [13] и у 10–20 % больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при постановке диагноза [12]. Установлено также, что при ХМЛ повышение количества ретикулярных волокон в костном мозге коррелирует с возрастанием числа мегакариоцитов, анемией и размеров селезенки [13].

Клинико-лабораторная и прогностическая значимость МФ при гемобластазах изучена недостаточно. Одни авторы полагают, что развитие МФ может снижать риск развития бластного криза и ассоциировано с большей продолжительностью жизни [7], другие отмечают, что после трансплантации костного мозга восстановление гемопоэза замедлено у пациентов с более выраженным МФ [17]. Развитие МФ ассоциировано с более тяжелым течением ХЛЛ и меньшей общей 5-летней выживаемостью [15]. Эти факты свидетельствуют о необходимости изучения распространенности и выраженности МФ для уточнения патогенеза гемобластозов и разработки новых критериев прогноза течения заболеваний. При этом информация в литературе зачастую противоречива, данные о взаимосвязях количественных характеристик МФ и клиническими проявлениями ХМЛ и ХЛЛ немногочисленны и, по существу, не систематизированы. В свою очередь, эта информация может дать существенный вклад в понимание патогенеза гемобластозов и открыть новые перспективы лечения.

Цель исследования – изучить взаимосвязь качественных и количественных характеристик миелофиброза и клинических проявлений хронического миелолейкоза и хронического лимфолейкоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 154 пациента с гемобластазами, находившиеся на лечении в Государственной Новосибирской областной клинической больнице с 2006 по 2012 год в динамике химиотерапии.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.), на проведение исследования получено разрешение локального комитета Института молекулярной патологии и патоморфологии.

В хронической фазе ХМЛ до начала лечения обследованы 46 пациентов (32 мужчины, 14 женщин, средний возраст $55,8 \pm 1,9$ года). Диагноз ХМЛ устанавливали на основании утвержденных критериев [2]. Потеря ответа отмечена у 40 человек (17 мужчин, 23 женщины, средний возраст $55,2 \pm 1,3$ года). У 80 % пациентов с ХМЛ (32 человека) потеря ответа наступила после одной линии химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон α -2 β), у 20 % пациентов (8 человек) – после двух линий (гидроксикарбамид + интерферон α -2 β , иматиниба мезилат). Из 108 пациентов с ХЛЛ в дебюте обследованы 80 человек (55 мужчин, 25 женщин, средний возраст $59,2 \pm 1,2$ года), в рецидиве – 28 (19 мужчин и 11 женщин, средний возраст $60,4 \pm 2,5$ года). Диагноз ХЛЛ определяли в соответствии с руководством [10]. Стадию ХЛЛ устанавливали по Binet [4]. Рецидив ХЛЛ отмечен у 74 % больных (20 человек) после одной линии химиотерапии (по схеме «циклофосфамид + преднизолон» или по схеме «циклофосфамид + флударабин + преднизолон»), у 26 % пациентов (8 человек) после двух линий (по схеме «циклофосфамид + флударабин + преднизолон» и по схеме «ритуксимаб + циклофосфамид + флударабин + преднизолон»). Группу сравнения составили 50 человек без гематологических заболеваний и анемического синдрома (30 мужчин, 20 женщин, средний возраст $44,73 \pm 2,48$ года). У всех пациентов исследованы показатели периферического звена эритрона, у 10 из них для исключения диагноза гемобластаза проведено цитологическое исследование костно-мозгового компартмента эритрона и патоморфологическое изучение трепанобиоптатов подвздошной кости.

У всех пациентов с целью диагностики заболеваний и оценки эффективности лечения выполняли трепанобиопсию подвздошной кости, проводили ультразвуковое исследование печени и селезенки. Для комплексного морфологического анализа трепанобиоптаты подвздошной кости обрабатывали с помощью стандартных методов, получали парафиновые срезы (толщиной 4 мкм), которые импрегнировали серебром по методу Гомори, окрашивали по ван Гизону. Абсолютную площадь фиброзной ткани оценивали при увеличении в 200 раз. Затем, как описано ранее [1], рассчитывали относительную площадь фиброзной ткани ($S_{\text{МФ}}$), которая характеризовала

