

РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. АУБАКИРОВА^{1,2}, С.Т. ГАББАСОВА², И.А. ПЕРОВА²,
К.Т. АЛИМГАЗИЕВА³, А.Б. САТБАЛДИЕВА³

¹АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н.Сызганова», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

³КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ Алматы, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБКЛ), введенный Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году для классификации некоторых видов заболеваний крови, открывает новые перспективы в классификации, но также поднимает вопросы, требующие дальнейшего изучения. Исследования МБКЛ имеют важное значение для улучшения диагностики и мониторинга, что может способствовать раннему выявлению и предотвращению развития хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

Цель исследования – оценить иммунофенотипические аспекты моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и риск прогрессирования в хронический лимфоцитарный лейкоз.

Методы: В ходе анализа научных публикаций были рассмотрены причины возникновения МБКЛ и его связь с ХЛЛ, акцентируя внимание на иммунофенотипических аспектах данных состояний. Исследование литературных данных предоставило информацию о факторах, связанных с прогрессированием МБКЛ в ХЛЛ, включая биомаркеры и клинические характеристики, что позволило более полно оценить риск развития лейкоза у пациентов с МБКЛ.

Результаты: Были проанализированы многочисленные исследования, касающиеся связи между МБКЛ и ХЛЛ. Анализ показал, что МБКЛ часто предшествует развитию ХЛЛ, причем клоны МБКЛ могут быть обнаружены за годы до клинического диагноза. Это подтверждает гипотезу о том, что МБКЛ может служить ранним биомаркером для выявления риска развития.

Различные исследования подчеркивают значительные этнические и географические различия в распространенности и прогрессировании МБКЛ и ХЛЛ. Эти различия могут быть связаны с эпигенетическими факторами, иммуноглобулиновыми перестройками и другими генетическими особенностями. Понимание этих различий важно для разработки более точных диагностических и прогностических подходов, которые учитывают индивидуальные и популяционные особенности пациентов.

Заключение: Проведенный анализ показывает, что дальнейшее изучение связи между МБКЛ и ХЛЛ, а также внедрение программ скрининга для раннего выявления МБКЛ могут существенно улучшить прогноз и здоровье пациентов в Казахстане.

Результаты обзора подчеркивают важность ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению. Это поможет предотвратить прогрессирование МБКЛ в ХЛЛ и повысить качество медицинского обслуживания в нашей стране.

Ключевые слова: моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, иммунофенотип, риск развития, проточная цитометрия.

Введение: В последние годы широкое распространение 10 цветных (многоцветных) панелей для измерения клеток крови, благодаря прогрессу проточной цитометрии, позволяет обнаруживать у здоровых людей очень низкие уровни моноклональных В-лимфоцитов в крови, которые иммунофенотипически похожи на клетки хронического лимфоцитарного лейкоза. В результате врачи общей практики и даже специалисты, не специализирующиеся в гематологии, могут столкнуться с пациентами, у которых наблюдается небольшое увеличение количества лимфоцитов в крови, состоящих из аномальных клонов В-клеток, но при этом отсутствуют диагностические критерии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) [1, 2].

Термин «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБКЛ)» был введен Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году для описания определенных состояний в области онкогематологии. Он улуч-

шил понимание хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), но также вызвал новые вопросы, на которые пока нет ответов [3].

МБКЛ определяется концентрацией моноклональных В-клеток в периферической крови менее $5 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии признаков лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфаденопатия, органомегалия или экстрамедуллярное поражение [4].

Примерно в 75% случаев иммунофенотипический профиль клональной В-клеточной экспансии накладывается на иммунофенотипический профиль ХЛЛ с коэкспрессией CD19, CD5, CD23 и низкими уровнями (dim) CD20 и поверхностных иммуноглобулинов с ограниченным легкой цепи (“ХЛЛ-подобный”). В других случаях возможна коэкспрессия CD19 и CD5, но с яркой CD20 и отсутствием CD23 (“атипичный ХЛЛ-тип”), в то время как другие CD5-негативные, с умеренной или яркой экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (“не ХЛЛ-тип”) [2-4].

Помимо иммунофенотипического профиля, ключевое различие основано на количестве В-клеток, что дополнительно стратифицирует категорию МБКЛ на низкое количество ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или высокое количество ($\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) МБКЛ. Данные, полученные в результате мета-анализа, собиравшего информацию из серий МБКЛ по всему миру, четко задокументировали бимодальное распределение случаев МБКЛ на основе абсолютного количества В-клеток [5]. В случаях, выявленных в ходе популяционных скрининговых исследований, количество клональных В-клеток составляло от 0,1 до 10 В-клеток на мкл (при медиане 1 клетка на мкл), в то время как в случаях МБКЛ, выявленных при рутинном обследовании на лимфоцитоз, среднее количество В-клеток составляло $2,9 \times 10^9/\text{л}$ и варьировалось от 0,5 до $5,0 \times 10^9/\text{л}$. Очень немногие случаи были промежуточными, поддерживая принятый в настоящее время порог.

Это различие нетривиально, учитывая, что клинические и биологические особенности и риск прогрессирования до полномасштабной ХЛЛ у этих двух состояний сильно различаются.

В целом, МБКЛ встречается чаще с возрастом, будучи незначительным в возрасте до 40 лет и присутствуя примерно у 10% всех лиц старше этого возраста, достигая максимума $>50\%$ среди лиц старше 90 лет [6-8].

Таким образом, эти данные подтверждают важность продолжения изучения МБКЛ, ведь его распространенность увеличивается с возрастом и может указывать на предшествующую стадию таких серьезных заболеваний, как ХЛЛ. Более глубокий анализ МБКЛ способен усовершенствовать методы диагностики и мониторинга, что, в свою очередь, приведет к более раннему обнаружению и потенциально, к предотвращению развития заболевания. Также, детальное изучение иммунофенотипических характеристик МБКЛ даст гематологам дополнительные средства для эффективного контроля над состоянием пациентов, повышая вероятность точного прогнозирования и разработки нацеленных методов лечения.

Цель исследования – оценить иммунофенотипические аспекты моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и риск прогрессирования в хронический лимфоцитарный лейкоз.

Материалы и методы: В ходе анализа научных публикаций были рассмотрены причины возникновения моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и его связь с хроническим лимфоцитарным лейкозом, акцентируя внимание на иммунофенотипических аспектах данных состояний. Для обзора использовались актуальные исследования, опубликованные в рецензируемых научных журналах с 2010 года по настоящее время.

В рамках данного обзора была проведена сравнительная оценка иммунофенотипических профилей моноклональных В-клеток, выявленных у пациентов с МБКЛ и ХЛЛ. Для этого были использованы данные из крупных мета-анализов и обзорных исследований, проведенных в различных регионах мира.

