

РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ CD 200, CD103, CD11c В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ В-ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**К.В. БАКТИКУЛОВА¹, С.С. КУРМАНГАЛИЕВА¹, В.А. ТОЙМАНОВА¹,
Х.И. КУДАБАЕВА¹, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ¹, Н.С. САГИНДЫКОВА¹**

¹НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Проведение иммунофенотипирования с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии позволяет дифференцировать классические варианты В-клеточных хронических лимфолифферативных заболеваний (ХЛЛЗ). Однако встречаются атипичные случаи, сложные для интерпретации, что послужило поводом для поиска новых дифференциальных маркеров.

Цель исследования – анализ диагностической значимости моноклональных маркеров CD200, CD103, CD11c в дифференциальной диагностике волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы маргинальной зоны селезенки.

Методы: Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, глубиной поиска в 10 лет, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary. В результате были определены 30 литературных источников, из которых 8 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи. Критерии включения: публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты: Выявлена различная степень информативности некоторых традиционных маркеров при иммунофенотипической диагностике В-клеточных ХЛЛЗ методом проточной цитометрии; использование дополнительных дифференциальных маркеров CD200 и CD103, CD11c показало их высокую информативность при дифференциальной диагностике между различными вариантами В-клеточных ХЛЛЗ с исходными иммунофенотипической и морфологической характеристиками лимфоидных элементов.

Заключение: Анализ отобранных работ дает основание сделать заключение о необходимости усовершенствовать многопараметрическую панель для дифференциальной диагностики В-клеточных ХЛЛЗ.

Ключевые слова: CD200, CD103, CD11c, проточная цитометрия, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), лимфома из клеток мантийной зоны селезенки (ЛКМЗС).

Введение: Хронические лимфолифферативные заболевания (ХЛЛЗ) являются группой заболеваний, включающей в себя патологию, вызванную злокачественной трансформацией зрелых лимфоцитов, что приводит к инфильтрации лимфатических узлов и/или экстранодальных органов и сопровождается высоко вариабельным клиническим течением и неодинаковым прогнозом [1].

В-клеточные ХЛЛЗ диагностируются по анализам крови, мазкам крови и иммунофенотипированию циркулирующих В-лимфоцитов, которые идентифицируют популяцию клональных В-клеток, несущих антиген CD5, а также типичные В-клеточные маркеры [2].

Характеристика проточной цитометрии является обязательной и часто достаточной для окончательного диагноза [3]. Классический иммунофенотип включает экспрессию маркеров пан-В-клеток (CD19, CD20, CD22, CD79b) вместе с CD5, CD23 и LEF1 и отрицательно для FMC7 и CD10 [4]. Однако CD23 может отсутствовать или быть экспрессирован ниже уровня обнаружения. Слабая экспрессия CD20, CD22, CD5 и поверхностных лег-

ких цепей является нормой. В сомнительных случаях положительная реакция на CD200, повышенная регуляция CD43 и слабая экспрессия CD81 полезны и поддерживают диагностику хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) по сравнению с имитаторами (особенно лимфомы из клеток мантийной зоны селезенки (ЛКМЗС)). В настоящее время Европейская исследовательская инициатива по ХЛЛЗ (ERIC) рекомендует расширенную панель моноклональных антител (включая CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 и ROR1) для первоначальной характеристики, дифференциальной диагностики и последующего наблюдения за минимальным остаточным заболеванием [5].

Проточная цитометрия, как современная технология быстрого измерения характеристик клеток, направленная в сторону их автоматизации, появилась в результате естественного развития традиционных гистохимических и цитохимических методов анализа. Созданная для ускорения анализа в клинической цитологии и цитодиагностике, эта технология постепенно развилась в эффективный подход к решению многих важных задач биологии клетки, иммунологии, клеточ-