распространенность МФ. При качественной характеристике МФ руководствовались следующими характеристиками: начальный МФ (МФ 1-й степени – МФ₀₋₁) – преимущественное присутствие ретикулярных волокон, выраженный МФ (МФ 2-й и 3-й степеней – МФ₂₋₃) – преобладание пучков и «полей» коллагеновых волокон [15, 17]. При проведении количественных и сравнительных клинко-морфологических исследований все пациенты были разделены на две основные группы: без миелофиброза и с начальным миелофиброзом – МФ0–1, с миелофиброзом 2-й и 3-й степеней – МФ2–3. Такое разделение было произведено по принципу обратимости фибротических изменений. Как известно, начальный фиброз обратим при благоприятных обстоятельствах, в то время как выраженный миелофиброз (т.е. II и III степеней) является необратимым процессом даже при устранении этиологического фактора.

При проведении статистической обработки данных вычисляли среднее арифметическое значение (M) и ошибку среднего (m), результаты представляли в виде $M \pm m$. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни при уровне значимости $p < 0,05$ и отноше-

нии шансов $OR > 1,0$. Связь между переменными определяли с помощью коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Очаги МФ в трепанобиоптатах подвздошной кости, образованные ретикулярными волокнами, располагались периваскулярно, перитрабекулярно и непосредственно в костно-мозговых полостях (рисунок, *а*). Архитектоника костного мозга существенно не изменялась, но в результате развития МФ отмечалось вытеснение из костно-мозговых полостей кроветворной ткани (рисунок, *б*).

Данные сравнительного клинко-лабораторного обследования и патоморфологического анализа свидетельствуют о том, что симптомы хронической фазы ХМЛ в дебюте заболевания и при потере ответа на химиотерапию чаще регистрировались у пациентов с МФ по сравнению с пациентами без МФ. Больные, у которых был выявлен МФ, чаще жаловались на снижение работоспособности (в 2,8 раза; $p < 0,05$), слабость (в 5 раз; $p < 0,05$), тяжесть в левом подреберье (в 1,2 раза; $p < 0,01$), у них чаще (в 8 раз; $p < 0,001$) выявлялась

