ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

Ризаева Ф.А., Маткаримова Д.С.

Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Аннотация

Цель: оценить особенности лабораторных гематологических показателей периферической крови и костного мозга у детей с различными иммунологическими вариантами ОЛЛ.

Материалы и методы. Обследовано 70 детей с впервые диагностированным ОЛЛ, из которых 55 пациентов имели В-ОЛЛ и 15 – Т-ОЛЛ. Контрольную группу составили 95 практически здоровых детей. Проведен анализ показателей общего анализа крови, лейкоцитарной формулы и миелограммы.

Результаты. У больных ОЛЛ выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина до 63,7±1,2 г/л, эритроцитов до 1,9±0,04 х 10^{12}/л и тромбоцитов до 54,2±5,6 х 10^{9}/л на фоне повышения лейкоцитов до 51,0±5,9 х 10^{9}/л и СОЭ до 49,1±1,9 мм/ч ($p<0,001$). Наиболее выраженные изменения зарегистрированы при Т-ОЛЛ, характеризующемся более глубокими проявлениями анемии, тромбоцитопении, нейтропении и высоким содержанием бластных клеток в периферической крови и костном мозге. В миелограмме отмечалось увеличение бластов до 68,7±2,0%, достигающее 74,9±5,8% при Т-ОЛЛ, сопровождавшееся угнетением гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения.

Заключение. Т-клеточный вариант ОЛЛ характеризуется наиболее тяжелыми нарушениями гемопоэза. Комплексная оценка лабораторных

показателей периферической крови и костного мозга позволяет повысить эффективность диагностики, стратификации риска и мониторинга терапии у детей с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, В-ОЛЛ, Т-ОЛЛ, гемограмма, миелограмма, бластные клетки, анемия, тромбоцитопения, костный мозг.

Annotatsiya

Tadqiqot maqsadi. OLLning turli immunologik variantlariga ega bo‘lgan bolalarda periferik qon va suyak ko‘migining laborator gematologik ko‘rsatkichlarini o‘rganish.

Materiallar va usullar. Birlamchi tashxis qo‘yilgan 70 nafar OLL bilan kasallangan bola tekshirildi. Ulardan 55 nafari B-OLL, 15 nafari esa T-OLL bilan kasallangan edi. Nazorat guruhini 95 nafar sog‘lom bolalar tashkil etdi. Umumiy qon tahlili, leykotsitar formula va miyelogramma ko‘rsatkichlari o‘rganildi.

Natijalar. OLL bilan kasallangan bolalarda gemoglobin miqdori 63,7±1,2 g/l gacha, eritrotsitlar soni 1,9±0,04 x 10^{12}/l gacha va trombotsitlar soni 54,2±5,6 x 10^{9}/l gacha sezilarli kamaygani aniqlandi. Shu bilan birga leykotsitlar soni 51,0±5,9 x 10^{9}/l gacha va ECHT 49,1±1,9 mm/soat gacha oshgani kuzatildi ($p<0,001$). Eng og‘ir o‘zgarishlar T-OLL guruhida qayd etilib, anemiya, trombotsitopeniya, neytropeniya va blast hujayralarining yuqori darajasi bilan tavsiflandi. Miyelogrammada blast hujayralari miqdori o‘rtacha 68,7±2,0% ni tashkil etib, T-OLLda 74,9±5,8% gacha yetdi.

Xulosa. T-hujayrali OLL gemopoezning eng chuqur buzilishlari bilan kechadi. Periferik qon va suyak ko‘migi ko‘rsatkichlarini kompleks baholash OLL diagnostikasi, xavfni stratifikatsiyalash va davolash monitoringini takomillashtirish imkonini beradi.

Kalit so‘zlar: o‘tkir limfoblast leykoz, bolalar, B-OLL, T-OLL, gemogramma, miyelogramma, blast hujayralar, anemiya, trombotsitopeniya, suyak ko‘migi.

Abstract

Objective. To evaluate hematological characteristics of peripheral blood and bone marrow in children with different immunological variants of acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods. The study included 70 children newly diagnosed with ALL, including 55 patients with B-cell ALL and 15 patients with T-cell ALL. The control group consisted of 95 healthy children. Complete blood count, leukocyte differential analysis, and bone marrow examination were performed.

