

<https://doi.org/10.56598/2957-6377-2024-2-12-27-40>

УДК 576.31; 616-006; 616.15

МРНТИ 34.19.17; 76.29.49; 76.29.33

Оригинальная статья

## Изучение морфологии клеток крови и костного мозга при онкогематологических заболеваниях

Козлова М.В.<sup>1</sup>, Суюнова А.Б.<sup>2</sup>, Рыспаева К.У.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Наставник, врач-морфолог высшей категории, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: kozlova\_mariya1@mail.ru

<sup>2</sup> Специалист клинико-диагностической лаборатории, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: ayagozz@mail.ru

<sup>3</sup> Лаборант клинико-диагностической лаборатории, Национальный научный онкологический центр, Астана, Казахстан. E-mail: ryspaeva71@mail.ru

### Резюме

Морфологическое исследование костного мозга при остром промиелоцитарном лейкозе важно, так как обнаружение типичных для этого варианта лейкоза гипергранулярных опухолевых клеток в значительно большем числе, чем в периферической крови, имеет диагностическое значение.

**Цель исследования:** изучить морфологический состав клеток в периферической крови и костном мозге у больных с онкогематологическими заболеваниями.

**Методы.** Нами проанализированы мазки крови и костного мозга методом световой микроскопии. Отобраны мазки из пунктата костного мозга и периферической крови пациентов отделений Онкогематологии №1 и Онкогематологии №2 Национального научного онкологического центра.

**Результаты.** В периферической крови и пунктате костного мозга отмечается бластная инфильтрация. Бласты (атипичные промиелоциты) представлены клетками среднего размера с выраженным полиморфизмом ядер (скрученной, складчатой, дольчатой, уродливой форм), в некоторых из них видны нечеткие нуклеолы. Цитоплазма голубого цвета содержит обильно азурофильную зернистость, палочки Ауэра. Цитохимическая реакция на миелопероксидазу резко положительная в 100% бластных клетках. С учетом особенностей морфологии бластных клеток и цитохимических исследований изменения в костном мозге соответствует острому промиелоцитарному лейкозу. Полученные результаты подтверждены другими лабораториями: гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями и методом проточной цитометрии.

**Выводы.** На основании изучения морфологического состава клеток, обнаруженные клетки крови и костного мозга, являются патологическими и имеют необходимость дальнейшего исследования пациента с применением метода проточной цитометрии, гистологического исследования трепанобиоптата, молекулярно-генетического исследования. Результаты качественного и количественного изменения морфологического состава клеток оказывают огромное влияние в ранней диагностике онкогематологических заболеваний.

**Ключевые слова:** Т-клеточный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз.

Corresponding author: Ayagoz Suyunova, Clinical diagnostic laboratory specialist, NNOC LLP, Astana, Kazakhstan  
Postcode: Z05K4F4  
Address: Astana, Yesil district, Kerey Zhanibek Khandar 3  
Phone: +77011356111  
E-mail: ayagozz@mail.ru

Oncology.kz 2024; 2 (12): 27-40  
Recieved: 17-05-2024  
Accepted: 13-06-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Лейкозы крови – клональные опухолевые заболевания кроветворной системы с первичным поражением костного мозга. Мишенью опухолевой трансформации являются стволовые кроветворные клетки или коммитированные клетки-предшественники. Следствием опухолевой трансформации клеток является изменение их морфофункциональных свойств [1-6]. Характерной особенностью миелобластного и лимфобластного типов пролиферации является быстрая диссеминация (распространение) опухолевых клеток по системе кроветворения. Вследствие этого, уже на ранних этапах заболевание приобретает системный характер. К настоящему моменту изучены различные аспекты жизненного цикла опухолевых клонов миелоидных клеток [7-10].

Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) характеризуется опухолевой пролиферацией цитотоксических Т-лимфоцитов в костном мозге, крови, селезенке. В периферической крови отмечается абсолютный ( $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или относительный ( $>50\%$ ) лимфоцитоз за счет больших гранулярных лимфоцитов [12].

Опухолевые клетки при волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) богаты тирозинкиназами, способны к фагоцитозу, характеризуются экспрессией различных молекул адгезии и хоминг-рецепторов, которые регулируют их выход в циркуляцию и транспорт в РЭС, секретируют фибронектин, с чем и связано развитие фиброза в костном мозге. Начало заболевания незаметное, 20% больных не имеют классических признаков в момент установления диагноза, однако чаще всего встречаются спленомегалия и панцитопения. Значительно реже встречаются гепатомегалия, лимфаденопатия [13].

## Материалы и методы

В данном исследовании участвовали биоматериал периферической крови и костного мозга онкогематологических пациентов в период с сентября по декабрь 2023 года. Выборка исследований составила: 1745 мазков периферической крови (лейкоцитарная формула) и 519 костного мозга (миелограммы). Проанализированы мазки крови и костного мозга методом световой микроскопии. Отобраны мазки периферической крови и пунктата костного мозга пациентов отделений Онкогематологии №1 и Онкогематологии №2 Национального научного онкологического центра.

Забор материала и приготовление мазков из аспирата костного мозга производились врачами гематологами вышеупомянутых отделений онкогематологии. Препараты доставляли в клинично-диагностическую лабораторию, где проводилась их фиксация фиксатором Май-Грюнвальда, окрашивание

## Результаты

При изучении мазков периферической крови нормальных и патологических клеток и костного мозга участие принимал специалист КДЛ и лаборант с наставником врачом-морфологом высшей категории. Изучены гемопоэз в норме, а также при патологиях, таких, как острые лейкозы и лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ).

Созревание клеток сопровождается изменением их морфологии: уменьшением ядра, конденсацией

Острый промиелоцитарный лейкоз (М3) характеризуется выраженным геморрагическим синдромом, осложняется развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Аспирация костного мозга часто затруднена вследствие гиперкоагуляции и формирования сгустка в образце даже во время аспирации. Морфологическое исследование костного мозга при остром ПМЗ важно, так как обнаружение типичных для этого варианта лейкоза гипергранулярных опухолевых клеток в значительно большем числе, чем в периферической крови, имеет диагностическое значение. Аспирационная биопсия костного мозга расценивается как метод скрининга, позволяющий быстро интерпретировать данные морфологического исследования, что дает клиницистам правильный ориентир для дальнейшего проведения молекулярно-генетического исследования и лечения больного [1].

Однако, несмотря на широкую изученность различных аспектов лейкоза крови, впервые в Казахстанских научных исследованиях представлены данные о морфометрических параметрах бластных форм, циркулирующих в периферическом русле и костном мозге. Специалисты Национального научного онкологического центра имеют возможность углубленно изучать морфологический состав клеток при заболеваниях крови. Исследование данного аспекта позволит получить раннюю диагностику при онкогематологических заболеваниях.

**Цель исследования:** изучить морфологический состав клеток в периферической крови и костном мозге у больных с онкогематологическими заболеваниями.

по Романовского-Гимзе и для верификации направленности бластных клеток применялись дополнительные цитохимические исследования с применением соответствующих наборов (реакция на миелопероксидазу и PAS).

Микроскопия препаратов производилась параллельно специалистом клинично-диагностической лаборатории (КДЛ) и врач-морфологом - наставником.

Настройка микроскопа: для начала проведен просмотр на малом увеличении  $\times 10$  с целью обнаружения мегакарицитов и выбора места подсчетов для исключения других метастазирований солидных опухолей, выбора зоны дифференцировки клеток и их подсчетов с последующим переводом окуляра  $\times 100$  и иммерсионной системой просмотра. Счетчик для подсчета форменных элементов применялся на 100 и 500 клеток.

хроматина, исчезновением ядрышек, сегментацией ядра, появлением специфической зернистости, утратой базофилии и увеличением объема цитоплазмы. Дифференциация миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных гранулоцитов осуществляется преимущественно по ядру.

Изучен морфологический состав крови и костного мозга. Дифференцировку клеток проводили с помощью световой микроскопии, полученные снимки

клеток при микроскопии сконфигурированы по видам ростков кроветворения и стадиям их созревания. Представлены в виде нижеследующих схематичных

рисунков. Дифференцировка клеток эритропоэза представлена на рисунке 1.