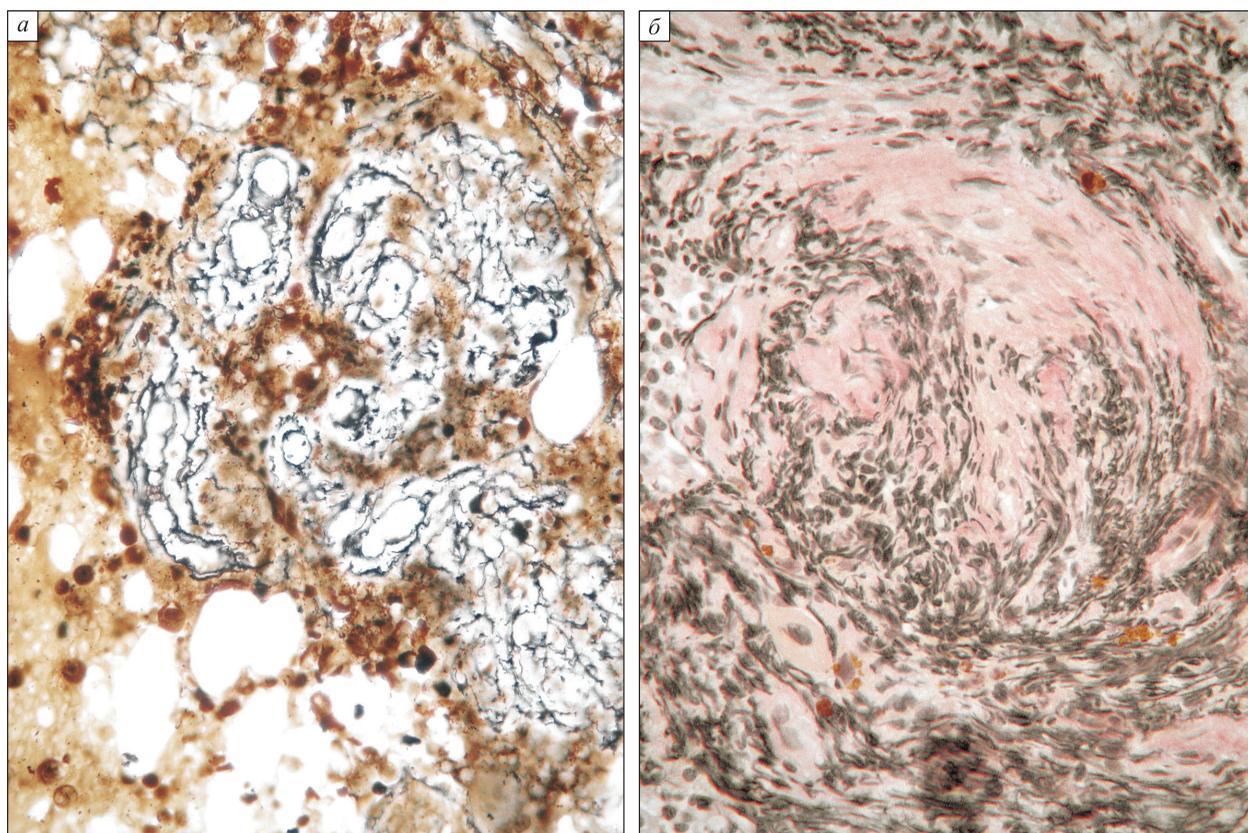


Рис. Трепанобиоптаты подвздошной кости при ХЛЛ. *а* – МФ II степени, периваскулярная локализация ретикулярных волокон. Импрегнация по Гомори, ув. $\times 400$; *б* – миелофиброз III степени, вытеснение кроветворной ткани из костно-мозговых полостей. Окраска по ван Гизону, ув. $\times 200$

спленомегалия. Наибольшая площадь селезенки ($96,7 \pm 13,9 \text{ см}^2$), по данным УЗИ, отмечена при выраженном МФ, наименьшая ($65,9 \pm 14,5 \text{ см}^2$) – при его отсутствии; в группе сравнения данный показатель ($32,1 \pm 10,2 \text{ см}^2$) был меньше соответственно в 3 и 2 раза ($p < 0,05$). Между относительной площадью очагов МФ и площадью селезенки выявлена прямая положительная корреляционная связь: для начального МФ $r = 0,549$ ($p = 0,006$), для выраженного МФ $r = 0,614$ ($p = 0,003$).

По данным однофакторного анализа, в хронической фазе ХМЛ в дебюте заболевания и при потере ответа на химиотерапию $S_{\text{МФ0-1}}$ более 60 %, $S_{\text{МФ2-3}}$ более 40 % и гранулоцитарно-мегакариоцитарный подтип опухолевого поражения костного мозга ассоциированы с развитием рецидива или прогрессией заболевания после 1-й или 2-й линии химиотерапии (соответственно $p = 0,006$, OR 87,14, 95%-й доверительный интервал CI 11,17–385,01, $p = 0,013$; OR 74,10, 95 % CI 9,17–203,43, $p = 0,025$; OR 63,18, 95 % CI 7,3–107,09).

Анализ клинических данных показал, что при ХЛЛ гепатомегалия, спленомегалия и генерализованная лимфаденопатия чаще встречаются у пациентов с МФ, чем у больных без МФ (табл. 1). Во всех случаях гепатоспленомегалия была ассоциирована с выраженным МФ ($p = 0,012$, OR 79,15, 95 % CI 5,06–348,12). У пациентов этой группы наибольшая площадь

селезенки ($64,5 \pm 12,7 \text{ см}^2$) и наибольшие размеры печени ($17,9 \pm 4,4/8,6 \pm 3,0 \text{ см}$) выявлены при выраженном МФ, наименьшие показатели – при его отсутствии (соответственно $44,8 \pm 10,9 \text{ см}^2$ и $11,2 \pm 3,0/5,9 \pm 1,1 \text{ см}$, $p < 0,05$). Обнаружено увеличение переднезадних размеров правой и левой долей печени при начальном и выраженном МФ (соответственно $13,5 \pm 3,7/7,9 \pm 1,4$ и $17,9 \pm 4,4/8,6 \pm 3,0 \text{ см}$) по сравнению с размерами печени у пациентов без МФ ($11,2 \pm 3,0/5,9 \pm 1,1 \text{ см}$, $p < 0,05$), которые достоверно не отличались от таковых в группе сравнения ($11,5 \pm 1,8/6,4 \pm 1,2 \text{ см}$).