Results. Patients with ALL demonstrated significant reductions in hemoglobin levels (63.7±1.2 g/l), erythrocyte count (1.9±0.04 x 10^{12}/l), and platelet count (54.2±5.6 x 10^{9}/l), accompanied by marked leukocytosis (51.0±5.9 x 10^{9}/l) and elevated erythrocyte sedimentation rate (49.1±1.9 mm/h) ($p<0.001$). The most pronounced abnormalities were observed in T-cell ALL, characterized by severe anemia, thrombocytopenia, neutropenia, and increased blast cell burden. Bone marrow examination revealed blast infiltration of 68.7±2.0%, reaching 74.9±5.8% in T-cell ALL, along with suppression of granulocytic and megakaryocytic hematopoiesis.

Conclusion. T-cell ALL is associated with more profound hematopoietic impairment compared with B-cell ALL. Comprehensive assessment of peripheral blood and bone marrow parameters improves diagnostic accuracy, risk stratification, and therapeutic monitoring in pediatric ALL patients.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, B-ALL, T-ALL, complete blood count, myelogram, blast cells, anemia, thrombocytopenia, bone marrow.

Актуальность. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием системы крови у детей и составляет около 75–80% всех острых лейкозов детского возраста [2,5,11, 20]. Несмотря на значительные достижения современной детской онкогематологии, своевременная диагностика, оценка прогностических

факторов и ранняя стратификация риска остаются ключевыми задачами, определяющими эффективность лечения и долгосрочную выживаемость пациентов [1,3,7]. Первостепенное значение в диагностическом алгоритме имеют лабораторные гематологические показатели периферической крови и костного мозга, отражающие степень опухолевой инфильтрации, угнетение нормального гемопоэза и биологические особенности заболевания [4,6,13,15].

Современные исследования свидетельствуют, что выраженность анемии, тромбоцитопении, лейкоцитоза, уровнем бластемии и глубина поражения костного мозга тесно связаны с иммунологическим вариантом ОЛЛ, риском развития осложнений и прогнозом заболевания [8,10, 12, 18].

В последние годы особое внимание уделяется комплексной оценке клинико-гематологических показателей как доступных биомаркеров ранней диагностики и мониторинга эффективности терапии, позволяющих оптимизировать стратификацию риска у детей с В- и Т-клеточными вариантами ОЛЛ [5,10, 16,19].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку лабораторных гематологических показателей периферической крови и костного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом в зависимости от иммунологического варианта заболевания.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-гематологическое исследование 70 детей (от 1 года до 18 лет) с впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом, проходивших лечение в детском центре онкологии, гематологии и иммунологии (ДЦОГиИ, г. Ташкент) с 2020 по 2026 гг. Контрольную группу составили 45 практически здоровых детей. Среди пациентов с ОЛЛ выделены две подгруппы: В-ОЛЛ (n=55) и Т-ОЛЛ (n=15). Всем больным выполнены общий анализ периферической крови, исследование лейкоцитарной формулы, морфологическое исследование костного мозга с определением бластных клеток, клеточного состава миелограммы и основных эритроцитарных

индексов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов анализа. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализируя средние уровни показателей клинического анализа крови в группе больных ОЛЛ по отношению к контролю также установлено снижение медианы гемоглобина и эритроцитов в 2.04 (63,7±1,2 г/л; P<0.01) и 2.3 раза (1,9±0,04 х 10^{12}/л; P<0.001). Однако это снижение было менее выраженным по сравнению с основной группой и с группой ОМЛ. Между тем, оценивая динамику этих показателей в группах с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ было обнаружено максимальный их число наблюдалось при В-ОЛЛ (66,2±1,9 г/л; P<0.01 и 2,0±0,07 х 10^{12}/л; P<0.001), а минимальное при Т-ОЛЛ (57,1±1,8 г/л; P<0.01 и 1,7±0,07 х 10^{12}/л; P<0.001) (таблица 1.).

Таблица 1.