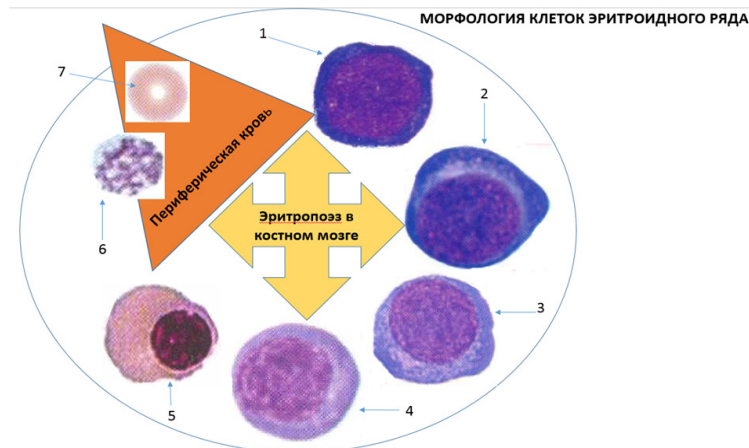


Рисунок 1 - Морфология клеток эритроидного ряда: 1 - Эритробласт, 2 - проэритробласт, 3- базофильный эритробласт, 4 - полихроматофильный эритробласт, 5 - оксифильный эритробласт, 6 - ретикулоцит, 7 - эритроцит

На рисунке 1 представлена морфология клеток эритроидного ряда: Эритробласт высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, округлая форма ядра, нежно-сетчатая структура хроматина, содержит 1-3 нуклеолы, имеет узкий ободок резко базофильной цитоплазмы. Пронормобласт отличается от эритробласта меньшим размером, отсутствием нуклеол в ядре и наличием перинуклеарной зоны просветления. Эритробласт (нормобласт) базофильный: ядро округлой формы, насыщенно-фиолетового цвета, расположено центрально, не содержит ядрышек. Хроматин имеет характерную структуру в виде спиц в колесе. Цитоплазма синего цвета, небольшим ободком окружает ядро. Эритробласт (нормобласт) полихроматофильный: ядро темного-фиолетового цвета, расположено центрально или экцентрично, с четкой колесовидной структурой хроматина. Цитоплазма широкая, серовато-голубого цвета. Эритробласт (нормобласт) оксифильный: ядро темно-фиолетового цвета, пикнотичное «вишневая косточка», расположено немного экцентрично. Цитоплазма бледно-розового цвета. Ретикулоцит – незрелый эритроцит с зернисто-сетчатой субстанцией, выявляемой при суправитальной окраске (например, с бриллиантовым крезиловым голубым), в начале в виде

глыбок, а затем, по мере созревания ретикулоцитов, в виде клубков, сеточки или отдельных пылинки. По мере созревания ретикулоцитов количество сетчатой субстанции в них уменьшается. Эритроцит в окрашенных мазках имеет форму диска с небольшим центральным просветлением.

Изучена морфология клеточных элементов гранулоцитопоэза в мазках крови и костного мозга. Дифференцировка и созревание клеток гранулоцитопоэза происходит в костном мозге, где из коммитированных, морфологически не идентифицируемых клеток – предшественников формируется пролиферирующие и неproлиферирующие виды.

Пролиферирующие, способные к делению и неproлиферирующие клетки состоят из созревающей и зрелой клетки. На рисунке 2 представлены нормальные клетки пролиферирующие и неproлиферирующие, встречаемые в крови и костном мозге, кроме одного из пролиферирующих клеток под №6 найдена патологическая клетка атипичного промиелоцита, который относится к М3. Данный вид гранулоцитов представлен на рисунке 2.

#### МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗА

Пролиферирующие (способны к делению)

Неproлиферирующие (состоят из созревающей и зрелой клеток)

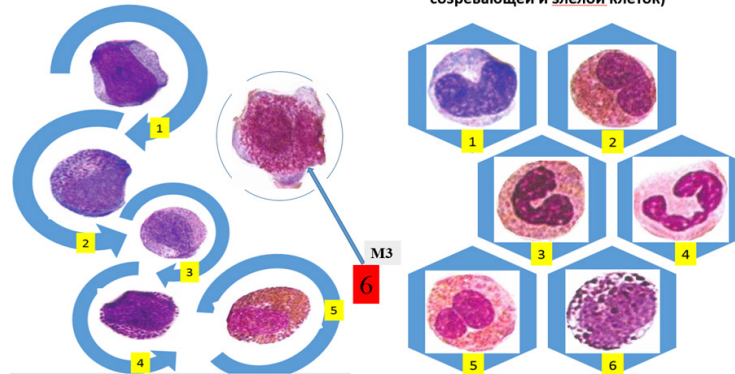


Рисунок 2 - Морфология клеточных элементов гранулоцитопоэза. Пролиферирующие: 1 - Миелобласт, 2 - промиелоцит, 3 - миелоцит нейтрофильный, 4 - миелоцит базофильный, 5 - миелоцит эозинофильный, 6 - промиелоцит (патологический М3). Неproлиферирующие: 1- Метамиелоциты, 2 - метамиелоцит эозинофильный, 3- палочкоядерный нейтрофил, 4 - сегментоядерный нейтрофил, 5 - эозинофил, 6 - базофил

На рисунке 2 изображены клетки белого ростка. Дифференцировка пролиферирующих клеток в мазках костного мозга выглядит следующим образом: Миелобласт – первая морфологически идентифицируемая незрелая клетка гранулоцитарного ряда. Хроматин нежный, мелкосетчатый, тонкодисперсный. В ядре содержится от 2 до 5 нуклеол голубоватого цвета. Цитоплазма различных оттенков базофилии, обычно без перинуклеарной зоны. Зернистость в цитоплазме отсутствует или имеются скудные мелкие азурофильные гранулы. Промиелоцит отличается от миелобласта большим размером. Ядро располагается в центре или несколько эксцентрично, округлой или овальной формы, вокруг ядра отчетливая перинуклеарная зона. Структура хроматина мелкосетчатая местами с утолщенными нитями базихроматина, нуклеолы нечеткие. Цитоплазма голубовато-синего цвета, в которой определяется обильная азурофильная зернистость красновато-фиолетового цвета, наслаивающаяся на ядро. Миелоцит нейтрофильный – ядро располагается в центре или эксцентрично, овальной или округлой формы. Структура хроматина грубая, с разделением на окси и базихроматин, ядрышек нет. Цитоплазма голубовато-розового цвета с азурофильной и специфической нейтрофильной зернистостью. Миелоцит базофильный – ядра располагаются в центре неправильной овальной формы. Хроматин грубый, ядрышки отсутствуют. Цитоплазма розоватого цвета с крупными гранулами различной формы и размеров, темно-фиолетового цвета, наслаивающимися на ядро. Миелоцит эозинофильный – ядро располагается в центре или эксцентрично, овальной или округлой формы. Хроматин конденсированный, ядрышек нет. Цитоплазма голубовато-розового цвета с объемными гранулами одинакового размера и формы, красно-коричневого цвета. Иногда гранулы наслаиваются на ядро.

К непролиферирующим формам относятся созревающие и зрелые клетки такие как: метамиелоциты нейтрофильные, ядро которых расположено в центре, бобовидной или почковидной формы. Хроматин распределен неравномерно, глыбчатый, ядрышки отсутствуют. Цитоплазма розового цвета, в цитоплазме содержится мелкая азурофильная и нейтрофильная зернистость. Палочкоядерный нейтрофил – ядро темно-фиолетового цвета, расположено в центре клетки,

имеет вытянутую палочковидную форму с одинаковым диаметром по длине. Структура хроматина неравномерная крупноглыбчатая, характеризуется конденсацией ядерного хроматина, нуклеолы отсутствуют. Цитоплазма окрашена в розовый цвет и содержит пылевидную, фиолетовую нейтрофильную зернистость. Сегментоядерный нейтрофил – ядро темно-фиолетового цвета, занимает центральное положение, состоит из 2-5 сегментов. Отдельные части ядра соединены тонкими перемычками. Ядерный хроматин неравномерный, крупноглыбчатый. Цитоплазма оксифильная заполнена множеством пылевидных нейтрофильных гранул. Эозинофил – ядро темно-фиолетового цвета, занимает центральное положение, состоит из 2-4 сегментов. Ядерный хроматин неравномерный крупноглыбчатый. Цитоплазма оксифильная, заполнена множеством округлых эозинофильных гранул одинакового размера и формы, оранжевого или розово-красного цвета. Базофил – ядро расположено центрально, темно-фиолетового цвета, неотчетливый, размытой формы из-за обилия гранул.

Атипичный промиелоцит, найденный из пролиферирующих клеток, указанный на рисунке 2 под №6 является патологическим – описание мазка представлено в разделе «Выявленные патологические клетки при изучении морфологического состава крови и костного мозга».

Следующим этапом при прохождении изучения морфологии клеток служили клетки моноцитарного ряда. Наставником представлен и микроскопически продемонстрирован ряд моноцитопоза. Клетки, объединенные в систему мононуклеарных фагоцитов, включают костномозговые предшественники, пул циркулирующих в сосудистом русле моноцитов и тканеспецифические макрофаги. Ранние предшественники мононуклеарных фагоцитов развиваются из полипотентной стволовой кроветворной клетки и представляют быстро делящийся пул клеток-предшественников гранулоцитопоза. Коммитированные дают начало дифференцирующимся в пролиферирующий пул монобластов и промоноцитов, являющихся наиболее ранними морфологически идентифицируемыми клетками в костном мозге. По мере дифференцировки монобласта в промоноцит, моноцит и далее в макрофаг клетка претерпевает ряд морфологических и функциональных изменений.