Установлена прямая положительная корреляционная связь между относительной площадью очагов начального МФ и площадью селезенки, а также между переднезадним размером правой доли печени и переднезадним размером левой доли печени (соответственно $r = 0,436$, $p = 0,007$; $r = 0,622$, $p = 0,039$ и $r = 0,504$, $p = 0,015$). Аналогичные корреляционные взаимосвязи наблюдались и у пациентов с выраженным МФ (соответственно $r = 0,518$, $p = 0,002$; $r = 0,705$, $p = 0,002$ и $r = 0,544$, $p = 0,047$).

Относительная площадь очагов МФ у пациентов как с начальным, так и с выраженным МФ была наибольшей при стадии С ХЛЛ, при этом $S_{\text{МФ0-1}}$ превышала $S_{\text{МФ2-3}}$ в 15,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). Следует отметить, что относительная площадь очагов начального МФ была больше та-

Таблица 1

Частота встречаемости спленомегалии, гепатомегалии и генерализованной лимфаденопатии в активной фазе ХЛЛ в зависимости от наличия миелофиброза, n (%)

Показатель		Пациенты без МФ (n = 79)	Пациенты с МФ (n = 29)	OR (95 % CI)	p
Спленомегалия	Есть	21 (27 %)	19 (66 %)	32,18 (9,08–125,39)	0,005
	Нет	58 (73 %)	10 (34 %)		
Гепатомегалия	Есть	25 (32 %)	21 (72 %)	14,54 (8,35–106,54)	0,042
	Нет	54 (68 %)	8 (28 %)		
Генерализованная лимфаденопатия	Есть	18 (23 %)	22 (76 %)	12,7 (2,43–95,4)	< 0,001
	Нет	61 (77 %)	7 (24 %)		

Таблица 2

Относительная площадь очагов МФ (%) у пациентов с начальным и выраженным миелофиброзом при различных стадиях в активной фазе ХЛЛ, M ± m

Стадия ХЛЛ	Начальный МФ	Выраженный МФ
Стадия А, n = 15	5,3 ± 6,4	2,2 ± 3,4*
Стадия В, n = 64	14,6 ± 26,7	10,3 ± 17,8*
Стадия С, n = 29	18,9 ± 23,5	12,7 ± 15,8*
p	$p_{\text{А,В}} = 0,041$; $p_{\text{А,С}} = 0,007$; $p_{\text{В,С}} < 0,001$	$p_{\text{А,В}} = 0,013$; $p_{\text{А,С}} = 0,007$; $p_{\text{В,С}} = 0,034$

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя пациентов с начальным МФ статистически значимо при $p < 0,05$.

ковой для выраженного МФ также при стадиях А и В (соответственно в 2,4 и 1,4 раза, $p < 0,05$). По данным однофакторного анализа, $S_{\text{МФ0-1}}$ более 20 %, $S_{\text{МФ2-3}}$ более 11 % и диффузный тип опухолевого поражения костного мозга в дебюте ХЛЛ ассоциированы с развитием рецидива или прогрессией после 1-й или 2-й линий химиотерапии ($p = 0,005$, OR 95,12, 95 % CI 10,01–399,02; $p = 0,008$, OR 29,75, 95 % CI 5,15–118,09; $p = 0,046$, OR 75,12, 95 % CI 6,54–310,06 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные нами факты наличия взаимосвязи между МФ и клиническими проявлениями гемобластоза, в частности, развитием спленомегалии и гепатомегалии, были выявлены также и другими авторами как при ХМЛ [11, 18], так и при ХЛЛ [15, 19]. Можно полагать, что увеличение тяжести заболевания, развитие анемии и тромбоцитопении, стимулирование экстрамедуллярного гемопоэза сопровождаются усилением фибрирования костного мозга. В этом аспекте выраженность МФ отражает один из этапов развития гемобластоза, на котором оно было выявлено [8, 15].

Прогностическое значение МФ при ХМЛ и ХЛЛ исследовано в ряде работ [5, 6, 15]. В частности, установлено, что более выраженный МФ ассоциирован с большим уровнем сывороточного $\beta 2$ -микроглобулина, чаще встречается у пациентов с тромбоцитопенией. Показано, что содержание гемоглобина у пациентов с МФ₂₋₃ достоверно ниже, чем у больных с МФ₀₋₁ (соответственно 117 и 127 г/л) [15].