ной инженерии и т.д. [6]. От классической цитохимии проточную цитометрию отличает высокая производительность. Так, исследуются выборки от нескольких тысяч до нескольких миллионов клеток, что гарантирует статистическую достоверность результатов. В свою очередь, от классической биохимии и молекулярной биологии современную цитометрию отличает возможность анализировать не усредненные молекулярные характеристики по всей популяции, а индивидуальные параметры для каждой из клеток. Преимущества метода многоцветной проточной цитометрии определяют широкие возможности его использования, прежде всего в диагностике и классификации ХЛПЗ, мониторинге остаточного опухолевого клона, оценке факторов прогноза и резистентности к терапии. Традиционное морфологическое исследование при ХЛПЗ не позволяет определить принадлежность опухолевых лимфоидных клеток к какой-либо линии (Т-, В- или НК) или стадии дифференцировки. Метод проточной цитометрии позволяет быстро выявить клональность опухолевых В-лимфоцитов, коэкспрессию основных для конкретной опухоли поверхностных и/или цитоплазматических маркеров. Однако не всегда иммунофенотипическая характеристика опухолевых лимфоцитов отдельных пациентов соответствует классической картине того или иного варианта В-ХЛПЗ, что затрудняет интерпретацию полученных данных и может привести к неверному диагнозу [7].

В Республике Казахстан в общей структуре онкопатологий заболевания лимфоидной кроветворной системы входят в первую десятку онкопатологий, занимают 8 ранговую позицию, около 4% от общего количества. В структуре смертности гемобластомы тоже занимают 8 место. Наиболее высокий уровень заболеваемости лимфомой в таких регионах как: Акмолинская, Восточно-Казахстанская, Карагандинская, Костанайская, Павлодарская, Северо-Казахстанская области и г. Нур-Султан. Отчасти это может быть связано с этническим составом населения, а также с доступностью диагностики. Наибольший показатель смертности от злокачественных лимфом в Карагандинской, Павлодарской, Северо-Казахстанской областях [8].

Согласно клиническим протоколам Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 2016 г. [9], иммунофенотипы ВКЛ включают: CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, циклин D1-. При ЛКМЗС иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). При В-клеточной ЛМЗС коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений. Иммунофенотип ЛМЗС: IgM+; cyt IgM+; CD5-; CD10-; CD19+; CD20+; CD22+; CD23-; CD79b+/. Дифференциальная диагностика основывается на стандартной панели, которые включают в себя CD19+CD20+CD79a+CD103+CD11c [9].

Таким образом, тот факт, что ВКЛ, ЛКМЗС, ЛМЗС имеют одинаковые фенотипы, обуславливает необходимость дальнейшего изучения дифференциально-диагностических маркеров этих заболеваний [4, 10].

Данное обстоятельство указывает на необходимость включения новых маркеров CD 200, CD103, CD11c для дифференциальной диагностики В-клеточных ХЛПЗ методом проточной цитофлуориметрии.

Цель исследования – Анализ диагностической значимости моноклональных маркеров CD200, CD103, CD11c в дифференциальной диагностике волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы маргинальной зоны селезенки.

Материалы и методы: Авторы провели поиск в базе данных MEDLINE через Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary с помощью сетевого термина «CD200», «CD103», «CD11c», (последний поиск 15 января 2022 года) без ограничения даты. Поиск проводили также среди тезисов докладов Американского общества гематологии (ASH), Европейской гематологической ассоциации (EHA) и Международной конференции по злокачественной лимфоме (ICML) для потенциально значимых публикаций, начиная с 2006 года. При планировании и проведении исследования авторы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были рандомизированные клинические и проспективные когортные исследования, опубликованные в период с 2011 по 2021 гг. Основываясь на названии и при необходимости, аннотации, для включения были рассмотрены все исследования, в которых сообщалось о диагностическом использовании CD200, CD103, CD11c при В-клеточных ХЛПЗ. Критерии исключения включали сообщенные результаты, не полученные проточной цитометрией (т.е. иммуногистохимия, экспрессия генов), затем были исключены те, которые не сообщили (или не смогли получить никаких данных в отношении) диагностической ценности CD200, CD103, CD11c для любого из гистологических подтипов.

Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество и возраст пациентов и основные результаты. Всего в анализ было включено 9 полнотекстовых исследований.

Результаты: На сегодняшний день опубликованы работы, описывающие попытки дифференциальной диагностики ХЛПЗ методом проточной цитометрии путем экспрессии моноклональных антител CD200, CD103, CD11c, которые были нами проанализированы.