Рисунок 3 – Морфология клеток моноцитарного ряда

На рисунке 3 представлены: монобласт ядро расположено в центре клетки, округлой формы, хроматин нежный, мелкосетчатый, тонкодисперсный. В ядре содержится 1-2 нуклеолы голубоватого цвета. Цитоплазма голубого цвета, в ней могут присутствовать пылевидные азурофильные гранулы. Промоноцит – ядро бобовидной формы

светло-фиолетового цвета. Хроматин нежный, крупносетчатый. В ядре 1-2 нуклеолы. Цитоплазма серо-голубого, дымчатого цвета с мелкой азурофильной зернистостью. Моноцит – ядро светло – фиолетового цвета, расположено центрально. Характерно разнообразие форм ядра: лопастное, бобовидное, сегментированное, палочковидное. Хроматин рыхлый,

светлый, расположен неравномерно. Цитоплазма сероватого или бледно-голубого цвета, в ней могут присутствовать многочисленные пылевидные азурофильные гранулы. Макрофаг – форма клеток неправильной, ядро овальной или продолговатой формы, хроматин петлистый, распределен неравномерно, цитоплазма обильная, голубоватого цвета с азурофильными гранулами, вакуолями, в

ней могут содержаться остатки фагоцитированного материала. Иногда в макрофагах встречается выраженная вакуолизация цитоплазмы.

По окончании микроскопического изучения стадии морфологии клеток мегакариоцитов сделаны снимки клеток каждой стадии мегакариопоэза и представлены на Рисунке 4.

#### Морфология клеток мегакариоцитарного ряда

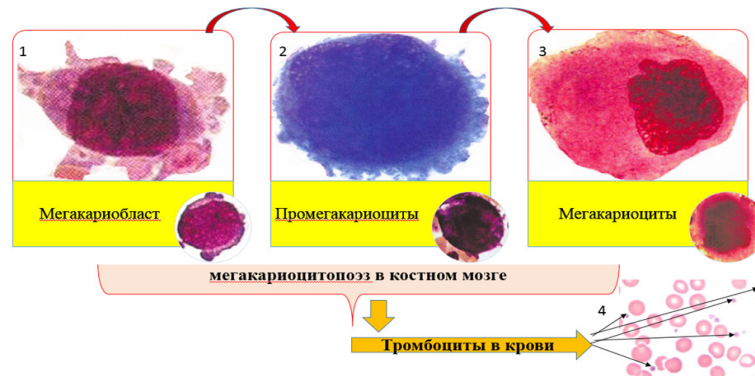


Рисунок 4 – Морфология клеток мегакариоцитарного ряда. 1 – мегакариобласт, 2 – промегакариоцит, 3 – мегакариоцит, 4 – тромбоциты

Морфология клеток мегакариоцитарного ряда представляет себе: Мегакариобласт – ядро округлой формы, гиперхромное, темно-фиолетового цвета, занимает большую часть клетки. Хроматин в ядре распределен равномерно, определяются несколько неотчетливых нуклеол. Цитоплазма узкая, иногда с отростками, темно-синего цвета, без зернистости. Промегакариоцит – ядро темно-фиолетового цвета с бухтообразными вдавлениями. Цитоплазма узкая, иногда с отростками, синяя, могут определяться гранулы. Мегакариоцит – ядро темно-фиолетового цвета, лопастное, с бухтообразными вдавлениями.

Хроматин распределен неравномерно. Цитоплазма светло-синего или розового цвета, содержит обильную зернистость. Тромбоцит – безъядерная клетка, самая маленькая из всего гемопоэза. Форма тромбоцитов – овальная, круглая, сферическая или дискоидная.

Следующим этапом исследования послужило изучение лимфоцитарного ряда. Проведено микроскопическое изучение морфологии клеток лимфоидного ряда. Во время изучения лимфоидных клеток в периферической крови обнаружены нормальные и патологические клетки.

#### Морфология клеток лимфоидного ряда

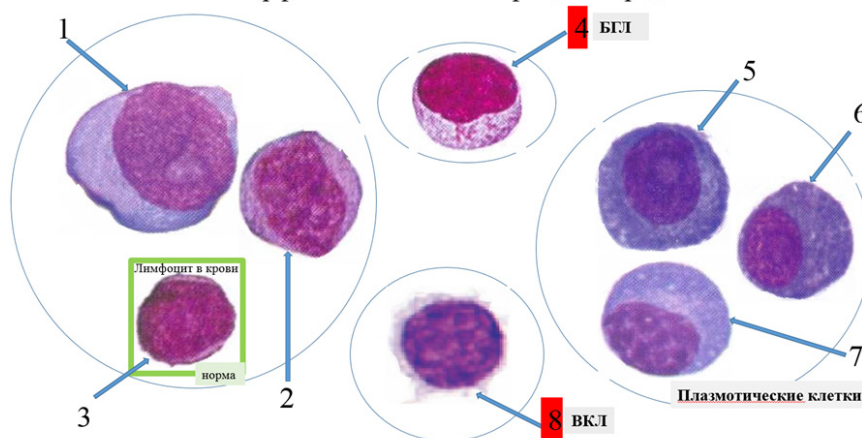


Рисунок 5 – Морфология клеток лимфоидного ряда: 1 – лимфобласт, 2 – пролимфоцит, 3 – лимфоцит, Плазматические клетки: 5 – плазмобласты, 6 – плазмоциты, 7 – плазматическая клетка. Патологические лимфоциты: 4 –большие гранулярные лимфоциты. 8 –волосатоклеточный лимфоцит

Все лимфоциты имеют единого предшественника – стволовую клетку и проходят начальные этапы дифференцировки в костном мозге. На долю лимфоидных клеток в костном мозге приходится около 10-15% кариоцитов. Примерно 60% лимфоидных клеток находится в процессе

созревания, остальные зрелые клетки, готовые к эмиграции или наоборот мигрировавшие в костный мозг из крови. Среди общего количества лейкоцитов крови лимфоциты составляют 20-35%. На рисунке 5 представлена морфология клеток нормального лимфоидного ряда с обнаруженным патологическим

изменением. При изучении клеток лимфоидного ряда обнаружены клетки БГЛ и ВКЛ.

На рисунке 5 представлены виды лимфоцитов, в норме которых №1 и №2, №5, №6, №7 должно встречаться только в костном мозге и №3 – нормальный лимфоцит, встречаемый в нормальной периферической крови. При обнаружении в крови №1 и №2, №5, №6, №7 таких клеток ведет к одним из рядов онкологических заболеваний (таблица 3). Дифференцировка различных клеток проводится как по качественному так количественному изменению клеток крови или костного мозга и относят к соответствующей классификации заболеваний с последующим подтверждением гистологическим и генетическим исследованиями.

Описание клеток изученного лимфоидного ряда: Лимфобласт – ядро округлой или овальной формы, светло-фиолетового цвета, расположено в центре. Хроматин – нежно-сетчатый, мелкозернистый с равномерной окраской и калибром нитей. В ядре 1-2 ядрышка примерно одинакового размера с перинуклеарным валиком. Цитоплазма – узкая, светло-синего цвета с перинуклеарной зоной. Пролимфоцит – ядро округлой и овальной формы, расположено в центре или несколько эксцентрично. Хроматин имеет стертую, рыхлую структуру. В ядре обычно различимы остатки нуклеол. Цитоплазма – узкая, голубого цвета с перинуклеарной зоной. Лимфоцит – ядро округлой или бобовидной формы, расположено в центре или эксцентрично. Структура хроматина неравномерная, глыбчатая, нуклеолы при обычных методах окрашивания отсутствуют. Цитоплазма – светло-синяя, с перинуклеарной зоной. Плазмобласт – ядро занимает большую часть клетки, располагается в центре, нежной структуры, темно-фиолетового цвета, содержит 1-2 нуклеолы. Цитоплазма интенсивно-синего цвета, характерна перинуклеарная зона просветления. Проплазмобласт – ядро занимает большую часть клетки, располагается эксцентрично, в ядре определяются нуклеолы. Цитоплазма голубовато-синего цвета с просветлением вокруг ядра. Плазматическая клетка – ядро располагается эксцентрично, округлой или овальной формы, хроматин имеет грубую колесовидную исчерченность. Цитоплазма различных оттенков базофилии с четко выраженной перинуклеарной зоной просветления.

**Выявленные патологические клетки при изучении морфологического состава крови и костного мозга.** Выявленная патология при исследовании гранулоцитов: Промиелоцит, найденный из пролиферирующих клеток, указанный на рисунке 2 под №6 является патологическим – описание мазка представлено в следующем виде: в периферической крови отмечается нейтропения, умеренная анемия, тромбоцитопения в лейкоцитарной формуле выявлен абсолютный лимфоцитоз.