Немногочисленность и противоречивость данных литературы не позволяли использовать МФ в качестве прогностического критерия при гемобластозах. Следует отметить, что для проведения сопоставлений клинико-лабораторных и морфологических данных необходимо представление результатов в виде количественных показателей. С этой целью нами ранее был разработан способ автоматизированной морфометрической оценки МФ в трепанобиоптатах, который позволил количественно охарактеризовать выраженность и распространенность МФ. После проведения корреляционного анализа были выделены некоторые прогностические критерии течения гемобластозов. В частности, установлена прямая корреляционная связь между продолжительностью онкогематологических заболеваний и распространенностью начального и выраженного МФ [1].

Выявленные в данной работе корреляции между выраженностью МФ и гепатоспленомега-

лий при ХМЛ и ХЛЛ свидетельствуют о том, что степень и характер опухолевого поражения костного мозга влияют не только на изменения паренхиматозно-стромальных отношений, параметры гемопоэза, но и на структурно-функциональную реорганизацию селезенки и печени, которые компенсаторно вовлекаются в процессы экстрамедуллярного гемопоэза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным комплексного клинико-инструментального и патоморфологического анализа, у пациентов в хронической фазе ХМЛ в дебюте заболевания и при потере ответа на химиотерапию отмечается прямая положительная корреляционная связь между распространенностью и выраженностью МФ и спленомегалией. Относительная площадь очагов начального МФ более 60 %, относительная площадь очагов выраженного МФ более 40 % в сочетании с гранулоцитарно-мегакариоцитарным подтипом опухолевого поражения костного мозга в хронической фазе ХМЛ в дебюте заболевания ассоциированы с развитием рецидива или прогрессии после 1-й или 2-й линии химиотерапии. Гепатомегалия, спленомегалия и генерализованная лимфаденопатия в дебюте или рецидиве ХЛЛ наиболее часто встречаются у пациентов с МФ, чем у пациентов без МФ. Выраженный МФ всегда ассоциирован с гепатоспленомегалией. По данным УЗИ, наибольшие площади селезенки и печени выявляются при выраженном МФ, наименьшие – при его отсутствии. По нашим данным, относительная площадь очагов начального МФ более 20 %, относительная площадь очагов выраженного МФ более 11 % в сочетании с диффузным типом опухолевого поражения костного мозга в дебюте ХЛЛ ассоциированы с развитием рецидива или прогрессии заболевания после 1-й или 2-й линии химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Домникова Н.П., Долгих Т.Ю. Распространенность миелофиброза при хроническом миелолейкозе, множественной миеломе и хроническом лимфолейкозе в различные фазы заболеваний // Сиб. науч. мед. журн. 2016. (5). 53–57.
2. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. 1056 с.
3. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю. Особенности нишеобразующих структур и стромы костного мозга больных хроническим лимфоцитарным лейкозом // Medline.Ru. 2013. 14. (2). 347–361.

4. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Pigué H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // *Cancer*. 1981. 48. (1). 198–206.
5. Buesche G., Georgii A., Duensing A., Schmeil A., Schlue J., Kreipe H. Evaluating the volume ratio of bone marrow affected by fibrosis: a parameter crucial for the prognostic significance of marrow fibrosis in chronic myeloid leukemia // *Hum. Pathol.* 2003. 34. (4). 391–401.
6. Buesche G., Hehlmann R., Hecker H., Heimpe H., Heinze B., Schmeil A., Pfirrmann M., Gomez G., Tobler A., Herrmann H., Kappler M., Hasford J., Buhr T., Kreipe H.H., Georgii A. Marrow fibrosis, indicator of therapy failure in chronic myeloid leukemia – prospective long-term results from a randomized-controlled trial // *Leukemia*. 2003. 17. 2444–2453.
7. Burkhardt R., Bartl R., Jager K., Frisch B., Kettner G., Mahl G., Sund M. Working classification of chronic myeloproliferative disorders based on histological, haematological and clinical findings // *J. Clin. Pathol.* 1986. 39. 237–252.
8. Clough V., Geary G.C., Hashmi K. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia // *Br. J. Haematol.* 1979. 42. 515–526.
9. Crawford S.E., Stellmach V., Murphy-Ullrich J.E., Ribeiro S.M.F., Lawler J., Hynes R.O., Boivin J.P., Bouck N. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 *in vivo* // *Cell*. 1998. 93. 1159.
10. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // *Blood*. 2008. 111. (12). 5446–5456.
11. Kantarjian H.M., Bueso-Ramos C.E., Talpaz M., O'Brien S., Giles F., Faderl S., Wierda W., Beth Rios M., Shan J., Cortes J. Significance of myelofibrosis in early chronic-phase, chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy // *Cancer*. 2005. 104. (4). 777–780.
12. Kimura A., Hyodo H., Nakata Y., Kuramoto A. Chronic lymphocytic leukemia associated with bone marrow fibrosis: Possible role of interleukin 1 α in the pathogenesis // *Am. J. Hematol.* 1993. 43. 47–50.
13. Lazzarino M., Morra E., Castello A., Inverardi D., Coci A., Pagnucco G., Magrini U., Zei G., Bernasconi C. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia: clinicopathological correlation and prognostic significance // *Br. J. Haematol.* 1986. 64. 227–240.
14. Rankin E.B., Narla A., Park J.K., Lin S., Sakamoto K.M. Biology of the bone marrow microenvironment and myelodysplastic syndromes // *Mol. Genet. Metab.* 2015. Vol. 116 (1-2). P. 24–28.
15. 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. Significance of bone marrow reticulin fibrosis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: a study of 176 patients with prognostic implications // *Cancer*. 2013. 119. (10). 1853–1859.
16. Thiele J., Kvasnicka H.M. Myelofibrosis – What's in a Name? // *Pathobiology*. 2007. 74. (2). 89–96.
17. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // *Haematologica*. 2005. 90. 1128–1132.
18. Thiele J., Kvasnicka H.M., Titius B.R., Parpert U., Nebel R., Zankovich R., Dienemann D., Stein H., Diehl V., Fischer R. Histological features of prognostic significance in CML: An immunohistochemical and morphometric study (multivariate regression analysis) on trephine biopsies of the bone marrow // *Ann. Hematol.* 1993. 66. 291–302.
19. Weistner A., Rosenwald A., Barry T.S. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile // *Blood*. 2003. 101. 4944–4951.

PATHOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF TREPANOBIOPTATES IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AND CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC VALUE OF MYELOFIBROSIS WHEN COMPARED WITH CLINICAL DATA

**Tatyana Yuryevna DOLGIKH, Elena Vladimirovna VINOGRADOVA,
Valentina Il'yinichna KAPUSTINA, Svetlana Robertovna SENCHUKOVA**

*Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental
and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The aim of the study was to study the relationship between the qualitative and quantitative characteristics of myelofibrosis and the clinical manifestations of chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia. **Material and methods.** A complex pathomorphological study of ilium bone trepanobiopates and a complex clinical-laboratory and instrumental examination of 154 patients with chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia were performed. **Results.** In patients in the chronic phase of chronic myeloid leukemia in the onset of the disease and with a loss of response to chemotherapy, the largest area of the spleen was detected with pronounced myelofibrosis, the smallest – in the absence of myelofibrosis. In patients in the onset or relapse of chronic lymphocytic leukemia, splenomegaly, hepatomegaly and generalized lymphadenopathy are most common in patients with myelofibrosis compared to patients without myelofibrosis. The expressed myelofibrosis in all cases was associated with hepatosplenomegaly. Comparing the morphometric and clinical data, it is established that in the chronic phase of chronic myeloid leukemia in the onset of the disease, the relative area of foci of initial myelofibrosis more than 60 %, the relative area of foci of pronounced myelofibrosis more than 40 %, and the granulocyte-megakaryocytic subtype of bone marrow tumor are associated with the development of relapse or progression of disease after 1st or 2nd line of chemotherapy. In the onset of chronic lymphocytic leukemia, the relative area of foci of initial myelofibrosis more than 20 %, the relative area of foci of pronounced myelofibrosis more than 11 %, and the diffuse type of bone marrow tumor lesion are associated with the development of relapse or progression of disease after 1st or 2nd line of chemotherapy.

Key words: chronic myeloid leukemia, chronic lymphocytic leukemia, myelofibrosis, clinical and prognostic value.

Dolgikh T.Yu. – candidate of medical sciences, senior researcher of laboratory of molecular cell mechanisms of neoplastic processes, e-mail: pathol@inbox.ru

Vinogradova E.V. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of general pathology and pathomorphology, e-mail: pathol@inbox.ru

Kapustina V.I. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory of molecular mechanisms of pathological processes, e-mail: pathol@inbox.ru

Senchukova S.R. – doctor of medical sciences, leading researcher of laboratory of molecular cell mechanisms of neoplastic processes, e-mail: pathol@inbox.ru