

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

© Д.В. КРАВЧЕНКО<sup>1</sup>, В.Н. МАРТИНКОВ<sup>1</sup>, Ж.Н. ПУГАЧЕВА<sup>1</sup>, Ю.И. ЯРЕЦ<sup>1</sup>,  
А.Е. СИЛИН<sup>1</sup>, А.И. СВЕРНОВСКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить комплекс наиболее значимых прогностических факторов при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) для оценки вероятности прогрессии заболевания.

**Материал и методы.** В исследование были включены 127 пациентов с ХЛЛ, у которых на момент установки диагноза были оценены клинико-лабораторные показатели (размеры лимфоузлов, печени и селезенки, общий и биохимический анализы крови,  $\beta$ 2-микροглобулин, тимидинкиназа, тканевой полипептидный антиген (ТРА), иммунофенотипические маркеры). В результате динамического наблюдения пациенты были разделены на 2 группы: 71 пациент, наблюдавшийся амбулаторно и не имевший признаков прогрессии ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения (1-я группа), а также 56 пациентов с клиническими признаками прогрессии заболевания, проявившимися за 3 года наблюдения (2-я группа).

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни) между группами по размерам лимфатических узлов, печени и селезенки, по стадиям Binet, количеству лейкоцитов, абсолютным значениям лимфоцитов, количеству эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов, а также по уровням в крови  $\beta$ 2-микροглобулина, тимидинкиназы, ТРА и иммунофенотипических маркеров CD24, ZAP-70 и CD38, что свидетельствует о взаимосвязи уровней данных показателей на момент установки диагноза с последующей быстрой прогрессией ХЛЛ. По результатам применения логистической регрессии и регрессионного анализа Кокса были отобраны 10 показателей, продемонстрировавших наиболее сильную взаимосвязь с прогрессией и 3-летней беспрогрессивной выживаемостью (БПВ). При использовании пошагового отбора переменных было построено качественное уравнение регрессии Кокса с включением 5 основных показателей:  $\beta$ 2-микροглобулин, тимидинкиназа, ТРА, ZAP-70 и CD38, что свидетельствует о возможности использования данного сочетания маркеров для прогнозирования прогрессии ХЛЛ.

**Заключение.** Установлено прогностическое значение комплекса лабораторных показателей ( $\beta$ 2-микροглобулин, тимидинкиназа, ТРА, ZAP-70 и CD38) для оценки вероятности прогрессии ХЛЛ в момент установки диагноза, что может быть использовано в определении тактики ведения и выборе схемы лечения данных пациентов.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, факторы, прогноз, прогрессия.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Кравченко ДВ, Мартинков ВН, Пугачева ЖН, Ярец ЮИ, Силин АЕ, Свирновский АИ. Прогностические факторы прогрессии хронического лимфоцитарного лейкоза. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;64(2):28-34

## PROGNOSTIC FACTORS FOR THE PROGRESSION OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

© DMITRY V. KRAVCHENKO<sup>1</sup>, VICTOR N. MARTINKOV<sup>1</sup>, JANNA N. PUGACHEVA<sup>1</sup>,  
YULIYA I. YARETS<sup>1</sup>, ARCADY E. SILIN<sup>1</sup>, ARCADY I. SVIRNOVSKY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Research Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to determine a complex of the most significant prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia (CLL) for the purpose of evaluation of the probability of the disease progression.

**Material and methods.** The study included 127 CLL patients whose clinical and laboratory parameters (sizes of the lymph nodes, liver and spleen, general and biochemical blood tests,  $\beta$ 2-microglobulin, thymidine kinase, tissue polypeptide antigen (TPA), immunophenotypic markers) had been evaluated at the setting of the diagnosis. As a result of a dynamic follow-up, the patients were divided into 2 groups: 71 patients who had been observed in the out-patient setting and had had no signs of CLL progression within 3 years of the follow-up (group 1), and 56 patients with clinical signs of the disease progression that had manifested themselves after 3 years of the follow-up (group 2).

**Results.** The study has revealed statistically considerable differences (Mann-Whitney test) between the groups in the size of the lymph nodes, liver and spleen, in the Binet stages, leukocyte count, absolute values of lymphocytes, the counts of red blood cells, hemoglobin and platelets, as well as the levels of  $\beta$ 2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, and immunophenotypic markers of CD24, ZAP-70, and CD38 in the blood, which indicates the interconnection of the levels of these parameters at the setting of the diagnosis with subsequent rapid CLL progression. According to the results of the use of logistic regression and Cox regression analysis, 10 parameters showing the strongest interconnection between the progression and 3-year progression free survival (PFS) have been selected. The use of the step-by-step selection of variables has made it possible to formulate a qualitative Cox regression equation including 5 main param-

ters:  $\beta$ 2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, ZAP-70, and CD38, which is indicative of the possibility to use this combination of the markers to predict CLL progression.