Исследование литературных данных предоставило информацию о факторах, связанных с прогрессированием МБКЛ в ХЛЛ, включая биомаркеры и клинические

характеристики, что позволило более полно оценить риск развития лейкоза у пациентов с МБКЛ.

Критерии включения источников:

– Публикации, содержащие эмпирические данные о МБКЛ и ХЛЛ.

– Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах с 2010 года.

– Работы, проведенные на гематологических образцах.

Критерии исключения источников:

– Исследования, основанные только на конкретных свидетельствах или кейс-репортах без статистического анализа.

– Публикации без доступа к полному тексту или опубликованные в журналах без научного рецензирования.

– Статьи, не входящие в область клинической медицины или иммунологии, гематологии.

Результаты:

МБКЛ с высоким содержанием имеет наибольшую распространенность среди родственников первой степени тяжести пациентов с ХЛЛ и, в отличие от МБКЛ с низким содержанием, имеет мутации IGHV с репертуаром, сходным с ХЛЛ, что указывает на биологическую связь. Однако при обоих типах МБКЛ отмечаются цитогенетические изменения, связанные с ХЛЛ, включая $\text{del}(13q)$, $+12$ и $\text{del}(17p)$, хотя и на более низких уровнях, что позволяет предположить, что эти изменения происходят на ранних этапах клональной эволюции и не являются прогностически значимыми при отсутствии В-клеточного лимфоцитоза [9, 10]. Мы знаем, что практически всем клиническим случаям ХЛЛ предшествует фаза МБКЛ. МБКЛ с высоким содержанием прогрессирует до ХЛЛ со скоростью 1-2% в год, при этом количество клональных В-клеток при презентации является самым большим фактором риска. Это отличается от МБКЛ с низким количеством лимфоцитов, который протекает без явного лимфоцитоза и не требует клинического мониторинга прогрессирования. Кроме того, существуют случаи МБКЛ с фенотипом, отличающимся от ХЛЛ, которые, предположительно, связаны с лимфомой маргинальной зоны. Учитывая, что ХЛЛ-подобные клетки могут быть обнаружены у пациентов без увеличения лимфоузлов ($<1,5$ см), перенесших лимфаденэктомию по причинам, не связанным с лимфолифферативными заболеваниями, для описания этого феномена предложена третья категория – «узловой эквивалент МБКЛ», отличающийся от полноценной мелкоцитарной лимфомы [11, 12].

Проточная цитометрия является основным методом выявления МБКЛ, поскольку обеспечивает точную идентификацию и различие фенотипов. МБКЛ подразделяется на три фенотипа – ХЛЛ/SLL, атипичный ХЛЛ/SLL и не-ХЛЛ/SLL, исходя из специфических маркеров на поверхности клеток. К таким маркерам относятся CD5, CD19, CD20, CD23, а также иммуноглобулины – либо легкие цепи, либо полные (состоящие из легких и тяжелых цепей). Различие между этими фенотипами крайне важно, поскольку каждый из них может быть связан с развитием разных типов злокачественных лимфоцитарных новообразований [12 -15].

Таблица 1 – Маркеры трех фенотипов МБКЛ на проточной цитометрии [4, 12-15]

Фенотип МБКЛ	CD5	CD19	CD20	CD23	Лёгкие цепи иммуноглобулинов	Процент с фенотипом	Потенциальное злокачественное осложнение
ХЛЛ/SLL MLB	+	+	+ (dim)	+	Ig с легкой цепью, либо +, + (dim), либо –	68-75%	ХЛЛ/ SLL
Атипичный ХЛЛ/ SLL MLB	+	+	+ (яркий)	- или +	Полный Ig, либо + (умеренный), либо + (яркий)	~15%	лимфома мантийных клеток, фолликулярная лимфома
Не-ХЛЛ/SLL MLB	либо – либо + (dim)	+	+	Не прим.	Ig легкой цепи, либо + (умеренный), либо + (яркий)	~14%	лимфома маргинальной зоны селезенки, лимфома селезенки / лейкоз неклассифицируемый

В Таблице 1 представлены маркеры для трех фенотипов МБКЛ. Экспрессия маркеров обозначена следующим образом: (+) для наличия экспрессии (слабой, умеренной или яркой), (–) для её отсутствия, и «не прим.» для случаев, когда данные не применимы. Флуоресцентные зонды используются для определения экспрессии, связываясь с маркерными белками на клетках. Проточная цитометрия, предпочтительно с использованием 6-8 различных флуоресцентных зондов, позволяет выявить это связывание, анализируя около 5 миллионов клеток из крови пациента. В таблице также показан процент случаев каждого фенотипа МБКЛ, которые могут прогрессировать в злокачественные новообразования [4].

Случаи не-ХЛЛ/SLL МБКЛ, где моноклональные В-клетки не экспрессируют CD5, CD23, CD10 или CD103, но демонстрируют высокую экспрессию CD79b и легких цепей иммуноглобулинов, обычно классифициру-

ются как моноклональный В-клеточный лимфоцитоз маргинальной зоны (СВЛ-MZ). Это обозначение применяется, потому что нормальные В-клетки этой зоны также экспрессируют эти маркеры. У людей с СВЛ-MZ часто наблюдаются очень высокие уровни В-клеток в крови ($>4.0 \times 10^9/\text{л}$, обычно от $3.0 \times 10^9/\text{л}$ до $37.1 \times 10^9/\text{л}$) [13]. Эти случаи составляют значительную часть среди не-ХЛЛ/не-СМЛ МБКЛ. Также у этих пациентов часто обнаруживают моноклональную IgM гаммопатию, что означает высокие уровни одного типа антител IgM. Это похоже на макроглобулинемию Вальденстрема и моноклональную гаммопатию IgM неопределенного значения. У таких пациентов выше вероятность развития злокачественных заболеваний, таких как В-клеточные лимфомы маргинальной зоны селезенки, неопределенные лимфомы/лейкозы селезенки, волосатоклеточный лейкоз и, возможно, макроглобулинемиа Вальденстрема [4, 12-15].