Лимфоциты среднего размера с округлыми и овальными ядрами, гомогенной сглаженной структурой хроматина, цитоплазма обильная светло-голубая с множеством выростов «волосатые клетки». Морфологическая картина ВКЛ. В периферической крови и пунктате костного мозга отмечается бластная инфильтрация. Бласты (атипичные промиелоциты) представлены клетками среднего размера с выраженным полиморфизмом ядер (скрученной,

складчатой, дольчатой, уродливой форм), в некоторых из них видны нечеткие нуклеолы. Цитоплазма голубого цвета содержит обильно азурофильную зернистость, палочки Ауэра. Цитохимическая реакция на МПО резко положительная в 100% бластных клетках. С учетом особенностей морфологии бластных клеток и цитохимических исследований изменения в костном мозге соответствует острому промиелоцитарному лейкозу. Полученные результаты подтверждены другими лабораториями: гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями и методом проточной цитометрии.

Выявленная патология при исследовании лимфоцитов: клетки, указанные под №4 и №8 на рисунке 5, встречающиеся в крови являются патологическими. В ходе исследования обнаружены большие гранулярные лимфоциты №4 – ядро округлой, овальной или бобовидной формы, расположено в центре или эксцентрично. Структура хроматина неравномерная, глыбчатая, нуклеолы отсутствуют. Цитоплазма более широкая, голубого цвета с мелкими или более крупными азурофильными гранулами. Наличие больших гранулярных лимфоцитов более 6% в мазке периферической крови не исключает наличие Т-ЛБГЛ (необходимы дополнительные методы исследования гистология и иммуногистохимия трепанобиоптата и метод проточной цитометрии).

В ходе исследований также обнаружены лимфоциты с морфологической особенностью цитоплазмы с отростками в виде хаотично торчащих волос. Данные клетки называют «волосатыми» клетками. На рисунке 5 под №8 представлен снимок ВКЛ. Первичные диагнозы по микроскопическим показателям отправляют на подтверждение в другие лаборатории гистологического, иммуногистохимического, иммунофенотипирования и генетического исследования. Полное описание установленных диагнозов представлено в таблице 3.

Рассмотрены и изучены все клетки гемопоэза в мазках крови и костного мозга, предоставленных наставником врачом-морфологом высшей категории. Далее перешли на этап подсчетов клеток крови и костного мозга. Подсчет клеток осуществлялся микроскопическим методом параллельно на 100 клеток периферическая кровь и 500 клеток костный мозг окуляром x100. Результаты одного из примеров подсчета миелограммы представлены в Таблице 1.

Как видно из Таблицы 1 в изучении мазка костного мозга №100889 костный мозг клеточный, полиморфный, тип кроветворения – нормобластический, количество бластов в пределах нормы, ростки кроветворения сохранены, равномерно представлены на всех стадиях созревания, что свидетельствует при наступлении ремиссии острого миелобластного лейкоза.

Таблица 1 - Подсчет клеток крови и костного мозга

| Наименование клетки         | Наставник КДЛ                                                                          | Специалист КДЛ |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                             | костный мозг №100889. Диагноз: Острый миелобластный бластный лейкоз. Ремиссия. х500, % |                |
| Бласты                      | 1,6                                                                                    | 2              |
| Промиелоциты                | 1                                                                                      | 1,7            |
| Миелоциты                   | 17,4                                                                                   | 16,8           |
| Метамиелоциты               | 4,8                                                                                    | 4,6            |
| П/Я палочкоядерный          | 15,6                                                                                   | 14,8           |
| С/Я сегментоядерный         | 27,4                                                                                   | 26,2           |
| Моноциты                    | 3,4                                                                                    | 3,7            |
| Эозинофилы                  | 0,4                                                                                    | 0,42           |
| Базофилы                    | 0,2                                                                                    | 0,17           |
| Лимфоциты                   | 8,4                                                                                    | 7,9            |
| Плазматические клетки       | 0,4                                                                                    | 0,41           |
| Базофильный нормоцит        | 3,4                                                                                    | 4              |
| Полихроматофильный нормоцит | 10                                                                                     | 11,5           |
| Оксифильный нормоцит        | 6                                                                                      | 5,8            |

В ходе исследования обнаружены клетки с патологической морфологией. Проведена ознакомительная процедура по препаратам костного мозга различных установленных диагнозов. Для подтверждения морфологического диагноза взят материал (костный мозг) и направлен на иммунофенотипирование и

иммуногистохимическое исследования. Результаты некоторых мазков представлены в таблице 2. Отмечено, что морфологическая диагностика ВКЛ подтверждается методами проточной цитометрии и иммуногистохимией. Подтверждающие результаты представлены в таблице 2, под номерами 2; 2/1; 2/2.

Таблица 2 - Морфологический состав Т-клеточного лейкоза, Волосатоклеточного лейкоза и Острого промиелоцитарного лейкоза. Таблица с подтвержденными диагнозами различными методами

| №   | Описание мазка костного мозга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Установленный диагноз                                                                        |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Костный мозг: Миелограмма:<br>Бластные клетки в крови (костный мозг) 0.2 %<br>миелоциты (костный мозг) 2.6 %<br>метамиелоциты (костный мозг) 0.4 %<br>палочкоядерные нейтрофилы (костный мозг) 9.8 %<br>сегментоядерные нейтрофилы (костный мозг) 20.2 %<br>всего нейтрофильных 33 %<br>эозинофилы всех генераций 5 %<br>нормоциты базофильные (костный мозг) 0.4 %<br>нормоциты полихроматофильные (костный мозг) 4.8 %<br>нормоциты оксифильные (костный мозг) 1.8 %<br>все элементы эритроидного ряда 7 %<br>лимфоциты (костный мозг) 53.8 %<br>моноциты (костный мозг) 1%.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Т-клеточный лейкоз из БГЛ<br><br>Результат клинико-диагностической лаборатории ННОЦ          |
| 1/1 | Костный мозг: Иммунофенотип:<br>CD2/CD45 – 93.2<br>CD5/CD45 – 93.00<br>TCR гамма\дельта/CD3 – 0.90<br>TCR альфа\бета/ CD3 – 99.10 %<br>CD5/CD19 – 0.00<br>CD10/CD19 – 0.00<br>CD3/CD45 – 95.20<br>CD7/CD45 – 93.00<br>CD8/CD45 – 6.40<br>CD19/CD45 – 1.60<br>CD4/CD45 – 85.30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Т-клеточный лейкоз из БГЛ<br><br>Результат Республиканского диагностического центра (Астана) |
| 2   | Периферическая кровь:<br>Подсчет лейкоформулы ручным методом: сегментоядерные нейтрофилы – 3% (ниже нормы); эозинофилы – 1%; лимфоциты – 96% (выше нормы); тромбоциты – $57 \times 10^9$ г/л (ниже нормы).<br>Общий анализ крови: лейкоциты – $2,7 \times 10^9$ г/л (ниже нормы); эритроциты – $2,46 \times 10^{12}$ г/л (ниже нормы); гемоглобин – 79 г/л (ниже нормы); гематокрит – 24,5 % (ниже нормы); средняя концентрация гемоглобина в эритроците – $32,2 \times 10^{12}$ г/л (ниже нормы); тромбоциты - $49 \times 10^9$ г/л (ниже нормы).<br>Процентное количество лимфоцитов – 84,5 % (выше нормы); абсолютное количество нейтрофилов, моноцитов, базофилов и эозинофилов – ниже нормы; относительная ширина распределения эритроцитов по объему – 67,5 фл (СКО выше нормы); относительная ширина распределения эритроцитов по объему – 20,1% (коэффициент вариации выше нормы); показатель гетерогенности тромбоцитов – 11,3% (ниже нормы). | ВКЛ<br><br>Результат клинико-диагностической лаборатории ННОЦ                                |
| 2/1 | Костный мозг: Иммунофенотип:<br>CD38/CD45 – 14.00<br>CD56/CD45 – 9.00<br>CD138/CD45 – 16.00<br>Kappa/CD138 – 0.00<br>Lambda/CD138 – 0.00.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ВКЛ<br>Республиканского диагностического центра (Астана)                                     |