**Conclusion:** The prognostic value of the complex of the laboratory parameters ( $\beta$ 2-microglobulin, thymidine kinase, TPA, ZAP-70, and CD38) has been determined to assess the probability of CLL progression at the setting of the diagnosis, which can be used for the determination of the management tactics and selection of the treatment scheme for these patients.

**Key words:** *chronic lymphocytic leukemia, factors, prognosis, progression.*

**FOR CITATION:**

Kravchenko DV, Martinkov VN, Pugacheva ZN, Yarets YuI, Silin AE, Svirnovsky AI. Prognostic factors for the progression of chronic lymphocytic leukemia. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2020; 64(2):28-34. (In Russ.)

**Введение**

Удельный вес хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) среди лейкозов взрослых по-прежнему остается самым высоким, достигая 30 % в странах Европы (4,1 случая на 100000 населения в год) и Северной Америки (4,5 на 100000), а среди лиц старше 65 лет – до 40 %. В Беларуси его распространенность составляет в среднем 4,8 на 100000 населения [1, 2, 3].

В последние годы выявлены новые прогностические маркеры, отражающие биологические свойства опухолевых клеток и позволяющие более точно предсказывать течение ХЛЛ и ответ на терапию. Среди них цитогенетические, молекулярно-генетические нарушения, мутационный статус IgVH-генов, а также некоторые иммунофенотипические маркеры, иммунохимические показатели и другие [4, 5]. Несмотря на большое количество прогностических факторов, коррелирующих с течением заболевания и ответом на терапию, в настоящее время не разработано единой системы оценки риска прогрессии заболевания и стратификации терапии в зависимости от прогноза заболевания в каждом конкретном случае.

Для объективной оценки прогноза течения заболевания ключевое значение имеет комплексное использование различных прогностических факторов [6, 7]. Это позволяет стратифицировать пациентов ХЛЛ на группы высокого и низкого рисков и прогнозировать их беспрогрессивную выживаемость в момент постановки диагноза, что может служить основой для оптимизации дифференцированного подхода к терапии данных пациентов.

**Цель исследования**

Определить комплекс наиболее значимых прогностических факторов при ХЛЛ для оценки вероятности прогрессии заболевания.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 127 пациентов с ХЛЛ, наблюдаемых на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») с 2012 по 2019 гг. В результате динамического наблюдения за данными пациентами были выделены 2 группы: 71 пациент, наблюдавшийся амбулаторно и не имевший признаков прогрессии ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения (1-я группа), а также 56 пациентов с клиническими признаками прогрессии заболевания, проявившимися за 3 года наблюдения (2-я группа).

Медиана возраста всех обследованных пациентов составила 61 год (54 и 67 лет) (Ме (25 % и 75 %)).

Пациентам выполняли диагностическую костномозговую пункцию и брали венозную кровь для лабораторного исследования.

У пациентов были оценены: соматический статус (по шкале ECOG), уровень коморбидности (по шкале CIRS), лабораторные показатели (общий, биохимический и иммунохимический ( $\beta$ 2-микроглобулин, тимидинкиназа, тканевой полипептидный антиген (ТРА)) анализы крови, а также иммунофенотипические маркеры).

Биохимическое исследование крови выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT C-8000 («Abbott», США). Определяли следующие показатели крови: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, гамма-глутамилтрансептидаза (ГГТ), С-реактивный белок (СРБ), натрий, калий, кальций, хлор, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, мочевины кислота.

Выявление  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови выполнялось электрохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной системы Cobas 6000 для фо-

тометрических тестов, модуль С-501 (Roche Diagnostics, Германия). Для оценки уровней сывороточной тимидинкиназы и ТРА использовался иммунохемилюминесцентный анализатор LIAISON (DiaSorin, Италия).

Для определения иммунофенотипа опухолевых клеток использовали проточный цитофлюориметр FacsCanto II («Becton Dickinson», США) с применением моноклональных антител фирм «Becton Coulter» (Франция), «Becton Dickinson» (США) и «ЕХВІО» (Чехия). Гейтирование лимфоцитов в обеих группах проводили с использованием маркеров CD45 и CD19.