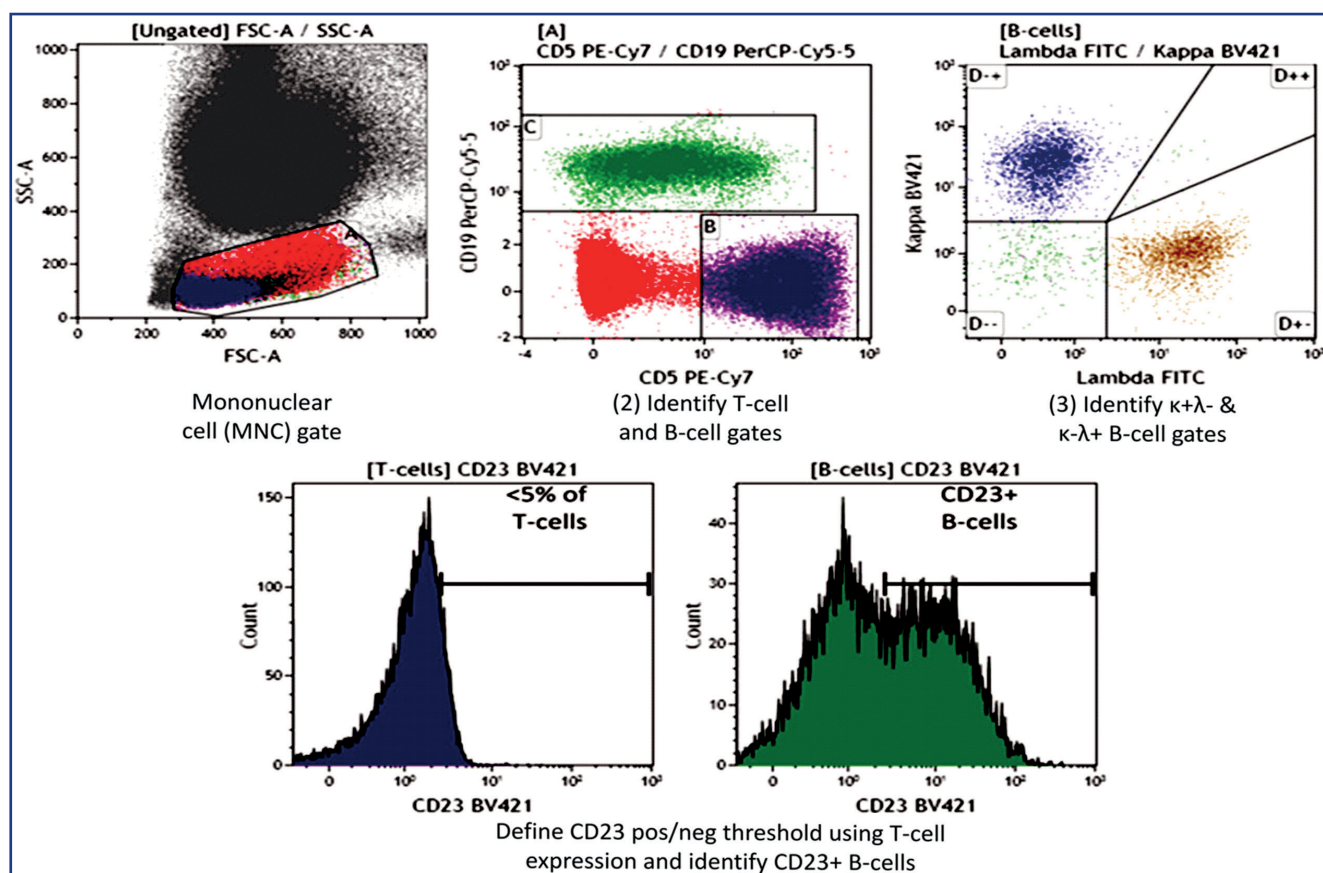


Рисунок 1 – Воспроизводимая диагностика хронического лимфолейкоза с помощью проточной цитометрии: Европейская исследовательская инициатива по ХЛЛ (ERIC) и проект по гармонизации Европейского общества клинического клеточного анализа (ESCCA) [19]