Продолжение таблицы 2 - Морфологический состав Т-клеточного лейкоза, Волосатоклеточного лейкоза и Острого промиелоцитарного лейкоза. Таблица с подтвержденными диагнозами различными методами

| №   | Описание мазка костного мозга                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Установленный диагноз                                                                                                                                                      |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2/2 | <p>Костный мозг: Строма полнокровна, клеточные элементы расположены рыхло. Костные балки нормального гистологического строения. В костномозговых полостях расположен неравномерно распределенной повышенной клеточности костный мозг (относительно возрастной нормы), очагово преобладает жировая ткань. В костномозговых полостях, среди экстравазатов эритроцитов определяется рыхлая интерстициальная лимфоидная инфильтрация из клеток небольших размеров с округло-овальными ядрами, умеренно выраженной светлой цитоплазмой.</p> <p>Элементы гранулоцитопоза и эритропоза редуцированы. Мегакарициты расположены неравномерно, в сниженном количестве, обычных и небольших размеров, с нормо- и гипобулярными ядрами. На срезах парафинового блока проведено ИГХ-исследование № 2648/23 с антителами к Cyclin D1 (SP4), TRAP, CD 20 (L-26). Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20 (мономорфная мембранная реакция), много TRAP позитивных клеток, cyclin D1 (слабая ядерная реакция в части клеток)</p> | <p>ВКЛ</p> <p>Результат патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ (Москва).</p> |
| 3   | <p>Костный мозг. Миелограмма:</p> <p>Бластные клетки – 78,4 %, сегментоядерные нейтрофилы – 18,2 %; эозинофилы – 1,2 %; лимфоидный росток: лимфоциты – 1,0 %; все клетки эритроидного ряда – 1,2%.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Острый промиелоцитарный лейкоз</p> <p>Результат клинико-диагностической лаборатории ННОЦ</p>                                                                            |
| 3/1 | <p>Костный мозг. Иммунофенотип:</p> <p>бластных клеток костного мозга CD34-CD38+ MPO+CD33+CD13+CD117+CD15+HLA-DR-CD19+CD4-CD14-CD36-CD64-cytCD3+cytCD79a-cytCD22.</p> <p>Молекулярно - генетический маркер PML/RARα – обнаружен</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Острый промиелоцитарный лейкоз</p> <p>Результат Республиканского диагностического центра 0</p>                                                                          |

Как видно из Таблицы 2, проведено сравнение мазков-препаратов и представлены подтверждающие диагнозы несколькими лабораторными центрами.

Нами описаны клетки костного мозга №100199 под №1 и установлен первичный диагноз Т-клеточного лейкоза из БГЛ: представленные препараты из пунктата костного мозга клеточные, мономорфные. Отмечаются большие гранулярные лимфоциты, лимфоидная пролиферация до 53,8%. 36% лимфоидных клеток имеют округлую и овальную форму ядра расположены несколько эксцентрично, хроматин конденсированный, ядрышки не просматриваются. Цитоплазма широкая, светло-базофильная содержит разное количество гранул. Эритроидный и гранулоцитарный ростки сужены. Мегакариоциты по препаратам 2-3 функциональная активность сохранена. Морфологическая картина лимфопролиферативного заболевания. Результаты подтверждены иммунофенотипированием методом проточной цитометрии. В исследуемой пробе костного мозга лимфоциты составляют 61,8%, с абберантным иммунофенотипом: CD3 +/TCRαβ + / CD7 +/CD4+/CD2+/CD5+/CD8-/CD19-, что более всего соответствует лимфопролиферативному заболеванию Т - клеточной природы.

Заключение при гистологическом исследовании трепанобиоптата: картина и иммунофенотип соответствуют Т-клеточному лейкозу из больших гранулярных (зернистых) лимфоцитов. (T-LGLL).

В Таблице 2 также представлен следующий мазок №2 в периферической крови. По результатам анализа видно гиперклеточность лимфоцитов с отростками, что свидетельствует клеткам волосатоклеточного лейкоза, которые выглядят следующим образом: большое количество лимфоцитов, среди которых обнаруживаются волосатые клетки, эти

клетки средние с округлым, овальным, почковидным ядром, гомогенной, сглаженной структурой хроматина, нуклеолы отсутствуют или неотчетливые, цитоплазма обильная, светло-голубая с отростками «волосатые» клетки. В некоторых клетках в цитоплазме обнаруживались вакуоли. Среди лимфоцитов 55% клетки среднего размера гомогенной структурой хроматина, в некоторых лимфоцитах видны остатки нуклеол. В первом и во втором случаях преобладали клетки, указанные на рисунке 5 морфология клеток лимфоидного ряда (4 - БГЛ, 8 - ВКЛ).

При первичной диагностике периферической крови в клинико-диагностической лаборатории ННОЦ обнаружены клетки ВКЛ, для подтверждения диагноза отобраны препараты костного мозга - трепанобиоптат и направлены в Республиканский диагностический центр (Астана) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Патологоанатомическое отделение.**

Результаты исследований патологоанатомического отделения Национального медицинского исследовательского центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации: в гистологическом препарате, изготовленном из парафинового блока №46266 трепанобиоптат костного мозга большой по объему. Подтверждающие результаты представлены в Таблице 2 под номерами 2/1 и 2/2 соответственно. Заключение №2/1 в исследованном образце костного мозга популяция клеток, с иммунофенотипом: CD138+/ CD38+/CD117-/CD56+/CD19-/CD20-/Каппа-/λ-, составляет 0,27%. Заключение №2/2 в костном мозге морфологическая картина и данные иммуногистохимического исследования характеризуют субстрат ВКЛ. Код МКБ-10: C91.4. Результаты исследований подтверждены

иммунофенотипирование методом проточной цитометрии двумя независимыми центрами Казахстана и России. Выставлен клинический диагноз ВКЛ.

Изучен мазок костного мозга, указанный в Таблице 2 порядковым номером 3. Описание мазка №3 свидетельствует в том, что большинство бластов представлены крупным и средним размерами ядро разной формы и крупной палочкоядерной и округлой, двумя округлыми соединенными между собой скрученной, складчатой, дольчатой формы обильной азурофильной зернистостью в цитоплазме, местами образующие пучки палочек Ауэра. При гипогранулярном варианте (М3), часто сопровождающемся лейкоцитозом клетки характеризуются гиперхромией, уродливостью ядер и скудной, мелкой пылевидной зернистостью в цитоплазме. На фоне нормальной клеточности пунктата отмечается тотальная бластная инфильтрация костного мозга. Бласты представлены клетками среднего размера с выраженным полиморфизмом ядер, в некоторых из них видны нечеткие нуклеолы.

### Обсуждение

Дифференцировка и созревание клеток эритропоэза происходящая в костном мозге. Эритрон система, объединяющая самые ранние предшественники эритроидного ряда, морфологически идентифицируемые пролиферирующие и непролиферирующие ядродержащие клетки, ретикулоциты и эритроциты. Родоначальными клетками эритропоэза являются бипотентные клетки-предшественники мегакариоцитарно-эритроидного ростка. Эритробласты, проэритроциты, базофильные нормоциты, полихроматофильные нормоциты, оксифильные нормоциты и ретикулоциты в норме встречаются в костном мозге, при обнаружении данных клеток в крови считается аномалией, что приводит к различным заболеваниям крови. На рисунке 1 представлены ретикулоциты направляющиеся из костного мозга в периферическую кровь. Из эритроидного ряда в норме в периферической крови должны встречаться только эритроциты и ретикулоциты.

Дифференцировка и созревание клеток гранулоцитопоза происходит в костном мозге, где из морфологически неидентифицируемых клеток-предшественников формируется пул пролиферирующих гранулоцитов, состоящий из миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов. Все эти клетки характеризуются способностью к делению. В процессе созревания миелобластов в миелоцит клетка проходит 4-6 митотических циклов, образуя 16-64 миелоцита. Резервом «пролиферативной мощности» гранулоцитопоза обладает миелоцитарный пул. Другой пул – образующийся в костном мозге – это непролиферативный, состоящий из созревающих и зрелых клеток – метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты. Созревание клеток сопровождается изменением их морфологии: уменьшением ядра, конденсацией хроматина, исчезновением ядрышек, сегментацией ядра, проявлением специфической зернистости, утратой базофилии и увеличением объема цитоплазмы. Зрелые гранулоциты составляют костномозговой гранулоцитарный резерв, превышающий почти в 10 раз циркулирующий пул гранулоцитов. В целом процесс

Редукция ростков кроветворения. Цитохимическая реакция на МПО резко положительная в 100% бластных клеток. PAS положительная в диффузной форме. С учетом цитохимических исследований и особенностей морфологии бластных клеток изменения в костном мозге соответствует картине острого промиелоцитарного лейкоза (М3). Для подтверждения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование. Клетки острого промиелоцитарного лейкоза представлены на Рисунке 2, пролиферирующих способных к делению (под №6). Результат бластных клеток костного мозга подтвержден иммунофенотипированием, указанный в таблице 2 под номером 3/1 методом проточной цитометрии: Иммунофенотип бластных клеток костного мозга CD34-CD38+ MPO+CD33+CD13+CD117+CD15+HLA-DR-CD19+CD4-CD14-CD36-CD64-cytCD3+cvtCD79a-cvtCD22 – что соответствует миелоидной линейной направленности.

Обнаружен молекулярно-генетический маркер PML/RARa. Установленный диагноз: острый промиелоцитарный лейкоз (М3).