Для определения размеров лимфоузлов, печени и селезенки применяли метод УЗИ.

Использовали методы непараметрической статистики, логистическую регрессию и регрессионный анализ Кокса, рассчитываемые в пакете программ «Statistica», 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистически значимыми считали результаты при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования были выявлены статистически значимые различия между группами по размерам лимфатических узлов, печени и селезенки. Пациенты 2-й группы имели статистически значимо большие размеры печени (КВР,  $p < 0,0001$ ; ПЗР,  $p < 0,0001$ ), селезенки (длина,  $p < 0,0001$ ; ширина,  $p < 0,0001$ ) и лимфатических узлов ( $p < 0,0001$ ) на момент установки диагноза, чем пациенты 1-й группы. Это подтверждает наличие более выраженного гиперпластического процесса при установке диагноза преимущественно у пациентов с более коротким промежутком времени до прогрессии ХЛЛ.

Также была выполнена оценка распределения пациентов по стадиям Vinet в обеих группах. В стадии А были 56 человек (44,1 % из всех пациентов): 51 человек (71,8 %) из 1-й группы и 5 (8,9 %) – из 2-й группы; в стадии В – 71 пациент (55,9 %): 20 человек (28,2 %) из 1-й группы и 51 (91,1 %) – из 2-й группы. Таким образом, большинство пациентов из 1-й группы имели стадию А и меньше – стадию В, а пациенты 2-й группы преимущественно были в стадии В. Получены статистически значимые различия между группами по стадиям Vinet ( $p < 0,0001$ ).

В таблице 1 представлены результаты сравнительного анализа лабораторных показателей крови пациентов с ХЛЛ двух групп (критерий Манна-Уитни).

Как видно из данных таблицы 1, количество лейкоцитов, абсолютные значения лимфоцитов, а также уровни эритроцитов,

гемоглобина и тромбоцитов в обеих группах имели статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни), что может свидетельствовать о значении данных показателей в прогнозировании дальнейшей прогрессии ХЛЛ. Такие показатели, как гемоглобин ( $p < 0,0001$ ), эритроциты ( $p < 0,0001$ ) и тромбоциты ( $p < 0,0001$ ) имели изначально статистически значимо более низкие значения у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой. А количество лейкоцитов и абсолютное число лимфоцитов имели изначально более высокие значения у пациентов 2-й группы ( $p < 0,0001$ ).

Количество лимфоцитов согласно данным миелограммы варьировало от 21,9 до 93 % (медиана – 54,4 %), были выявлены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,009$ ). Это может указывать на вероятность быстрой прогрессии у пациентов с большим уровнем лимфоцитов в костном мозге на момент установки диагноза.

При анализе биохимических показателей крови было установлено, что у 2-й группы пациентов отмечались статистически значимо более высокие значения АДГ ( $p = 0,001$ ), вероятнее всего, ввиду более выраженного лимфопролиферативного процесса у данных пациентов на момент диагностики ХЛЛ. Также статистически значимо в данной группе отмечалось повышение уровней СРБ ( $p = 0,048$ ), однако медианы значений в 1-й и 2-й группах были в пределах нормального значения (до 5 ЕД/л) по данному показателю (1,4 и 3,6 ЕД/л соответственно), что может свидетельствовать об отсутствии высокого прогностического значения для данного показателя.

Также статистически значимые различия (критерий Манна-Уитни) между группами показали такие иммунохимические маркеры, как  $\beta 2$ -микроглобулин, тимидинкиназа и ТРА ( $< 0,0001$ ,  $< 0,0001$  и  $0,049$  соответственно).

В таблице 2 представлены данные иммунофенотипирования лимфоцитов пациентов обеих групп.

Согласно данным таблицы 2, такие маркеры, как CD24, ZAP-70 и CD38 имели статистически значимые различия между группами: более высокие значения отмечались во 2-й группе пациентов.

Таким образом, вышеописанные лабораторные показатели крови можно рассматривать в качестве потенциальных прогностических факторов в отношении прогрессии ХЛЛ.

С целью оценки взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с прогрессией

ХЛЛ в течение 3 лет наблюдения был выполнен статистический анализ данных с использованием метода логистической регрессии, где были рассчитаны R-квадрат Нэйджелкерка и отношение шансов (ОШ)

с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В таблице 3 приведены показатели, для которых установлена статистически значимая взаимосвязь с исходами (прогрессией ХЛЛ).