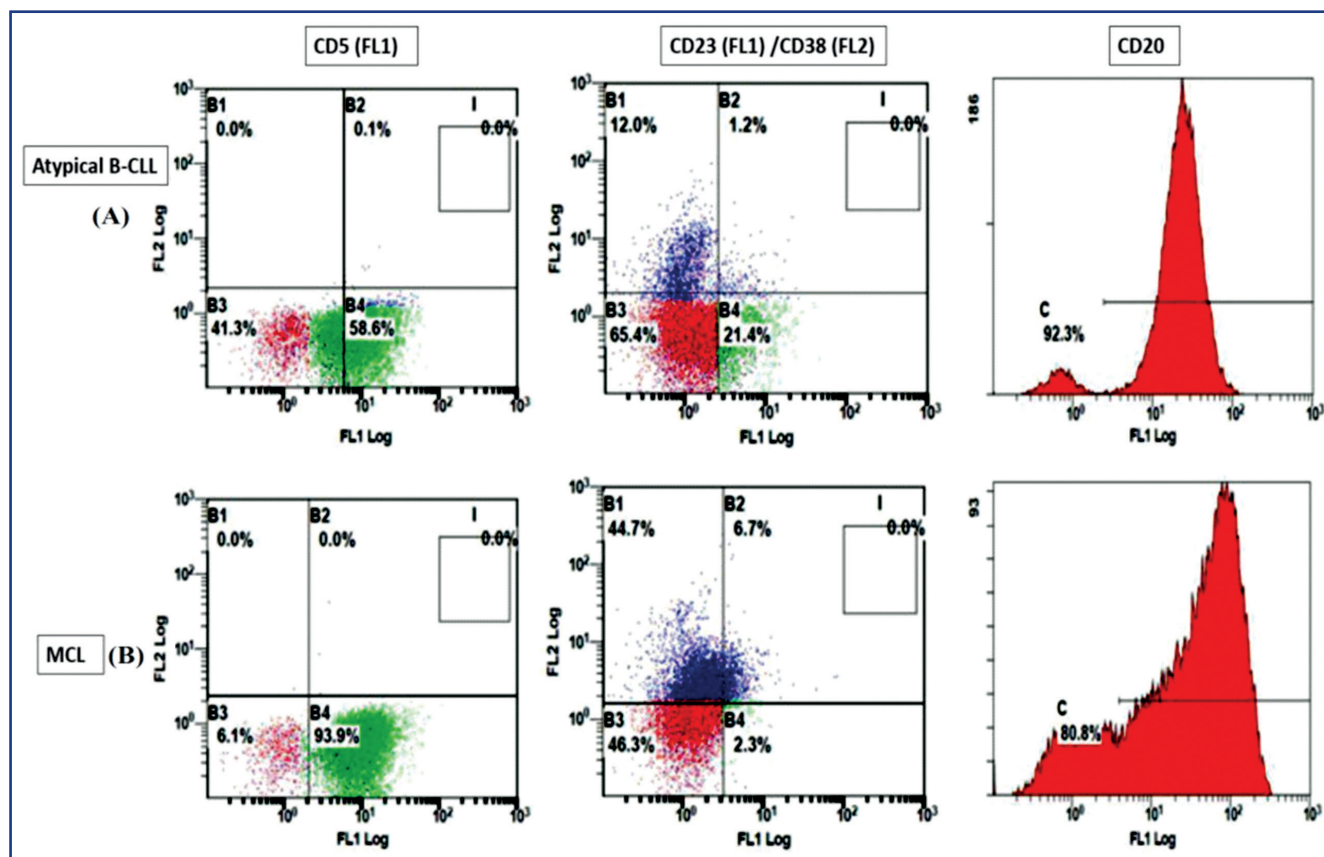


Рисунок 2 – Иммунофенотипический анализ в отношении экспрессии CD5, CD23, CD38 и гистограмма CD20 при атипичном (А) В-ХЛЛ и (В) МБКЛ. У пациентов с МБКЛ была обнаружена высокая экспрессия маркера CD5, хотя у пациентов с атипичным В-ХЛЛ уровень этого маркера был ниже. У пациентов с атипичным В-ХЛЛ экспрессия CD23 была в меньшей степени, но у пациентов с МБКЛ этот маркер экспрессировался редко. Почти у всех пациентов с атипичным В-ХЛЛ и МБКЛ экспрессия CD38 была отрицательной и положительной соответственно. Обе группы экспрессировали CD20 без существенных различий [20]

В серии из 34 случаев были описаны клинико-цитологические, иммунологические и генетические особенности МБКЛ не-ХЛЛ-типа. Как сообщалось ранее, текущие случаи имеют иммунологическое и генетическое сходство с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и могут быть связаны с новым предполагаемым состоянием – клональный В-клеточный лимфоцитоз маргинальной зоны (СВЛ-МЗ). Кроме того, в некоторых случаях наблюдалось сходство с диффузной лимфомой красной пульпы селезенки (ДЛКПС). В итоге, согласно литературным данным, МБКЛ не-ХЛЛ-типа (ассоциированный с СВЛ-МЗ) может быть предраковым состоянием, ведущим к ЛМЗ и/или ДЛКПС [16, 17].

МБКЛ определяется наличием менее 5×10^9 клональных В-клеток в периферической крови при отсутствии лимфаденопатии, увеличенной селезенки или печени, а также симптомов ВХЛЛ. Эти симптомы включают непреднамеренную потерю веса, усталость с показателем 2 или выше по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ЕСОG), длительную лихорадку и ночную потливость без признаков инфекции. В отличие от этого, ХЛЛ, самая распространённая лимфоидная злокачественная опухоль, диагностируется при числе В-клеток, превышающем $5 \times 10^9/л$ [18].

В таблице 1 показано, что МБКЛ может быть классифицирован на три типа в зависимости от иммунофенотипических характеристик аномальных периферических лимфоидных клеток: *ХЛЛ*, *атипичный ХЛЛ* и *тип*,

не относящийся к ХЛЛ. Благодаря прогрессу в области проточной цитометрии стало возможным выявление очень низких уровней клональных В-клеток, особенно у здоровых пожилых людей.

Для более детального понимания и уточнения различий между этими состояниями важно рассмотреть иммунофенотипические характеристики аномальных периферических лимфоидных клеток для различных типов МБКЛ с конкретными биомаркерами, которые помогут в диагностике в клинико-диагностических лабораториях. *ХЛЛ* с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23+, CD20dim (низкая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда обычно (+) (slg), уровень лейкоцитов: выраженное повышение: $\geq 5 \times 10^9/л$. *ХЛЛ* представляет собой гетерогенное заболевание, и его течение может варьироваться от долгосрочного выживания до быстрого прогрессирования. Это заболевание связано с выраженной клонической экспансией В-клеток [18].

Атипичный ХЛЛ с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23-/dim (низкий уровень), CD20+ (яркая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда обычно (умеренная или яркая экспрессия), уровень лейкоцитов: значительное повышение, может варьироваться от $5 \times 10^9/л$ до более высоких значений. Атипичный *ХЛЛ* демонстрирует измененные иммунофенотипические профили по сравнению с классическим *ХЛЛ*, включая яркую экспрессию CD20 и умеренную или яркую экспрессию slg [19].

Тип, не относящийся к ХЛЛ, с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23-/dim (низкий уровень), CD20+ (яркая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда (умеренная или яркая экспрессия), уровень лейкоцитов, может быть нормальным или слегка повышенным, в зависимости от конкретного типа лимфомы или лейкемии, которая не является ХЛЛ. Этот тип включает различные формы лимфомы или лейкемии, которые не соответствуют критериям ХЛЛ и могут демонстрировать различные иммунофенотипические профили [21].

В 2019 г. группа ученых изучала наличие клонов ХЛЛ за десятилетия до постановки диагноза ХЛЛ, используя Копенгагенское городское исследование сердца (CCHS) и Копенгагенское общее популяционное исследование (CGPS) для анализа преддиагностических образцов периферической крови, полученных во время посещений в период 1992-2014 гг. у здоровых людей, у которых впоследствии была диагностирована ХЛЛ в период 2001-2019 гг. Они оценивали клональную ДНК ХЛЛ путем анализа на минимальную остаточную болезнь (МОБ) в соответствии с рекомендациями EuroMRD.4. Всего было выявлено 247 лиц с диагнозом ХЛЛ, зарегистрированных после участия в CCHS или CGPS с 1992 по 2014 гг. В общей сложности 22 из этих пациентов прошли анализ мутационного статуса иммуноглобулинов с тяжелой цепью с переменной областью (IGHV), выполненный в отделении гематологии в Rigshospitalet (Копенгаген, Дания) с 2001 по 2017 год на момент постановки диагноза ХЛЛ, и имели >5-летний латентный период от участия в CCHS или CGPS до постановки диагноза ХЛЛ. Исследование было вручную дополнено восемью случаями лиц, у которых либо был мутационный статус IGHV, установленный в Rigshospitalet, и <5-летний латентный период (два случая), либо мутационный статус IGHV, установленный в Rigshospitalet в 2018 и 2019 годах, и >10-летний латентный период (шесть случаев). В общей сложности 10 пациентов были исключены либо из-за отсутствия достаточного количества полного материала ДНК крови в биобанках, либо из-за неправильной диагностики ХЛЛ (пациентов с малой лимфоцитарной лимфомой). Кроме того, три пациента были исключены из-за технически недостаточного анализа. Окончательная когорта состояла из выборок от 17 пациентов [22, 23].