формирования зрелого гранулоцита из миелобласта осуществляется в костном мозге в течение 10-13 дней.

Дифференцировка и созревание клеток мегакариоцитопоза происходит в костном мозге, где из коммитированных, морфологически не идентифицируемых клеток предшественников – формируются колонии мегакариоцитарных клеточных элементов. При созревании клетки проходят три морфологически дифференцируемые стадии: мегакариобласт, промегакариоцит и мегакариоцит. Основная функция мегакариоцитопоза – образование тромбоцитов, поддержание их количества в кровотоке на постоянном уровне. Существуют несколько возможных путей образования тромбоцитов из мегакариоцитов. Они включают в себя: разделение цитоплазмы мегакариоцитов демаркационными мембранами на отдельные тромбоциты.

БГЛ составляют 10-15% от общего числа мононуклеаров периферической крови у взрослых. Большинство этих клеток (85%) относится к НК-клеткам, меньшая часть представляет собой CD3+Т-клетки (15%). Критерием Т-клеток с морфологией БГЛ является увеличение числа данных клеток в крови. Уровень редко превышает 20 тысяч (обычно в пределах 2-20х10<sup>9</sup>/л). У 25-30% больных с Т-БГЛ популяция лейкоэмических клеток мала (<0,5 x 10<sup>9</sup> г/л).

Частота ВКЛ составляет 2% от всех лимфоидных лейкозов. Встречается в возрасте от 26 до 75 лет, в 4 раза чаще у мужчин, чем у женщин. Костный мозг при ВКЛ нормо или гиперклеточный с диффузией лимфоидной инфильтрацией, часто развивается фиброз, процент «волосатых» клеток значительно варьирует (8-60%).

Частота встречаемости острого промиелоцитарного лейкоза составляет 5-10%, преобладает у молодых лиц. Выделяют гипергранулярный и гипогранулярный вариант (М3v). Блок дифференцировки бластных клеток происходит на стадии промиелоцитов, которые составляют морфологический субстрат опухоли.

Исследования показали, что все факторы, учитывающие при подсчете мазков крови и костного мозга, напрямую зависят от качества и количества

дифференцируемых клеток. Появление случайных и систематических ошибок на любой стадии анализа будет снижать достоверность лабораторных результатов и, как следствие, затруднит постановку правильного диагноза и проведение адекватного лечения [8-10].

В зависимости дифференцировки разнообразий выше изученных клеток, а также их изменений качественного и/или количественного состава клеток приводят к различным онкогематологическим заболеваниям, указанными в Таблице 3 (Приложение 1). Нами установлено, что под №1, №49, №74 МЗ, ВКЛ и Т-клеточный лейкоз из БГЛ соответственно (Таблица 3). Количество обнаруженных патологических клеток показаны в Таблице 2, проведен подсчет клеток миелограммы и периферической крови. По микроскопии клеток из всех исследуемых мазков выявлены клетки Т-клеточного лейкоза из БГЛ, ВКЛ и острого промиелоцитарного лейкоза. Морфологическая диагностика клеток крови и костного мозга микроскопическим методом дает

общую гематологическую картину кроветворения, что позволяет установить предварительный диагноз и дать возможность ранней диагностики и правильному лечению. Для подтверждения постановки диагноза в онкогематологии широко применяется метод проточной цитометрии с методами гистологических и гистохимических и молекулярно-генетических исследований.

Лабораторные исследования зачастую служат более чувствительными показателями состояния человека, чем его самочувствие. Результаты анализов отражают физико-химические свойства исследуемой пробы и дают объективную диагностическую информацию в цифровом выражении. Важные решения о стратегии ведения пациента часто основаны на небольших изменениях лабораторных данных. Именно поэтому роль лабораторных анализов, а также спектр и количество проводимых исследований, необходимых в процессе диагностики и лечения заболеваний, постоянно возрастает.

## Выводы

1. Изучены особенности морфологического состава клеток периферической крови и костного мозга (миелограммы) в норме и патологии.

2. Отмечено, что морфологическая дифференцировка морфологического состава микроскопическим методом имеет колоссальное значение в правильном диагнозе и лечении онкогематологических заболеваний, поэтому преимуществом в морфологической клинической диагностике острых и хронических лейкозов будет являться наличие микроскопирования с микроукулярным обозрением.

3. Обнаружены клетки с морфологической особенностью: 1) Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов; 2) Волосатоклеточного лейкоза; 3) Острого промиелоцитарного лейкоза. Морфологическая диагностика микроскопическим методом подтверждена гистологическими исследованиями, и методами проточной цитометрии и молекулярно-генетическими исследованиями.

4. Выявлено, что изменения качественного и/или количественного состава клеток приводят к различным онкогематологическим заболеваниям.

5. Установлено, что неисчерпаемые знания наставника имеют основной фундамент и ступенчатый переход на внедрение и применение инновационных продвинутых методов в области онкогематологии таких, как проточная цитометрия, иммунофенотипирование и молекулярно генетические исследования. Данный шаг инновационного развития предоставит возможность ранней диагностики лейкозов, а также выявление других заболеваний в области онкологии. Применение современных схем лечения позволяют успешно лечить более 70% пациентов.

6. Необходимо постоянное повышение квалификации в науке онкогематологии.

**Благодарность.** Выражаем искреннюю благодарность и уважение руководству Национального научного онкологического центра за предоставление возможности участия в выполнении наукоемких задач.

**Конфликт интересов.** Авторами не заявлен.

**Финансирование.** Нет.

**Вклад авторов.** Концептуализация - К.М.В.; написание и редактирование - К.М.В., С.А.Б.; сбор и анализ данных - К.М.В., С.А.Б., Р.К.У.

## Литература

1. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас / 3-е издание, дополненное. - Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада». - 2011. - С. 368. [\[Google Scholar\]](#)
1. Lugovskaia S.A., Pocht'ar' M.E. Gematologicheskii atlas (Hematological atlas) [in Russian]. 3-e izdanie, dopolnennoe. - Moskva-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada». 2011; 368. [\[Google Scholar\]](#)
2. Абрамов М.Г. Гематологический атлас. - М., - 1979. - С. 276. [\[Google Scholar\]](#)
2. Abramov M.G. Gematologicheskii atlas (Hematological atlas) [in Russian]. - M., 1979; 276. [\[Google Scholar\]](#)
3. Владимирская Е.Б. Механизмы кроветворения и лейкогенеза. - М. - 2007. - С. 152. [\[Google Scholar\]](#)
3. Vladimirskaya E.B. Mekhanizmy krovetvoreniia i leukemogeneza (Mechanisms of hematopoiesis and leukemogenesis) [in Russian]. - M. 2007; 152. [\[Google Scholar\]](#)
4. Абдулкадырова К.М. Гематология: Новейший справочник. - М.: Эксмо. - 2011. - С. 314. [\[Google Scholar\]](#)
4. Abdulkadyrova K.M. Gematologiya: Noveishii spravochnik (Hematology: The Newest Reference) [in Russian]. - M.: Eksmo. 2011; 314. [\[Google Scholar\]](#)
5. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика лейкозов. - М.: Триада. - 2004. - С. 148. Lugovskaia S.A., Morozova V.T., Pocht'ar' M.E. Laboratornaia diagnostika leukozov (Laboratory diagnosis of leukemia) [in Russian]. - M.: Triada. 2004; 148.
6. Zhou D., Jiang R., Xu R., Gui Y. et al. Accessing the cytoskeletal system and its elements in C6 glioma cells and astrocytes by atomic force microscopy. Cell mol Neurobiol. 2008; 28: 895-905. [\[Crossref\]](#)
7. Boeckx N., Renard M., Uyttebrak A. Acute monocytic leukemia with histiocytic features. Br J Haematol. 2007; 137(1): 2. [\[Crossref\]](#)

8. Willman S.M., Cooper J.J., Appelbun F.R., Willman C.L. et al. Blasts from elder acute myeloid leukemia patients are characterized by low level of culture and drug-induced apoptosis. *Leuk Red.* 2011; 25(1): 23-32. [[Crossref](#)]
9. Cheng Y, Wang Y, Wang H. Cytogenetic profile of de novo acute myeloid leukemia a study based on 1432 patients in a single institution of China. *Leukemia.* 2009; 23: 1801-1806. [[Crossref](#)]
10. Cheng R., Yuan Y., Chen T. Morphology, differentiation and adhesion molecule expression changes of bone marrow mesenchymal stem cell from acute myeloid leukemia patients. *Mol Med Rep.* 2014; 9(1): 293-298. [[Crossref](#)]
11. He G., Wang C., Li R., Tan H. et al. Clinical and laboratory features of seven patients with acute myeloid leukemia (AML) - M2/M3 and elevated myeloblasts and abnormal promyelocytes. *Cancer Cell International.* 2014; 12: 111. [[Crossref](#)]
12. Grisolan J.L., O'Neal J., Cain J., Tomasson M.H. An activated receptors tyrosine kinase, TEL/PDGFbetaR, cooperates with AML1/ETO to induce acute myeloid leukemia in mice. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003; 100: 9506-9511. [[Crossref](#)]
13. Kern W., Haferlach C., Haferlach T., Schnittger S. Monitoring of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2008; 112: 4-16. [[Crossref](#)]
14. Schlenk R.F., Dohner K., Krauter J. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Eng J Med.* 2008; 358: 1909-1918. [[Crossref](#)]