Медиана основных показателей клинического анализа крови при ОЛЛ, (M±m)

Показатели	Группа			
	Контрольная здоровая, n=45	**Группа с ОЛЛ, n=70**	**Пациенты с В-ОЛЛ, n=55**	**Пациенты с Т-ОЛЛ, n=15**
Гемоглобин, г/л	130,2±3,4	63,7±1,2**	66,2±1,9**	57,1±1,8**
Эритроциты (х10^{12}/л)	4,4±0,6	1,9±0,04**	2,0±0,07**	1,7±0,07***
Тромбоциты (х10^{9}/л)	290,2±3,1	54,2±5,6***	63,8±7,9***	41,0±4,8***
Лейкоциты (х10^{9}/л)	5,4±0,9	51,0±5,9***	45,5±9,4***	62,9±4,5***
СОЭ, мм/ч	5,1±1,1	49,1±1,9***	46,3±2,6***	57,3±4,0***

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем: * - P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001.

Более того аналогичная динамика была характерна и для медианы тромбоцитов, которая в сравнении с контролем если в общей группе пациентов с ОЛЛ снижалась в 5,3 раза (54,2±5,6 х 10^9/л; P<0.001), то при В-ОЛЛ в 4,5 раза (63,8±7,9 х 10^9/л; P<0.001) и при Т-ОЛЛ уже в 7,1 раза (41,0±4,8 х 10^9/л; P<0.001)

Вместе с этим, содержание лейкоцитов и уровень СОЭ в среднем при ОЛЛ увеличивались достоверно в 9,4 раз (51,0±5,9 х 10^9/л; P<0.001) и 9,6 раза (49,1±1,9 мм\ч; P<0.001) соответственно. В то время как при В-ОЛЛ они превышали аналогичные в контроле в 8,4 раз (45,5±9,4 х 10^9/л; P<0.001) и 9,1 раза (46,3±2,6 мм\ч; P<0.001), а при Т-ОЛЛ в 1,6 раз (62,9±4,5 х 10^9/л; P<0.001) и 11,2 раза (57,3±4,0 мм\ч; P<0.001) соответственно (смотрите Таблицу 3.14).

Со стороны бластных клеток было обнаружено их повышение до 37,9±2,9% в общей группе с ОЛЛ, тогда как при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ их медиана достигала 34,8±3,8% и 44,1±7,7% соответственно. В динамике нейтрофильных элементов при всех вариантах ОЛЛ (24,7±1,0%; P<0.01) наблюдалось снижение их среднего содержания. Однако, если максимальное их число было зарегистрировано при В-ОЛЛ (27,1±1,3%; P<0.01), то минимальное при Т-ОЛЛ (17,1±2,1%; P<0.001). Между тем, среднее число лимфоцитов как при В-ОЛЛ (35,1±2,6%; P>0.05), так и при Т-ОЛЛ (36,4±5,9; P>0.05) оказалось наибольшим (смотрите Таблицу 3.14таблица 2.).

Таблица 2.

Медиана показателей лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови при ОЛЛ, (M±m)

Показатели	Группа			
	Контрольная здоровая, n=45	Группа с ОЛЛ, n=70	Пациенты с В-ОЛЛ, n=55	Пациенты с Т-ОЛЛ, n=15

Бластные клетки, (%)	-	37,9±2,9***	34,8±3,8***	44,1±7,7***
Нейтрофилы (%)	60,1±1,8	24,7±1,0**	27,1±1,3**	17,1±2,1***
Лимфоциты (%)	30,5±1,2	34,4±2,0	35,1±2,6	36,4±5,9
Моноциты (%)	5,7±0,1	2,5±0,2**	2,6±0,3**	2,0±0,4***
Эозинофилы (%)	1,2±0,8	0,5±0,1***	0,4±0,1***	0,4±0,2***

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем: * - P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001.

Медиана же моноцитов по сравнению с контролем оказалась ниже почти в 2,2 раза (2,5±0,2%; P<0.01) в общей группе с ОЛЛ, тогда как при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ она снизилась в 2,2 раза (2,6±0,3%; P<0.01) и 2,85 раза (2,6±0,3%; P<0.001). Более того, снижение наблюдалось и в отношении медианы эозинофилов в общей группе с ОЛЛ в 10,2 раза (0,5±0,1%; P<0.001), при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ в 17,0 раза (0,4±0,1%; P<0.001 и 0,4±0,2%; P<0.001).