В другом рандомизированном исследовании пациентов с ХЛЛ делили на три эпигенетических подтипа (эпитипа), которые имели высокую прогностическую значимость. Эти исследования показали, что промежуточный эпитип особенно часто встречается у пациентов с перестройками 3-21 и высокорисковыми переменными иммуноглобулиновыми лямбдами (IGLV), что влияет на их исходы. В данном исследовании использовалась комбинированная стратегия для создания эпигенетической сигнатуры легкой цепи иммуноглобулина (ELCLV3-21) с целью классификации 219 человек с МБКЛ. Сигнатура высокого риска ELCLV3-21 позволила выявить лиц с МБКЛ, у которых была высокая вероятность прогрессирования заболевания (39,9% через 5 лет и 71,1% через 10 лет). ELCLV3-21 повысила точность прогнозирования времени до начала терапии у пациентов с МБКЛ по сравнению с другими установленными прогности-

ческими показателями, включая международный прогностический индекс ХЛЛ (с-статистика 0,767 против 0,668). Сравнение групп риска ELCLV3-21 среди пациентов с МБКЛ и когортой из 226 пациентов с ХЛЛ показало, что у лиц с высоким риском ELCLV3-21 и МБКЛ было значительное сокращение времени до начала терапии ($P=0,003$) и снижение общей выживаемости ($P=0,03$) по сравнению с пациентами ELCLV3-21 с низким риском и ХЛЛ. Эти результаты подчеркивают эффективность подхода ELCLV3-21 в выявлении пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного клинического исхода и могут обеспечить более точную классификацию лиц с небольшими клонами В-клеток [24].

В перекрестном исследовании А.С. Rawstron и др. изучали лиц в возрасте не моложе 45 лет, серонегативных на ВИЧ-1, из установленной когорты населения Уганды, от которых были взяты образцы цельной крови. Также в Великобритании были собраны образцы крови людей того же возраста и пола, которые не имели рака и у которых были нормальные результаты анализов крови. Проточная цитометрия использовалась для определения наличия МБКЛ в образцах, согласно стандартным диагностическим критериям. Были проведены сравнения доли случаев с фенотипом МБКЛ, характерным для ХЛЛ, и CD5-негативным МБКЛ, а также различия в абсолютном количестве моноклональных В-клеток между двумя когортами. В период с 15 января по 18 декабря 2012 года были получены образцы от 302 добровольцев из Уганды и 302 человек из Великобритании, соответствующих по возрасту и полу. Общая распространенность МБКЛ была выше у участников из Уганды (42 случая, 14%), чем в когорте Великобритании (25 случаев, 8%; $p=0,038$). Фенотип МБКЛ, характерный для ХЛЛ, был выявлен у трех (1%) участников из Уганды и 21 (7%) участника из Великобритании ($p=0,00021$). У всех трех участников из Уганды абсолютное количество моноклональных В-клеток было ниже одной клетки на мкл, в то время как у 21 участника из Великобритании среднее абсолютное количество циркулирующих опухолевых клеток составляло 4,6 (межквартильный размах 2–12) клеток на мкл. Распространенность CD5-негативного МБКЛ была выше в угандийской когорте (41 случай (14%), из которых двое (5%) также имели фенотип МБКЛ, ХЛЛ), чем в когорте Великобритании (шесть случаев (2%), из которых двое (33%) также имели фенотип МБКЛ, ХЛЛ; $p<0,0001$). Однако медианное абсолютное количество В-клеток было аналогичным (227 клеток на мкл (межквартильный размах 152-345) в угандийской когорте против 135 клеток на мкл (межквартильный размах 105-177) в когорте Великобритании; $p=0,13$) [25].

Известно, что ХЛЛ встречается у азиатов гораздо реже, чем у людей европеоидной расы. В предшествующем этапе развития ХЛЛ, известном как МБКЛ фенотипа ХЛЛ (ХЛЛ-подобный МБКЛ), вероятность прогрессирования до ХЛЛ невысока. МБКЛ классифицируется как высоко- или низкоуровневый в зависимости от количества клональных В-клеток в периферической крови. Пациенты с высоким уровнем МБКЛ имеют более высокий риск прогрессирования до ХЛЛ, чем пациенты с низким МБКЛ.

В отличие от европеоидных популяций, в которых МБКЛ довольно распространен, азиатские популяции, включая японцев, имеют более низкую частоту МБКЛ.

Точные причины этнических различий в распространенности ХЛЛ и МБКЛ остаются неизвестными, но могут быть связаны с меньшей частотой МБКЛ и/или медленнее прогрессирующим ХЛЛ-подобным МБКЛ в ХЛЛ у азиатов. Поэтому изучение распространенности МБКЛ среди азиатских популяций может помочь понять эти этнические различия и механизмы развития ХЛЛ.

Данное исследование проводилось среди потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом, включая город Сан-Паулу в Бразилии. В нем приняло участие 258 здоровых взрослых японцев старше 40 лет, в основном без расового смешения. Исследование проводилось с использованием высокочувствительной мультипараметрической проточной цитометрии (MFC) для анализа клональных В-клеток в периферической крови. Исследование выявило невысокую частоту МБКЛ, предшествующего ХЛЛ, среди потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом. Пациенты с высоким уровнем МБКЛ были редки; низкий уровень МБКЛ встречался чаще, но риск прогрессирования до ХЛЛ был низким. Это подтверждает предположение о более низкой частоте МБКЛ и медленной прогрессии к ХЛЛ у потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом. Эти результаты могут помочь лучше понять этнические различия в развитии ХЛЛ и его предшествующих состояниях, а также пролить свет на механизмы развития этого типа лейкоза [26].

В данном обзоре рассмотрены исследования, касающиеся МБКЛ и его взаимосвязи с ХЛЛ. Исследования, проведенные в разных популяциях, показали значительные различия в распространенности и прогрессировании МБКЛ и хронического лимфоцитарного лейкоза ХЛЛ. Эти различия выявляются не только между различными этническими группами, но и между пациентами с разными эпигенетическими профилями. В частности, комбинированная стратегия создания эпигенетической сигнатуры легкой цепи иммуноглобулина (ELCLV3-21) продемонстрировала высокую прогностическую значимость. Она позволяет выявить лиц с МБКЛ, у которых существует высокая вероятность прогрессирования заболевания, что повышает точность прогнозирования времени до начала терапии по сравнению с другими прогностическими показателями.

Исследование в Уганде и Великобритании выявило значительные различия в распространенности МБКЛ между этими двумя популяциями. Эти результаты подчеркивают важность учета этнических и географических факторов при изучении МБКЛ и ХЛЛ, так как они могут существенно влиять на распространенность и фенотипические характеристики заболевания.

Обсуждение:

В данном обзоре подробно рассматриваются современные подходы к диагностике и классификации МБКЛ, подчеркивая значимость проточной цитометрии в выявлении и дифференциации её фенотипов.