Согласно В.П. Попу и О.А. Рукавицыну [1], было проведено исследование, где охарактеризовали 215 случаев CD103+ В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний методом проточной цитометрии и иммуногистохимического анализа. Во всех 215 случаях наблюдалась сильная экспрессия CD11c, CD20 и CD22, что является характерным фенотипическим профилем для заболеваний с характерным CD103+. Кроме того, у них, как правило, отсутствовала экспрессия CD5, CD23 и CD38, которые были обнаружены только в подмножестве клеток методом проточной цитометрии, в 2,3%, 4,7% и 8,8% случаев, соответственно. Сильной коэкспрессии CD5 и CD23, характерной для ХЛЛ, не наблюдалось. По данным исследования проточной цитометрии, 169 случаев (78,6%) были классическими ВКЛ с коэкспрессией CD25. Данные исследования последо-

вательно представляли отчетливую популяцию лимфоцитов при анализе CD45 по сравнению с боковым и прямым рассеиванием. В остальных 46 случаях (21,4%) отсутствовал CD25, и они, как правило, состояли из небольших В-клеток в нормальных лимфоцитарных воротах. Три случая CD103+ диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и пролимфоцитарного лейкоза имели иммунофенотипические особенности, идентичные другим случаям CD25, за исключением увеличения прямого светорассеяния, коррелирующего с увеличением размера клеток.

С момента своего открытия CD103 широко использовался для диагностики ВКЛ. Несмотря на редкие исключения в недавней литературе [11], CD103 было обнаружено вместе с CD25 в каждом случае ВКЛ практически во всех крупных исследованиях с использованием проточной цитометрии [12]. Напротив, CD103 обычно не обнаруживается при других типах В-лимфопротролиферативных нарушений, за исключением редких случаев В-клеточной ЛМЗС и диффузных крупных В-клеточных лимфом. Известно, что только редкие образования часто экспрессируют CD103+, а именно вариант ВКЛ и лимфома красной пульпы селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами. Следовательно, экспрессия CD103 считалась одним из наиболее полезных диагностических критериев для ВКЛ. ВКЛ традиционно диагностируется по отчетливым клиническим признакам в сочетании с морфологическими особенностями волосатых клеток. Коэкспрессия CD25 и CD103, выявленная методом проточной цитометрии, была наиболее надежным результатом при постановке диагноза [13].

В пятилетних исследованиях D. Jain и др. [14] участвовали 19 пациентов с ВКЛ. Только у одного из них исследователи впервые наблюдали положительную CD5, а также положительные CD103, CD11c, CD25 и CD123, что привело к диагнозу типичного ВКЛ. Биопсия костного мозга показала гемопоэтические клетки всех трех ростков с интерстициальными агрегатами и слоями аномальных лимфоидных клеток. Мазки отпечатков костного мозга были клеточными, которые показывали нормальные гемопоэтические клетки, а также примерно 21% лимфоидных клеток, включая аномальные формы. Образец костного мозга обрабатывали для проточного цитометрического иммунофенотипирования. Лимфоидные клетки с гейтом представляли собой преимущественно В-клетки (30% от общего количества событий) и были гейтированы на графике CD-19-SSC. Закрытые клетки были положительными в отношении CD20, CD22 (яркие), CD103, CD123, CD25, CD200, CD23 (гетерогенные) и отрицательными в отношении FMC7, CD38, CD138, CD10, IgM, каппа и лямбда. Интересно, что эти клетки также были положительными по CD5. При иммуногистохимическом исследовании биопсия костного мозга показала инфильтрацию атипичными зрелыми В-лимфоидными клетками, положительными на CD20, и очаговый фиброз I степени. Результаты исследования соответствовали диагнозу ВКЛ. Принимая во внимание морфологию, клинические данные и положительную реакцию на CD25, случай был расценен как классический ВКЛ. При генетическом анализе с использованием секвенирования у пациента не обнаружена мутация BRAF V600E. При обследовании через три месяца отмечено полное исчезновение всех симптомов заболевания и нормализация размеров селезенки. По

последним 6-месячным наблюдениям у пациента отсутствовали заболевания. Положительный результат по CD5 чаще встречается в ВКЛ-вариантных случаях по сравнению с ВКЛ. Необходимы дополнительные проспективные исследования CD5+ ВКЛ и его вариантов, чтобы показать, являются ли они клинически значимой подгруппой лимфоидных злокачественных новообразований.

В работе, опубликованной P. Challagundla и др. [15], исследовали уровни экспрессии CD200 в 505 образцах периферической крови, костного мозга и биоптатов лимфоидной ткани, в том числе в 364 случаях, положительных на В-клеточные лейкозы и лимфомы. Экспрессия CD200 в случаях ХЛЛ была такой же яркой или ярче, чем у нормальных В-клеток, почти во всех случаях, в то время как случаи ЛКМЗС обычно были тусклыми или отрицательными. Однако редкие случаи лимфом костного мозга (около 5%) были умеренно яркими для CD200. ЛМЗС варьировались в зависимости от подтипа: узловые случаи были более яркими, селезеночные – более тусклыми, а экстранодальные случаи были гетерогенными по экспрессии CD200. Окрашивание CD200 методом проточной цитометрии может быть полезно при дифференциальной диагностике В-клеточных новообразований и при их обнаружении в костном мозге.