Таблица 1 – Лабораторные (гематологические, биохимические, иммунохимические) показатели у пациентов с ХЛЛ, Me (25; 75)

Показатели	1-я группа (n = 71)	2-я группа (n = 56)	Уровень значимости, p
<i>Гематологические показатели</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	21 (15,8; 54)	38,3 (20,8; 114)	0,001
Лимфоциты, %	80 (68; 89)	85,3 (72,5; 92)	0,13
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	16,8 (10,4; 44,4)	35,2 (15,7; 104,5)	0,003
Нейтрофилы палочкоядерные, %	1,0 (0,5; 2,0)	1,0 (0; 2,3)	0,87
Нейтрофилы сегментоядерные, %*	15 (8; 22)	9 (3; 16,5)	0,008
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,1 (2,8; 5,5)	3,9 (2,5; 6,6)	0,92
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}^*$	4,2 (3,7; 4,8)	3,7 (3; 4,3)	<0,0001
Гемоглобин, г/л*	133 (118; 140)	112 (106,5; 122,5)	<0,0001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}^*$	195 (159; 225)	146,5 (111; 182,5)	<0,0001
Лимфоциты в костном мозге (миелограмма), %*	49,4 (39,2; 65)	65,5 (43,4; 83)	0,009
<i>Биохимические показатели</i>			
АЛТ, ЕД/л	19 (14; 29,5)	20,5 (14; 26,5)	0,88
АСТ, ЕД/л	21 (15; 27)	21,5 (16; 27)	0,64
Общий билирубин, мкмоль/л	12 (8,8; 15,7)	12,1 (8,9; 14,8)	0,9
Мочевина, ммоль/л	6,3 (4,8; 7,9)	5,7 (5,0; 7,2)	0,9
Креатинин, ммоль/л	94,5 (73,5; 102)	88 (81; 102,5)	0,69
Na, ммоль/л	140 (138; 144)	142 (139; 145)	0,15
K, ммоль/л	4,6 (4,2; 5,0)	4,6 (4,3; 4,9)	0,85
Ca, ммоль/л	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	0,44
Cl, ммоль/л	105 (102; 107)	104,6 (101; 107)	0,68
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 6,0)	5,4 (5,0; 6,3)	0,45
Общий белок, г/л	69 (65; 72)	66,9 (61,5; 70,3)	0,051
СРБ, ЕД/л*	1,4 (0,8; 3,5)	3,6 (1; 9,8)	0,048
ЛДГ, ЕД/л*	228,5 (188; 290)	315 (212; 440)	0,001
Мочевая кислота, ммоль/л	0,37 (0,3; 0,45)	0,37 (0,3; 0,46)	0,95
<i>Иммунохимические показатели</i>			
$\beta 2$ -микроглобулин, мкг/л*	1,9 (1,6; 2,7)	3,7 (2,9; 4,9)	<0,0001
Тимидинкиназа, Е/л*	4,2 (2,9; 6,3)	8,0 (6,9; 11,7)	<0,0001
ТРА, МЕ/л*	41,5 (16; 85,1)	48 (4,5; 145)	0,049

\* – статистически значимые различия между группами.

Таблица 2 – Показатели иммунофенотипического исследования крови пациентов с ХЛЛ, Me (25; 75)

Показатели (CD+)	1-я группа (n = 71)	2-я группа (n = 56)	Уровень значимости, p
CD19, %	84,3 (76; 90,3)	87,4 (77; 93,5)	0,1
CD20, %	37,2 (18,9; 58,7)	40,7 (18; 55,7)	0,87
ZAP-70, %*	11,9 (5,8; 17,4)	15,8 (11,6; 32,1)	0,001
CD38, %*	7,4 (4,5; 10,1)	11,3 (7,4; 18,8)	<0,0001
CD95, %	4,2 (1,5; 9,2)	3,4 (1,2; 7,3)	0,19
CD3, %	11,8 (7; 17,5)	8,6 (3,8; 15,3)	0,074
CD5, %	73 (55,6; 87,6)	77 (63,8; 87,6)	0,4
CD24, %*	74,6 (67,9; 84,6)	85 (73; 93)	0,014
CD27, %	3 (2; 6,5)	4,2 (2; 6)	0,5
CD23, %	45,1 (32; 67,3)	53,7 (32,9; 73,4)	0,52
FMC7, %	7,5 (4,4; 10,2)	7,4 (4,5; 10,1)	0,5