Исследования МБКЛ и его прогрессирования до ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваний показывают, что различные биомаркеры и фенотипы играют ключевую роль в прогнозировании риска. В обзоре приведены данные МБКЛ демонстрирует гетерогенность с различными профилями. Количество клональных В-клеток в периферической крови является

одним из наиболее значимых факторов риска. Низкий уровень МБКЛ, при котором количество клональных В-клеток составляет менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, может оставаться стабильным в течение длительного времени. В то же время МБКЛ типа ХЛЛ с высоким содержанием (НС) ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$ клональных В-клеток) может прогрессировать от предракового состояния до истинного ХЛЛ [11]. Прогнозирование лимфолиферативных заболеваний, таких как ХЛЛ, основано на анализе этих клональных популяций и их характеристик. МБКЛ определяется как наличие циркулирующей популяции моноклональных В-клеток ниже $5 \times 10^9/\text{л}$ (5000/мкл), сохраняющихся в течение по крайней мере трех месяцев у лиц, в остальном не имеющих симптомов [9, 10].

Фенотипы МБКЛ, определяемые проточной цитометрией, также играют важную роль в прогнозировании риска прогрессирования до ХЛЛ и других лимфолиферативных заболеваний. Выделяют три типа МБКЛ – CLL-тип, атипичный CLL-тип и не-CLL-тип, каждый из которых имеет свои уникальные иммунологические и клинические характеристики. ХЛЛ-подобный фенотип характеризуется выражением маркеров CD5, CD19, CD20, CD23. Этот фенотип имеет наибольший риск прогрессирования до ХЛЛ, атипичный ХЛЛ-подобный фенотип, выражает маркеры CD5, CD19, CD20, но не выражает CD23. Риск прогрессирования до ХЛЛ ниже, чем у ХЛЛ-подобного фенотипа, но выше, чем у не-ХЛЛ фенотипа, не-ХЛЛ фенотип, не выражает маркер CD5, но выражает CD19 и CD20. Связан с лимфомой маргинальной зоны и имеет наименьший риск прогрессирования до ХЛЛ. Определение легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов на поверхности В-клеток может помочь в прогнозировании риска прогрессирования. Каппа и лямбда легкие цепи и их соотношение и уровень экспрессии могут указывать на клональность и возможное прогрессирование заболевания [13-15, 18-21].

Мутации в генах Immunoglobulin Heavy Variable (IGHV) являются важным прогностическим фактором при МБКЛ. Наличие мутированных или немутированных генов IGHV может указывать на различный риск прогрессирования до ХЛЛ. Немутированные гены IGHV ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и более высоким риском прогрессирования [18, 19].

Цитогенетические изменения, такие как del(13q), +12 и del(17p), часто обнаруживаются у пациентов с МБКЛ и могут быть значимыми для прогноза. Обнаружение del(13q) обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом, del+12 может быть связано с промежуточным прогнозом, del(17p) ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом, часто обнаруживается у пациентов с ХЛЛ [9, 11].

Заключение: Настоящее исследование подтверждает важность дифференциации различных типов МБКЛ для точной диагностики и прогноза. МБКЛ с высоким содержанием, имеющий большую вероятность прогрессии до ХЛЛ, требует более пристального мониторинга. Обнаружение цитогенетических изменений, таких как del(13q), +12, del(11q) и del(17p), в ранних этапах клональной эволюции подчеркивает необходимость раннего выявления и наблюдения.

МБКЛ с низким содержанием лимфоцитов, напротив, протекает более доброкачественно и не требует

столь же интенсивного мониторинга, как МБКЛ с высоким содержанием. Различия в экспрессии поверхностных маркеров между фенотипами МБКЛ, такими как CD5, CD23, CD10, CD103, CD79b и легкие цепи иммуноглобулинов, являются ключевыми для их классификации и определения риска прогрессии.

Следующим этапом нашего исследования будет изучение архивного материала за последние 15 лет. Мы планируем определить количество пациентов с ХЛЛ, выявить случаи генетической предрасположенности и МБКЛ, а также оценить клональность. Наш опыт также позволит показать, сколько пациентов с ХЛЛ имели МБКЛ и какие типы клональностей были обнаружены.

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессии МБКЛ до ХЛЛ, и разработки более эффективных стратегий для прогнозирования и предотвращения этой прогрессии. Важно, чтобы клиницисты были осведомлены о различиях между типами МБКЛ и использовали соответствующие методы диагностики и мониторинга для обеспечения наилучших результатов для пациентов.

Список использованных источников:

- Jaffe E.S. *Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances // Semin. Hematol.* – 2019. – Vol. 56(1). – P. 30-36. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.007>
- Аубакирова А.Т., Перова И.А. Наш опыт в диагностике острых лейкозов методом многоцветной проточной цитометрии // Сборник тезисов X Съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием 26-27 октября 2023 года в г. Астана. – С. 28-29 [Aubakirova A.T., Perova I.A. Nash opyt v diagnostike ostryx lejkozov metodom mnogocvetnoj protochnoj citometrii // Sbornik tezisov X S'ezda onkologov i radiologov Kazaxstana s mezhdunarodnym uchastiem 26-27 oktyabrya 2023 goda v g. Astana. – S. 28-29 (in Russ.)]. <https://oncojournal.kz/docs/archive/10.52532-2521-6414-2023-26-27-10-IX-onco-congress.pdf>
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood.* – 2016. – Vol. 127 (20). – P. 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Choi S.M., O'Malley D.P. *Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms // Ann. Diagnost. Pathol.* – 2018. – Vol. 37. – P. 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.011>
- Shim Y.K., Rachel J.M., Ghia P., Boren J., Abbasi F., Dagklis A., Venable G., Kang J., Degheidy H., Plapp F.V., Vogt R.F., Menitove J.E., Marti G.E. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpectedly common finding // Blood.* – 2014. – Vol. 123(9). – P. 1319-1326. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-523704>
- Matos D.M., Furtado F.M., Falcão R.P. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in individuals from sporadic (non-familial) chronic lymphocytic leukemia families persists over time, but does not progress to chronic B-cell lymphoproliferative diseases // Rev. Brasil. Hematol. Hemoterapia.* – 2015. – Vol. 37 (5). – P. 292-295. <https://doi.org/10.1016/j.bjh.2015.05.006>
- Shanafelt T.D., Ghia P., Lanasa M.C., Landgren O., Rawstron A.C. *Monoclonal B-cell lymphocytosis (МБКЛ): biology, natural history and clinical management // Leukemia.* – 2010. – Vol. 24(3). – P. 512-520. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.287>
- Marti G.E., Rawstron A.C., Ghia P., Hillmen P., Houlston R.S., Kay N., Schleinitz T.A., Caporaso N., *The International Familial CLL Consortium. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis // Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 130 (3). – P. 325-332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05550.x>
- Shanafelt T.D., Kay N.E., Parikh S.A., Achenbach S.J., Lesnick C.E., Hanson C.A., Kleinstern G., Olson J.E., Norman A.D., Rabe K.G., Schwager S.M., Call T.G., Slager S.L. *Risk of serious infection among individuals with and without low count monoclonal B-cell lymphocytosis (MBCL) // Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 239-244. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0799-8>