### Онкогематологиялық аурулар кезіндегі қан жасушалары мен сүйек кемігінің морфологиясын зерттеу

[Козлова М.В.](#)<sup>1</sup>, [Суюнова А.Б.](#)<sup>2</sup>, Рыспаева К.У.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ментор, клиникалық диагностикалық зертханасының морфолог дәрігері, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: kozlova\_mariya1@mail.ru

<sup>2</sup> Клиникалық диагностикалық зертханасының маманы, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: ayagozz@mail.ru

<sup>3</sup> Клиникалық диагностикалық зертханасының лаборанты, Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Астана, Қазақстан. E-mail: ryspaeva71@mail.ru

#### Түйіндемесі

Жедел промиелоцитарлы лейкозда сүйек кемігін морфологиялық зерттеу маңызды, себебі лейкоздың осы нұсқасына тән гипергранулярлы ісік жасушаларын шеткергі қанға қарағанда едәуір көп мөлшерде анықтау диагностикалық мәнге ие.

Зерттеудің мақсаты: онкогематологиялық аурулары бар науқастарда перифериялық қан мен сүйек кемігінің жасушаларының морфологиялық құрамын зерттеу.

Әдістері. Бұл зерттеуде теориялық және практикалық әдістер қолданылды. Қан мен сүйек кемігінің жағындылары жарық микроскопиясы арқылы талданады. Ұлттық ғылыми онкология орталығының №1 онкогематология және №2 онкогематология бөлімшелеріндегі науқастардан сүйек кемігінің пункциясы мен шеткергі қаннан жағындылар алынды.

Нәтижесі. Перифериялық қанда және сүйек кемігін пункциялауда жарылыс инфильтрациясы байқалады. Жарылыстар (атипті промиелоциттер) ядролардың айқын полиморфизмі (бұралған, қатпарлы, лобты, ұсқынсыз формалар) орташа өлшемді жасушалармен ұсынылған, олардың кейбірінде анық емес ядролар көрінеді. Көк цитоплазмада азурофилді түйіршіктер мен Ауэр таяқшалары көп. 100% бласт жасушаларында МПО-ға цитохимиялық реакция күрт оң. Бласттық жасушалардың морфологиясының ерекшеліктерін және цитохимиялық зерттеулерді ескере отырып, сүйек кемігіндегі өзгерістер жедел промиелоцитарлы лейкозға (М3) сәйкес келеді. Алынған нәтижелер басқа зертханалармен расталды, бұл гистологиялық және иммуногистохимиялық зерттеулер және ағынды цитометрия әдістер көмегімен жүзеге асырылды.

Қорытынды. Жасушалардың морфологиялық құрамын зерттеу негізінде анықталған қан және сүйек кемігі жасушалары патологиялық болып табылады және ағынды цитометрияны қолдану арқылы науқасты әрі қарай зерттеуді, тереңдік биопсияның гистологиялық зерттеуін және молекулалық-генетикалық зерттеулерді қажет етеді. Жасушалардың морфологиялық құрамының сапалық және сандық өзгерістерінің нәтижелері онкогематологиялық ауруларды ерте диагностикалауда үлкен әсер етеді.

Түйін сөздер: Т-жасушалық лейкоз, түкті жасушалы лейкоз, промиелоцитарлы лейкоз.

### Study of the Morphology of Blood Cells and Bone Marrow in Oncohematological Diseases

[Mariya Kozlova](#)<sup>1</sup>, [Ayagoz Suyunova](#)<sup>2</sup>, Kymbat Ryspayeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mentor, morphologist of the highest category, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: kozlova\_mariya1@mail.ru E-mail: kozlova\_mariya1@mail.ru

<sup>2</sup> Clinical diagnostic laboratory specialist, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: ayagozz@mail.ru

<sup>3</sup> Laboratory assistant of the clinical diagnostic laboratory, National Scientific Oncology Center, Astana, Kazakhstan. E-mail: ryspaeva71@mail.ru

#### Abstract

Morphological examination of bone marrow in acute promyelocytic leukemia is important, since the detection of hypergranular tumor cells typical for this variant of leukemia in significantly greater numbers than in peripheral blood has diagnostic significance.

Objective. To study the morphological composition of peripheral blood and bone marrow cells in patients with oncohematological diseases.

Methods. This study used theoretical and practical methods. Blood and bone marrow smears were analyzed using light microscopy. Smears were collected from bone marrow puncture and peripheral blood from patients in the departments of Oncohematology No. 1 and Oncohematology No. 2 of the National Scientific Oncology Center.

**Results.** Blast infiltration is observed in peripheral blood and bone marrow puncture. Blasts (atypical promyelocytes) are represented by medium-sized cells with pronounced polymorphism of nuclei (twisted, folded, lobed, ugly forms), in some of them fuzzy nucleoli are visible. The blue cytoplasm contains abundant azurophilic granules and Auer rods. The cytochemical reaction to MPO is sharply positive in 100% blast cells. Taking into account the characteristics of the morphology of blast cells and cytochemical studies, changes in the bone marrow correspond to acute promyelocytic leukemia (M3). The results obtained were confirmed by other laboratories: histological and immunohistochemical studies and flow cytometry.

**Conclusion.** Based on the study of the morphological composition of the cells, the detected blood and bone marrow cells are pathological and require further examination of the patient using flow cytometry, histological examination of trephine biopsy, and molecular genetic research. The results of qualitative and quantitative changes in the morphological composition of cells have a huge impact in the early diagnosis of oncohematological diseases.

**Keywords:** Calprotectin, transferrin, hemoglobin, colorectal cancer, inflammation, intestine.

Приложение 1

Таблица 3 - Перечень гематологических заболеваний

| № п/п                                                                                                             | Наименование гематологических заболеваний                                                                                                            | В ходе исследования выявлены патологические клетки и поставлены диагнозы. Представленные диагнозы в статье: |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Острые лейкозы/ Острые миелоидные лейкозы:<br>Острые миелоидные лейкозы с определяющими генетическими аномалиями: |                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| 1                                                                                                                 | Острый промиелоцитарный лейкоз с химерным геном PML: RARA                                                                                            | M3                                                                                                          |
| 2                                                                                                                 | Острый миелоидный лейкоз с химерным геном RUNX1: RUNX1T1;                                                                                            |                                                                                                             |
| 3                                                                                                                 | Острый миелоидный лейкоз с химерным геном CBFB: MYN11;                                                                                               |                                                                                                             |
| 4                                                                                                                 | Острый миелоидный лейкоз с перестройкой KMT2A;                                                                                                       |                                                                                                             |
| 5                                                                                                                 | Острый миелоидный лейкоз с химерным геном DEK: NUP214;                                                                                               |                                                                                                             |
| 6                                                                                                                 | ОМЛ, связанный с миелодисплазией;                                                                                                                    |                                                                                                             |
| 7                                                                                                                 | ОМЛ, связанный с предшествующей терапией;                                                                                                            |                                                                                                             |
| 8                                                                                                                 | Острые миелоидные лейкозы, определяемые дифференцировкой;                                                                                            |                                                                                                             |
| 9                                                                                                                 | Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой;                                                                                             |                                                                                                             |
| 10                                                                                                                | Острый миелобластный лейкоз без созревания;                                                                                                          |                                                                                                             |
| 11                                                                                                                | Острый миелобластный лейкоз с созреванием;                                                                                                           |                                                                                                             |
| 12                                                                                                                | Острый миелоидный лейкоз;                                                                                                                            |                                                                                                             |
| 13                                                                                                                | Острый моноцитарный лейкоз;                                                                                                                          |                                                                                                             |
| 14                                                                                                                | Острый эритроидный лейкоз;                                                                                                                           |                                                                                                             |
| 15                                                                                                                | Острый мегакариобластный лейкоз;                                                                                                                     |                                                                                                             |
| 16                                                                                                                | ОМЛ, ассоциированный с синдромом Дауна;                                                                                                              |                                                                                                             |
| 17                                                                                                                | Острый базофильный лейкоз.                                                                                                                           |                                                                                                             |
| Острые лимфобластные лейкозы                                                                                      |                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| 18                                                                                                                | В-клеточные острые лимфобластные лейкозы;                                                                                                            |                                                                                                             |
| 19                                                                                                                | ОЛЛ из ранних В-клеток предшественников (про-В-ОЛЛ, В-I);                                                                                            |                                                                                                             |
| 20                                                                                                                | Пре-пре-В-клеточный вариант ОЛЛ (В-II);                                                                                                              |                                                                                                             |
| 21                                                                                                                | Пре-В-клеточный вариант ОЛЛ (В-III);                                                                                                                 |                                                                                                             |
| 22                                                                                                                | В-клеточный ОЛЛ (В-III);                                                                                                                             |                                                                                                             |
| 23                                                                                                                | Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз;                                                                                                             |                                                                                                             |
| 24                                                                                                                | Пре-Т-клеточный ОЛЛ;                                                                                                                                 |                                                                                                             |
| 25                                                                                                                | 4Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, вертикальный вариант;                                                                                      |                                                                                                             |
| 26                                                                                                                | Лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников;                                                                                         |                                                                                                             |
| 27                                                                                                                | Острые лейкозы неясной линейности, иммунофенотипически определяемые: смешанно-линейные варианты острых лейкозов; острый недифференцированный лейкоз; |                                                                                                             |
| 28                                                                                                                | Гистиоцитарные/дентритноклеточные неоплазии: плазмощитоидная дентритноклеточная неоплазия.                                                           |                                                                                                             |
| Миелодиспластические новообразования:                                                                             |                                                                                                                                                      |                                                                                                             |
| 29                                                                                                                | МДС с определяемыми генетическими аномалиями;                                                                                                        |                                                                                                             |
| 30                                                                                                                | МДС с низким количеством бластов и изолированной делецией 5q (MDS-5q);                                                                               |                                                                                                             |
| 31                                                                                                                | МДС с низким количеством бластов и SF3B1 – мутацией (MDSF3B1);                                                                                       |                                                                                                             |