\* – статистически значимые различия между группами

Таблица 3 – Показатели с установленной взаимосвязью с прогрессией у пациентов с ХЛЛ (n = 127)

№ п/п	Показатель	R-квадрат Нэйджел-керка	Отношение шансов (OR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	Размер лимфоузлов, см	0,39	2,83	1,89	4,25	<0,0001
2	Длина селезенки, см	0,42	2,17	1,61	2,93	<0,0001
3	Ширина селезенки, см	0,31	2,43	1,68	3,53	<0,0001
4	КВР печени, см	0,51	4,86	2,86	8,27	<0,0001
5	ПЗР печени, см	0,31	5,34	2,58	11,1	<0,0001
6	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,14	1,02	1,01	1,03	0,001
7	Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,12	1,02	1,01	1,03	0,001
8	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	0,17	0,35	0,2	0,6	<0,0001
9	Гемоглобин, г/л	0,32	0,92	0,89	0,95	<0,0001
10	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,25	0,98	0,97	0,99	<0,0001
11	Лимфоциты в КМ (миелограмма), %	0,08	1,03	1,01	1,05	0,01
12	ЛДГ, ЕД/л	0,15	1,01	1,002	1,01	0,001
13	$\beta 2$ -микроглобулин, мкг/л	0,59	6,77	3,41	13,46	<0,0001
14	Тимидинкиназа, Е/л	0,52	1,92	1,49	2,49	<0,0001
15	ТРА, МЕ/л	0,14	1,03	1,01	1,04	0,049
16	CD24, %	0,09	1,04	1,01	1,07	0,021
17	ZAP-70, %	0,21	1,09	1,04	1,14	<0,0001
18	CD38, %	0,19	1,13	1,06	1,2	<0,0001

Далее показатели, для которых была определена взаимосвязь с прогрессией (таблица 1), были проанализированы на наличие взаимной корреляции (по Спирмену). Сильная прямая корреляционная связь выявлена между некоторыми показателями общего анализа крови (лейкоциты, абсолютное число лимфоцитов, эритроциты, гемоглобин), а также размерами селезенки и печени, содержанием  $\beta 2$ -микроглобулина и тимидинкиназы,  $\beta 2$ -микроглобулина и длиной селезенки. Кроме того, корреляция определена между длиной селезенки и КВР печени, длиной селезенки и содержанием тимидинкиназы, размером лимфоузлов и

содержанием  $\beta 2$ -микроглобулина, КВР печени и  $\beta 2$ -микроглобулином, содержанием тимидинкиназы и КВР печени.

Для оценки взаимосвязи клинико-лабораторных показателей со временем до наступления прогрессии был использован регрессионный анализ Кокса. Рассматривалась 3-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) пациентов в группах исследования. По результатам применения логистической регрессии и регрессионного анализа Кокса были отобраны 10 показателей, продемонстрировавших наиболее сильную взаимосвязь с прогрессией и 3-летней БПВ (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели, связанные с 3-летней БПВ по результатам регрессионного анализа Кокса

№ п/п	Показатель	Отношение рисков (HR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,01	1,01	1,03	<0,0001
2	Гемоглобин, г/л	0,94	0,93	0,97	<0,0001
3	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,98	0,97	0,99	<0,0001
4	Лимфоциты в костном мозге (миелограмма), %	1,02	1,01	1,04	0,003
5	ЛДГ, ЕД/л	1,002	1,001	1,003	0,003
6	$\beta 2$ -микроглобулин, мкг/л	1,68	1,45	1,94	<0,0001
7	Тимидинкиназа, Е/л	1,03	1,02	1,04	<0,0001
8	ТРА, МЕ/л	1,02	0,01	1,03	0,006
9	ZAP-70, %	1,04	1,03	1,06	<0,0001
10	CD38, %	1,04	1,02	1,06	0,0007

Полученные 10 значимых показателей (абсолютное количество лимфоцитов,

тромбоциты, гемоглобин, количество лимфоцитов в костном мозге, ЛДГ,  $\beta 2$ -

микроглобулин, тимидинкиназа, ТРА, иммунофенотипические маркеры ZAP-70 и CD38) были использованы для пошагового отбора переменных и построения качественного уравнения регрессии Кокса. В результате данного анализа были

отобраны 5 основных показателей:  $\beta 2$ -микроглобулин, тимидинкиназа, ТРА, ZAP-70 и CD38, показавших наибольшее значение в прогнозе прогрессирования ХЛЛ. Данные показатели представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Прогностические лабораторные показатели при ХЛЛ