- Solomon B.M., Chaffee K.G., Moreira J., Schwager S.M., Cerhan J.R., Call T.G., Kay N.E., Slager S.L., Shanafelt T.D. *Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis // Leukemia.* – 2016. – Vol. 30(2). – P. 331-336. <https://www.nature.com/articles/leu2015235>
- Karube K., Scarfo L., Campo E., Ghia P. *Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphoma // Seminars Cancer Biol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.003>
- Strati P., Shanafelt T.D. *Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification // Blood.* – 2015. – Vol. 126(4). – P. 454-462. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-585059>
- Xochelli A., Oscier D., Stamatopoulos K. *Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin // Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2017. – Vol. 30 (1-2). – P. 77-83. <https://doi.org/10.1016%2Fj.beha.2016.08.028>
- Angelillo P., Capasso A., Ghia P., Scarfò L. *Monoclonal B-cell lymphocytosis: Does the elderly patient need a specialistic approach? // Eur. J. Internal Med.* – 2018. – Vol. 58. – P. 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.006>
- Galigalidou C., Zaragoza-Infante L., Iatrou A. *Understanding Monoclonal B Cell Lymphocytosis: An Interplay of Genetic and Microenvironmental Factors // Front. Oncol. Sec. Hematol Malign.* – 2021. – Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.769612>
- Heraud I., Mauduit C., Golfier C., Grange B., Baseggio L. *Monoclonal B-cell lymphocytosis with a non-ХЛЛ immunophenotype - Review of 34 cases // Annales de Biologie Clinique.* – 2023. – Vol. 81. – N2. – P. 162-167 <https://doi.org/10.1684/abc.2023.1803>
- Kleinstern G., Weinberg J. B., Parikh S.A., Braggio E., Robinson D.P., Norman A.D., Rabe K.G., Vachon C.M., Lesnick C.E., Call T.G., Brander D.M., Olson J.E., Cerhan J.R., Kay N.E., Hanson C.A., Furman R.R., Shanafelt T., Slager S.L. *Polygenic Risk Score and Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBCL), and MBCL Subtypes // Blood.* – 2020. – Vol. 136 (Suppl. 1). – P. 35-36. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136548>
- Maitre E., Troussard X. *Monoclonal B-cell lymphocytosis // Best Practice & Research Clinical Haematology.* – 2019. – V.32. - Issue 3. – P. 229-238 <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.06.002>
- Rawstron A.C., Kreuzer K.A., Soosapilla A., Spacek M., Stehlikova O., Gambell P., McIver-Brown N., Villamor N., Psarra K., Arroz M., Milani R., Javier de la Serna, Teresa M., C., Jaksic O., Nomdedeu J., Moreno C., Rigolin G.M., Cuneo A., Johansen P., Johnsen H.E., Rosenquist R., Utoft C., Kern W., Westerman D., Trneny M., Mulligan S., Doubek M., Pospisilova S., Hillmen P., Oscier D., Hallek M., Ghia P., Montserrat E. *Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project // Cytometry Part B Clinical.* – 2018. – V. 94B. – P. 121-128. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21595>
- Falay M., Özet G. *Immunophenotyping of Chronic Lymphocytic Leukemia // Clin. Lab.* – 2017. – Vol. 63(10). – P. 1621-1626. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2017.170406>
- Tsang M., Cleveland J., Rubenstein J.L. *On point in primary CNS lymphoma // Hematol. Oncol.* – 2020. – V. 38 (6). – P. 640-647. <https://doi.org/10.1002/hon.2761>
- CLL Society. *Smart Patients get Smart Care™. ASH 2021: Increased Risk for Serious Infections Linked with Monoclonal B-Cell Lymphocytosis.* 18.11.2022. <https://cllsociety.org/2022/11/ash-2021-increased-risk-for-serious-infections-linked-with-monoclonal-b-cell-lymphocytosis/>. Дата доступа: 29.05.2024.
- Slager S.L., Lanasa M.C., Marti G.E., Achenbach S.J., Camp N.J., Abbasi F., Kay N.E., Vachon C.M., Cerhan J.R., Johnston J.B., Call T.G., Rabe K.G., Kleinstern G., Boddicker N.J., Norman A.D., Parikh S.A., Leis J.F., Banerji V., Brander D.M., Glenn M., Ferrajoli A., Curtin K., Braggio E., Shanafelt T.D., McMaster M.L., Weinberg J.B., Hanson C.A., Caporaso N.E. *Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families // Blood.* – 2021. – Vol. 137 (15). – P. 2046-2056. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006322>
- Abdelbaky S.B., Giacomelli B., Rabe K.G., Yamaguchi K., Wu Y.Z., Yan H., Shanafelt T.D., Parikh S.A., Ding W., Hampel P.J., Brown S., Cerhan J.R., Vachon M. C.M., Kay N.E., Hanson C.A., Parker A.S., Braggio E., Slager S.L., Oakes C.C. *Prediction of outcomes for high-count monoclonal B lymphocytosis using an epigenetic and immunogenetic signature // Blood.* – 2024. – Vol. 143 (17). – P. 1752-1757. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022180>
- Rawstron A.C., Ssemaganda S., de Tute R., Doughty C., Newton D., Vardi A., Evans P.A.S., Stamatopoulos K., Owen R.G., Lightfoot T., Wakeham K., Karabarinde A., Asiki G., Newton R. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in a hospital-based UK population and a rural Ugandan*

population: a cross-sectional study // *The Lancet Haematology*. – 2017. – Vol. 4 (7). – P. 334-340. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1455762>

26. de Faria-Moss M., Yamamoto M., Arrais-Rodrigues C., Criado I., Gomes C.P., de Lourdes Chauffaille M., Gonçalves M.V., Kimura

E., Koulieris E., Fabio Borges F, Dighiero G, Pesquero J.P., Almeida J., Orfao A. High frequency of chronic lymphocytic leukemia-like low-count monoclonal B-cell lymphocytosis in Japanese descendants living in Brazil // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, no. 6. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230813>

АҢДАТПА

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫ БОЛЖАУДАҒЫ МОНОКЛОНАЛДЫ В ЖАСУШАЛЫ ЛИМФОЦИТОЗДЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Т. Аубакирова^{1,2}, С.Т. Габбасова², И.А. Перова², К.Т. Алимгазиева³, А.Б. Сатбалдиева³

¹«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық хирургия ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«№7 Қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚ КМК ДСБ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы 2017 жылы қан ауруларының кейбір түрлерін жіктеу үшін енгізген моноклоналды в-жасушалы лимфоцитоз (МБКЛ) жіктеудің жаңа перспективаларын ашады, сонымен қатар қосымша зерттеуді қажет ететін мәселелерді көтереді. МБКЛ зерттеулері диагностика мен бақылауды жақсарту үшін өте маңызды, бұл созылмалы лимфоцитарлық лейкемияны (ХЛЛ) ерте анықтауға және алдын алуға көмектеседі.