Со стороны медианы показателей индексов эритроцитов как в общей группе с ОЛЛ, так при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ статистически значимых отклонений от контроля не наблюдалось (таблица 3.).

Таблица 3.

Медиана индексов эритроцитов в клиническом анализе крови при ОЛЛ, (M±m)

Показатели	**Группа**			
	Контрольная здоровая, n=45	**Группа с ОЛЛ, n=70**	**Пациенты с В-ОЛЛ, n=55**	**Пациенты с Т-ОЛЛ, n=15**
MCV (фл)	90,3±1,9	81,9±0,7	82,8±0,9	80,4±1,2
MCH (пг)	30,2±0,4	28,4±0,5	27,7±0,8	25,8±1,2
MCHC (г/%)	33,6±0,8	31,3±0,4	31,3±0,5	29,4±0,7
RDW (%)	11,3±0,1	14,6±0,3	13,6±0,4	15,5±0,6

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с контролем: * - P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001.

Таким образом, сравнивая динамику показателей клинического анализа крови среди пациентов ОЛЛ было установлено, что число тромбоцитов оказалось наименьшим при Т-ОЛЛ (41,0±4,8 x10^9/л), а медиана лейкоцитов, своего максимума также достигала при Т-ОЛЛ (62,9±4,5 x10^9/л).

В то же время, основным показателем для верификации ОЛ послужило обнаружение морфологического субстрата заболевания – бластных клеток содержание в периферической крови на более высоких цифрах регистрировалось у пациентов с Т-ОЛЛ (44,1±7,7%). В связи с этим, наблюдалось закономерное снижение числа нейтрофилов при всех вариантах ОЛЛ с минимальными значениями при Т-ОЛЛ (17,1±2,1%).

Сравнивая динамику основных гематологических костномозговых показателей в группе пациентов с ОЛЛ установлено увеличение числа бластных клеток до 65,5±2,5% и выраженное снижение нейтрофильных клеток до 17,0±1,2% (P<0.01). Анализируя эти показатели у пациентов с В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ установлена их медиана равная 65,5±2,5% и 19,9±1,6% (В-ОЛЛ), а также 74,9±5,8% и 10,0±2,1% (Т-ОЛЛ) соответственно (таблица 4.).

Таблица 4.

Медиана показателей миелограммы у пациентов с ОЛЛ, (M±m)

Показатели	**норма**	**Группа с ОЛЛ, n=70**	**Пациенты с В-ОЛЛ, n=55**	**Пациенты с Т-ОЛЛ, n=15**
Бласты, %	0,1-1,1	68,7±2,0***	65,5±2,5***	74,9±5,8***
Нейтрофильные элементы, %	52,7-68,9	17,0±1,2***	19,9±1,6***	10,0±2,1***
Лимфоциты, %	4,3-13,7	14,8±0,8***	14,4±0,7***	15,2±3,0***

Сумма эритроидных элементов, %	14,5-26,5	11,8±0,2	12,2±0,2	10,5±0,5
Л:Э	2,1-4,5:1	8,5:1	8,2:1	9,5:1
МГК	5-12	2,8±0,2	3,2±0,3	2,0±0,3***

Примечание: *- достоверность различий по сравнению с нормой: * - P<0.05; ** -P<0.01; *** -P<0.001.

Одновременно, если в общей группе пациентов с ОЛЛ содержание лимфоцитов достигало 14,8±0,8%, то при В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ их число соответствовало 14,4±0,7% и 15,2±3,0%. Помимо этих особенностей при ОЛЛ наблюдалось снижение суммы эритроидных клеток до 11,8±0,2%, при их снижении у пациентов с В-ОЛЛ до 12,2±0,2% и при Т-ОЛЛ до 10,5±0,5%.

Медиана мегакариоцитов в общей группе с ОЛЛ в поле зрения составила 2,8±0,2, при В-ОЛЛ – 3,2±0,3 и при Т-ОЛЛ - 2,0±0,3.