В исследовании Ю.В. Миролюбовой и др. [5] у 187 пациентов был диагностирован ХЛЛ, у 14 – ЛКЗМ, у 9 – ЛМЗС, у 2 – фолликулярная лимфома (ФЛ), у 5 – ВКЛ, у 6 – Т-клеточные лимфопротролиферативные заболевания. Клональное заболевание системы крови было исключено у 12 обследованных лиц с подозрением на ХЛПЗ. Диагностика вариантов ХЛПЗ осуществлялась в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. [16]. Варианты иммунофенотипа были следующие: CD5+/- (n=2), CD43+ (n=1). Экспрессия CD200 на опухолевых В-клетках в этой группе была наиболее гетерогенной (0,14–98,0%). Экспрессия CD200 отмечалась у 6 пациентов с ЛМЗС нодального типа. У всех 5 пациентов с ВКЛ имела место выраженная экспрессия CD200. У 3 пациентов с ЛМЗС экспрессии CD200 не наблюдалось. В группе пациентов с ЛКМЗС (n = 14) наблюдались следующие атипичные варианты иммунофенотипа опухолевых В-лимфоцитов: CD23+ (n = 1), CD23+/- (n=1), CD5+/- (n=2), CD43+ (n=1), CD22+/- (n=1). Экспрессия CD200 отсутствовала у 12 (85,7%) из 14 больных. В 1 случае ЛКМЗС экспрессия CD200 оценивалась как +/- (42,89%; СГ 43,29), в другом – отмечалась экспрессия CD200 в 98% событий со средней интенсивностью флуоресценции. С целью дифференциальной диагностики было проведено повторное иммуногистохимическое исследование подмышечного лимфатического узла. Отмечался диффузный характер инфильтрации лимфоидными клетками, превышающими по размеру малый лимфоцит с выраженной экспрессией циклина D1. Цитогенетическое исследование (FISH) подтвердило наличие транслокации t(11;14)(q13;q32). На основании этого был установлен диагноз ЛКМЗС. По данным исследования следует отметить, что у пациентов с ЛМЗС диагностическая ценность определения экспрессии CD200 состоит в сопоставлении с другими данными иммунофенотипа, например, при дифференциальной диагностике ЛМЗС с ВКЛ или ХЛЛ.

В исследования N.B. El Din Fouad и др. [17] были включены 67 последовательных пациентов с недавно

диагностированными зрелыми В-клеточными новообразованиями. У всех пациентов с ХЛЛ и ВКЛ наблюдалась положительная экспрессия CD200 в то время как все пациенты с ЛМЗС были отрицательными на CD 200. Среди других групп неходжкинской лимфомы три пациента (30%) были положительными на CD200 (один пациент с неходжкинской лимфомой низкой степени и два пациента со зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой с ограничением к-цепи).

В исследовании М. Sorigüe и др. [18], из 43 проведенных публикаций 27 были включены в систематический обзор (5764 пациента). Средний показатель положительности CD200 во всех исследованиях и процент CD200-положительных (объединенных) пациентов составил 100% и 95% (3,061/3,208) при ХЛЛ, 4 и 8% (86/1112) при ЛМЗС и 56 и 62% (425/689) при других ХЛПЗ.

В работе Е.М. Arlindo и др. [19] упоминаются 78 случаев ХЛЛ, три – атипичных ХЛЛ, шесть – ЛМЗ, 11 – ЛМЗС, девять – лимфоплазмочитарных лимфом, шесть – ЛКМЗС, два – ВКЛ, пять – ФЛ, одна лимфома Беркитта и одна диффузная крупноклеточная лимфома. Средняя интенсивность флуоресценции CD200 была выше при ХЛЛ, атипичном ХЛЛ и ВКЛ. CD123 показал более высокую среднюю интенсивность флуоресценции в клетках ВКЛ.