Зерттеудің мақсаты: моноклоналды В жасушалы лимфоцитоздың иммунофенотиптік аспектілерін және созылмалы лимфоцитарлық лейкозға айналу қаупін бағалау.

Әдістері: Ғылыми жарияланымдарды талдау барысында МВЛ себептері және оның сІІ-мен байланысы қарастырылып, осы жағдайлардың иммунофенотиптік аспектілеріне назар аударылды. Әдеби деректерді зерттеу МВЛ-дің CLL-ге өтуіне байланысты факторлар, соның ішінде биомаркерлер Мен клиникалық сипаттамалар туралы ақпарат берді, бұл МВЛ бар науқастарда лейкоздың даму қаупін толық бағалауға мүмкіндік берді.

Нәтижелері: МВЛ мен CLL арасындағы байланысқа қатысты көптеген зерттеулер талданды. Талдау көрсеткендей, МВЛ көбінесе CLL дамуынан бұрын пайда болады, МВЛ клондары клиникалық диагноздан бірнеше жыл бұрын анықталуы мүмкін. Бұл МВЛ даму қаупін анықтау үшін ерте биомаркер бола алады деген гипотезаны қолдайды.

Әр түрлі зерттеулер МВЛ және CLL таралуы мен дамуындағы айтарлықтай этникалық және географиялық айырмашылықтарды көрсетеді. Бұл айырмашылықтар эпигенетикалық факторларға, иммуноглобулиннің өзгеруіне және басқа генетикалық ерекшеліктерге байланысты болуы мүмкін. Бұл айырмашылықтарды түсіну пациенттердің жеке және популяциялық ерекшеліктерін ескеретін дәлірек диагностикалық және болжамды тәсілдерді әзірлеу үшін маңызды.

Қорытынды: Жүргізілген талдау МВЛ мен CL арасындағы байланысты одан әрі зерделеу, сондай-ақ МВЛ ерте анықтау үшін скринингтік бағдарламаларды енгізу Қазақстандағы пациенттердің болжамы мен денсаулығын айтарлықтай жақсарту алатынын көрсетеді.

Шолу нәтижелері ерте диагностиканың және емдеуге жеке көзқарастың маңыздылығын көрсетеді. Бұл МВЛ-дің CLL-ге өтуіне жол бермейді және біздің елдегі денсаулық сақтау сапасын жақсартады.

Түйін сөздер: Моноклоналды в жасушалы лимфоцитоз, созылмалы лимфоцитарлық лейкемия, иммунофенотип, даму қаупі, ағындық цитометрия.

ABSTRACT

THE ROLE OF MONOCLONAL B-CELL LYMPHOCYTOSIS IN PREDICTING LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

A.T. Aubakirova^{1,2}, S.T. Gabbasova², I.A. Perova², K.T. Alimgazieva³, A.B. Satbaldieva³

¹National Scientific Center of Surgery named after A.N.Syzganov» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«City Clinical Hospital No.7» of the Department of Public Health of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), introduced by the World Health Organization in 2017 to classify certain types of blood diseases, opens up new perspectives in classification but also raises issues that require further study. MBCL studies are important for improving diagnosis and monitoring, which can contribute to the early detection and prevention of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

The study aimed to evaluate the immunophenotypic aspects of monoclonal B-cell lymphocytosis and the risk of progression to chronic lymphocytic leukemia.

Methods: A review of scientific publications examined the causes of MBL and its association with CLL, emphasizing immunophenotypic aspects of these conditions. The literature survey provided information on factors associated with the progression of MBL to CLL, including biomarkers and clinical characteristics, allowing a more comprehensive assessment of the risk of leukemia in patients with MBL.

Results: Numerous studies regarding the association between MBL and CLL were analyzed. The analysis showed that MBL often precedes the development of CLL, with MBL clones being detectable years before clinical diagnosis. This supports the hypothesis that MBL may be an early biomarker for detecting developmental risk.

Various studies emphasize significant ethnic and geographic differences in the prevalence and progression of MBL and CLL. These differences may be related to epigenetic factors, immunoglobulin rearrangements, and other genetic features. Understanding these differences is important for more accurate diagnostic and prognostic approaches considering individual and patient population characteristics.

Conclusion: The analysis shows that further investigation of the association between MBL and CLL and the introduction of screening programs for early detection of MBL can significantly improve the prognosis and health of patients in Kazakhstan.

The review results emphasize the importance of early diagnosis and an individualized approach to treatment. This will help prevent MBL progression to CLL and improve the quality of medical care in our country.

Keywords: monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), chronic lymphocytic leukemia, immunophenotype, risk of development, flow cytometry.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, исполнение заявленного научного исследования – Аубакирова А.Т., Габбасова С.Т., Алимгазиева К.Т.; научный дизайн, интерпретация заявленного научного исследования – Аубакирова А.Т., Перова И.А., Сатбалдиева А.Б.; создание научной статьи – Аубакирова А.Т., Габбасова С.Т.

Сведения об авторах:

Аубакирова А.Т. (корреспондирующий автор) – к.б.н., Ученый секретарь, врач-лаборант отдела клинико-диагностических исследований АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», Алматы, Казахстан; специалист ИФТ в ЦМГИ АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: biolog-aigul@mail.ru, тел. +77019513192, ORCID ID: 0000-0001-7585-2898;

Габбасова С.Т. – магистр общественного здравоохранения, Руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: saule_gabbasova@mail.ru, тел. +77016062874, ORCID ID: 0000-0003-0931-4113;

Перова И.А. – специалист ИФТ в ЦМГИ АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: ira.pr007@mail.ru, тел. +77011449014, ORCID ID: 0009-0000-9832-0050;

Алимгазиева К.Т. – гематолог гематологического отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: kalimgazieva@mail.ru, тел. +77773277336, ORCID ID: 0009-0008-7539-782X;

Сатбалдиева А.Б. – гематолог гематологического отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: alia_sat76@mail.ru, тел. +77775348372, ORCID ID: 0009-0008-7606-1551.

Адрес для корреспонденции: Аубакирова А.Т., АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», пр. Желтоқсан 62, Алматы 050000, Республика Казахстан.