Отношение лейкоцитарных и эритробластических элементов в общей группе с ОЛЛ составило 8,5:1, при В-ОЛЛ – 8,2:1 и Т-ОЛЛ – 9,5:1.

Таким образом, оценивая морфологию костного мозга, была обнаружена характерная картина для ОЛ, отличавшаяся от картины нормального кроветворения увеличением количества бластных клеток с одновременным снижением числа зрелых гранулоцитарных элементов, сужением эритроидного ростка с закономерным уменьшением числа эритроидных элементов и мегакариоцитов. Однако, важно отметить, что наибольшего своего числа бластные клетки достигали при Т-ОЛЛ варианте, при котором регистрировалось и наибольшее снижение нейтрофильных клеток при большей встречаемости лимфоцитов.

В завершении обсуждения результатов, описанных в третьей главе, можно сделать вывод, что патогномоничными в клинической картине ОЛ является наличие анемического, геморрагического, инфекционного, интоксикационного и гиперпластического синдромов выраженность которых

во многом зависит от степени нарушения костномозгового кроветворения и бластной нагрузки.

Одновременно, степень выраженности изменений в периферической крови и в костном мозге при характерном для всех вариантов ОЛ эритро- и тромбоцитопении, бластоза и снижения содержания зрелых нейтрофилов, нарушения при Т-ОЛЛ отличаются своей глубиной и тяжестью.

Заключение. Лабораторные гематологические показатели являются высокоинформативными критериями диагностики и оценки тяжести острого лимфобластного лейкоза у детей. Наиболее выраженные изменения периферической крови и костного мозга выявлены при Т-клеточном варианте заболевания, характеризующемся более глубокими проявлениями анемии, тромбоцитопении, нейтропении, высокой бластной нагрузкой и выраженным угнетением нормального кроветворения. Комплексная оценка показателей клинического анализа крови и миелограммы позволяет повысить точность ранней диагностики, оптимизировать стратификацию риска и совершенствовать мониторинг эффективности терапии у детей с различными иммунологическими вариантами ОЛЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Belver L., Ferrando A. The genetics and mechanisms of T-cell ALL. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(9):567–584.

2. Bhojwani D., Yang J.J., Pui C.H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68(5):951–965.

3. Brown P.A., Shah B., Advani A. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(8):563–601.

4. Conter V., Valsecchi M.G., Buldini B. Risk-adapted therapy in pediatric ALL. *Haematologica*. 2024;109(2):281–292.

5. Gu Z., Churchman M.L., Roberts K.G. Genomic analyses identify recurrent MEF2D fusions in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Commun*. 2021;12:245.

6. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1541–1554. DOI: 10.1056/NEJMra2205908.

7. Iacobucci I., Mullighan C.G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):975–983.

8. Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. DOI: 10.3324/haematol.2020.247031.

9. Malard F., Mohty M. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2020;395(10230):1146–1162.

10. Möricke A., Zimmermann M., Valsecchi M.G. Long-term outcomes in childhood ALL. *Leukemia*. 2021;35(10):2920–2932.

11. Mullighan C.G. Genomic characterization and risk stratification in ALL. *Blood*. 2024;143(4):321–334. DOI: 10.1182/blood.2023019876.

12. O'Connor D., Moorman A.V. Prognostic biomarkers in childhood ALL. *Br J Haematol*. 2022;198(1):12–25.

13. Pui C.H. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*. 2021;15(5):689–700.

14. Pui C.H., Nichols K.E., Yang J.J. Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(4):227–240. DOI: 10.1038/s41571-020-00462-6.

15. Raetz E.A., Teachey D.T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022(1):123–132.

16. Tasian S.K., Loh M.L., Hunger S.P. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(5):350–362.

17. Teachey D.T., Pui C.H. Comparative biology of B-ALL and T-ALL. *Blood*. 2021;137(8):1050–1059.

18. Terwilliger T., Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review. *Blood Cancer J*. 2022;12(5):87.

19. Winter S.S., Dunsmore K.P. Advances in pediatric ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(S2):e28727.

20. Yeoh A.E.J., Ariffin H., Chai E.L.L. Minimal residual disease-guided treatment deintensification. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1682–1691.