№ п/п	Показатель	Отношение рисков (HR)	-95% ДИ	+95% ДИ	Уровень значимости, p
1	$\beta 2$ -микроглобулин, мкг/л	1,506	1,255	1,807	<0,001
2	Тимидинкиназа, Е/л	1,009	1,001	1,031	0,049
3	ТРА, МЕ/л	1,014	1,002	1,029	0,045
4	ZAP-70, %	1,020	1,003	1,042	0,04
5	CD38, %	1,024	1,002	1,049	0,046

Таким образом, сочетание 5 вышеперечисленных лабораторных показателей может быть использовано для прогнозирования вероятности прогрессии ХЛЛ.

### Заключение

Установлено прогностическое значение комплекса лабораторных показателей ( $\beta 2$ -микроглобулин, тимидинкиназа, ТРА, ZAP-70 и CD38) для оценки вероятности прогрессии ХЛЛ в момент установки диагноза, что может быть использовано в определении тактики ведения и выборе схемы лечения данных пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *American Journal of Hematology*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
- Сви́рновский АИ. Хронический лимфоцитарный лейкоз: парадигмы и парадоксы. *Медицинские Новости*. 2008;13:7-19.
- Кравченко ДВ, Сви́рновский АИ. Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение. Практическое пособие для врачей. Гомель, РБ; 2017. 117 с.
- Claus R, Lucas D, Ruppert A, Williams K, Weng D, Patterson K, Zucknick M. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):42-48. doi: 10.1182/blood-2014-02-555722.
- Chen Y, Ying M, Chen Y. Serum thymidinekinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *International Journal of Clinical Oncology*. 2010;15(4): 359-68.

- Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
- Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.

### REFERENCES

- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *American Journal of Hematology*. 2016;91(3):330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
- Svirnovsky AI. Chronic lymphocytic leukemia: paradigms and paradoxes. *Medicinskie Novosti*. 2008;13:7-19. (in Russ.)
- Kravchenko DV, Svirnovsky AI. Chronic lymphocytic leukemia: clinic, diagnosis, treatment. Practical guide for doctors. Gomel, RB; 2017. 117 p. (in Russ.).
- Claus R, Lucas D, Ruppert A, Williams K, Weng D, Patterson K, Zucknick M. Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):42-48. doi: 10.1182/blood-2014-02-555722.
- Chen Y, Ying M, Chen Y. Serum thymidinekinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings. *International Journal of Clinical Oncology*. 2010;15(4): 359-68.
- Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
- Hallek M, Cheson B, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.

Поступила 12.05.2020  
Received 12.05.2020

Принята в печать 24.06.2020  
Accepted 24.06.2020

**Сведения об авторах:**

*Кравченко Дмитрий Васильевич* – врач-гематолог гематологического отделения для взрослых, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: dima.gomel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6423-5018>

*Мартинков Виктор Николаевич* – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

*Пугачева Жанна Никитична* – врач лабораторной диагностики, клиничко-диагностическая лаборатория, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

*Ярец Юлия Игоревна* – к.м.н., доцент, заведующий клиничко-диагностической лабораторией, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

*Силин Аркадий Евгеньевич* – к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной генетики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; <https://orcid.org/0000-0003-2387-554X>

*Свирновский Аркадий Иосифович* – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории механизмов клеточной лекарственной резистентности, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»; <https://orcid.org/0000-0002-9774-4377>

**Автор, ответственный за переписку:**

Кравченко Дмитрий Васильевич – e-mail: dima.gomel@mail.ru

**Information about authors:**

*Dmitry V. Kravchenko* – Hematologist at the Hematology Department for Adults, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; e-mail: dima.gomel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6423-5018>

*Victor N. Martinkov* – Candidate of Biological Sciences, Senior researcher at the Laboratory of Molecular Genetics, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; <https://orcid.org/0000-0001-7029-5500>

*Janna N. Pugacheva* – Doctor of laboratory diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; <https://orcid.org/0000-0002-0310-5532>

*Yuliya I. Yarets* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

*Arcady E. Silin* – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Genetics, SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; <https://orcid.org/0000-0003-2387-554X>

*Arcady I. Svirnovsky* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Laboratory of Mechanisms of Cellular Drug Resistance, SI «Republican Research Center of Transfusiology and Medical Biotechnology»; <https://orcid.org/0000-0002-9774-4377>

**Corresponding author:**

*Dmitry V. Kravchenko* – e-mail: dima.gomel@mail.ru