Продолжение Таблицы 3 - Перечень гематологических заболеваний

| № п/п                                                                                                  | Наименование гематологических заболеваний                                                     | В ходе исследования выявлены патологические клетки и поставлены диагнозы. Представленные диагнозы в статье: |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Миелодиспластические новообразования:                                                                  |                                                                                               |                                                                                                             |
| 32                                                                                                     | МДС с биалельной иннактивацией TP53 (MDS-bi TP53;                                             |                                                                                                             |
| 33                                                                                                     | Миелодиспластические новообразования, морфологически определяемые:                            |                                                                                                             |
| 34                                                                                                     | МДС с низким количеством бластов (MDS-LB);                                                    |                                                                                                             |
| 35                                                                                                     | МДС гипопластический (MDS-h);                                                                 |                                                                                                             |
| 36                                                                                                     | МДС с избытком бластов (МДС-ИБ).                                                              |                                                                                                             |
| Миелолипролиферативные новообразования:                                                                |                                                                                               |                                                                                                             |
| 37                                                                                                     | Хронический миелолейкоз;                                                                      |                                                                                                             |
| 38                                                                                                     | Ph-негативные миелолипролиферативные новообразования: первичный миелофиброз;                  |                                                                                                             |
| 39                                                                                                     | Истинная полицитемия;                                                                         |                                                                                                             |
| 40                                                                                                     | Эссенциальная тромбоцитемия;                                                                  |                                                                                                             |
| 41                                                                                                     | Хронический нейтрофильный лейкоз;                                                             |                                                                                                             |
| 42                                                                                                     | Хронический эозинофильный лейкоз;                                                             |                                                                                                             |
| 43                                                                                                     | Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз;                                                          |                                                                                                             |
| 44                                                                                                     | Мастоцитоз                                                                                    |                                                                                                             |
| Миелодиспластические/Миелолипролиферативные новообразования:                                           |                                                                                               |                                                                                                             |
| 45                                                                                                     | Хронический миеломоноцитарный лейкоз;                                                         |                                                                                                             |
| 46                                                                                                     | МДС / Миелолипролиферативное новообразование с мутацией SF3B1 и тромбоцитозом                 |                                                                                                             |
| Лимфолипролиферативные новообразования. В-клеточные новообразования из зрелых (периферических) клеток: |                                                                                               |                                                                                                             |
| 47                                                                                                     | Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз;                                                        |                                                                                                             |
| 48                                                                                                     | Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов;                                          |                                                                                                             |
| 49                                                                                                     | Волосатоклеточный лейкоз;                                                                     | ВКЛ                                                                                                         |
| 50                                                                                                     | Лимфома маргинальной зоны селезенки;                                                          |                                                                                                             |
| 51                                                                                                     | Диффузная В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов красной пульпы селезенки;                   |                                                                                                             |
| 52                                                                                                     | В-клеточная лимфома/лейкоз селезенки с выраженными нуклеолами (ранее «вариантная форма ВКЛ»); |                                                                                                             |
| 53                                                                                                     | Лимфоплазмоцитарная лимфома;                                                                  |                                                                                                             |
| 54                                                                                                     | В-клеточная лимфома маргинальной зоны;                                                        |                                                                                                             |
| 55                                                                                                     | Фолликулярная лимфома;                                                                        |                                                                                                             |
| 56                                                                                                     | Мантийноклеточная лимфома.                                                                    |                                                                                                             |
| Плазмоклеточные новообразования и другие заболевания, сопровождающиеся парапротеинемией:               |                                                                                               |                                                                                                             |
| 57                                                                                                     | Моноклональные гаммапатии;                                                                    |                                                                                                             |
| 58                                                                                                     | Первичная болезнь холодовых агглютининов;                                                     |                                                                                                             |
| 59                                                                                                     | IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS);                                |                                                                                                             |
| 60                                                                                                     | Не IgM-моноклональная гаммапатия неопределенного значения;                                    |                                                                                                             |
| 61                                                                                                     | Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ);                                         |                                                                                                             |
| 62                                                                                                     | Плазмоклеточные новообразования;                                                              |                                                                                                             |
| 63                                                                                                     | Плазмоцитомы;                                                                                 |                                                                                                             |
| 64                                                                                                     | Плазмоклеточная/множественная миелома;                                                        |                                                                                                             |
| 65                                                                                                     | Острый плазмоклеточный лейкоз;                                                                |                                                                                                             |
| 66                                                                                                     | Редкие плазмоклеточные опухоли, ассоциированные с паранеопластическим синдромом;              |                                                                                                             |
| 67                                                                                                     | Болезни тяжелых цепей                                                                         |                                                                                                             |
| Крупноклеточные В-клеточные лимфомы:                                                                   |                                                                                               |                                                                                                             |
| 68                                                                                                     | Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, NOS;                                           |                                                                                                             |
| 69                                                                                                     | Первичная В-клеточная крупноклеточная лимфома средостения;                                    |                                                                                                             |
| 70                                                                                                     | В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности неуточненные (NUS);                     |                                                                                                             |
| 71                                                                                                     | Лимфома Беркитта.                                                                             |                                                                                                             |
| 72                                                                                                     | Ассоциированные В-клеточные пролиферации и лимфомы: первичная лимфома серозных полостей.      |                                                                                                             |
| Зрелые Т и НК-клеточные новообразования:                                                               |                                                                                               |                                                                                                             |
| 73                                                                                                     | Т-пролимфоцитарный лейкоз;                                                                    |                                                                                                             |
| 74                                                                                                     | Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов;                                         | Т клеточный лейкоз из БГЛ                                                                                   |
| 75                                                                                                     | НК-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов;                                        |                                                                                                             |
| 76                                                                                                     | Синдром Сезари; агрессивный НК-клеточный лейкоз;                                              |                                                                                                             |
| 77                                                                                                     | Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома;                                                         |                                                                                                             |
| 78                                                                                                     | Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, NOS.                                  |                                                                                                             |
| Анемии                                                                                                 |                                                                                               |                                                                                                             |

Продолжение Таблицы 3 - Перечень гематологических заболеваний

| №<br>п/п | Наименование гематологических заболеваний                                 | В ходе исследования<br>выявлены патологические<br>клетки и поставлены<br>диагнозы.<br>Представленные диагнозы<br>в статье: |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | Гипохромные анемии                                                        |                                                                                                                            |
| 79       | Железодефицитная анемия                                                   |                                                                                                                            |
| 80       | Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов (сидеробластные анемии) |                                                                                                                            |
|          | Нормохромные анемии                                                       |                                                                                                                            |
| 81       | Анемии хронических заболеваний                                            |                                                                                                                            |
| 82       | Анемии при хронической почечной недостаточности                           |                                                                                                                            |
| 83       | Апластическая анемия                                                      |                                                                                                                            |
| 84       | Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга                        |                                                                                                                            |
|          | Макроцитарные анемии                                                      |                                                                                                                            |
| 85       | Мегалобластная анемия                                                     |                                                                                                                            |
| 86       | В12-дефицитная анемия                                                     |                                                                                                                            |
| 87       | Другие заболевания крови                                                  |                                                                                                                            |