Согласно Z. Hu и др. [20], из 668 пациентов с ЛКМЗ, оцененных методом иммунофенотипирования методом проточной цитометрии, CD200 был положительным у 25 (~4%) пациентов (костный мозг был вовлечен у всех 25 пациентов, и медиана лимфомных клеток, выявленных методом иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии, составила 16% (диапазон экспрессия CD200 была равномерно положительной у 8 (32%) пациентов и частично положительной у 17 (68%) пациентов).

Примеры частичной и равномерной положительной экспрессии CD200. Группа частичной экспрессии показала среднюю экспрессию CD200 40% положительных клеток (диапазон, 20-75%). У десяти из этих пациентов также были исследованы образцы периферической крови методом иммунофенотипирования и методом проточной цитометрии; из них 9 были положительными на ЛКМЗ, и все 9 образцов были положительными на экспрессию CD200, показывающую средний уровень экспрессии 42% положительных клеток (диапазон, 15-100%). Из 668 пациентов были обследованы 60-70 пациентов, у которых лимфома поражала как костный мозг, так и лимфатические узлы/экстранодальные ткани. В двух случаях был обнаружен положительный результат на CD200; и у этих двух пациентов также была экспрессия CD200 на клетках лимфомы костного мозга. CD200 был отрицательным в обоих типах образцов в остальных случаях.

Обсуждение: Таким образом, литературный анализ указывает на значительную диагностическую ценность в использовании проточной цитометрии для диагностики В-ХЛПЗ. В попытке расширить эффективность проточной цитометрии при изучении злокачественных новообразований В-клеток использовали наиболее надежную количественную методологию, QIFI (количественный непрямоиммунофлуоресцентный анализ), для изучения экспрессии CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23 и CD79b в 384 случаях нескольких распространенных злокачественных новообразований В-линии: ВКЛ, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и фолликулярная

лимфома [7]. Толчком к этому обширному, единому исследованию поверхностных антигенов послужили два фактора: оценка сходства и различий в экспрессии антигена между В-клеточными новообразованиями и поиск дополнительной клинической полезности для получения количественных проточных цитометрических данных. В большинстве случаев эти количественные закономерности не повышают способность проточной цитометрии различать их. Однако высокая экспрессия специфических антигенов при данной злокачественной опухоли В-клеток потенциально может определить оптимальные терапевтические мишени для текущей и/или будущей терапии на основе моноклональных антител [13].

Противоречивые данные научных исследований свидетельствуют об актуальности в исследовании данной проблемы глубже.

Заключение: Проточная цитометрия играет важную роль в диагностике В-ХЛПЗ. Исходя из данных литературы нами изученных, дифференциальные маркеры CD200, CD103, CD11c показали достаточно высокую эффективность в диагностике ВКЛ, ЛМЗС и ЛКМЗС.

Принимая во внимание литературные данные, необходимо усовершенствовать стандартную панель для дифференциальной диагностики и в будущем участвовать в клиническом исследовании, цель которого – ингибирование экспрессии CD200 в опухолевых клетках. Это может иметь важное значение для развития как иммунотерапии, так и медицины в целом.

Список использованных источников:

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Хронические лимфолипролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных) // Онкогематология. – 2014. – №9(4). – С. 15-23 [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Xronicheskie limfoproliferativnye zabolovaniya: kogortnoe issledovanie vyzhivaemosti 310 pacientov (rezul'tat odnocentrovogo issledovaniya i analiz literaturnyx dannyx) // Onkogematologiya. – 2014. – №9(4). – С. 15-23 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-4-15>; <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunofenotipicheskoy-diagnostiki-v-kletochnyh-limfoproliferativnyh-zabolovaniy-metodom-protocnoy-tsitometrii>
2. Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфолипролиферативные заболевания: Новая концепция и дифференциальная диагностика (Обзор литературы и отчеты о случаях) // Клиническая онкогематология. – 2018. – №11(4). – С. 326-337 [Kovrigina A.M. VE'B-pozitivnye limfoproliferativnye zabolovaniya: Novaya koncepciya i differentsial'naya diagnostika (Obzor literatury i otchety o sluchayah) // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2018. – №11(4). – С. 326-337 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/veb-polozhitelnye-limfoproliferativnye-zabolovaniya-novaya-kontseptsiya-differentsial'naya-diagnostika-obzor-literatury-i-otchety-o-sluchayah>; <https://bloodjournal.ru/>
3. Вершинина М.Г. Оптимизация дифференциальной диагностики опухолей из зрелых В- и Т-клеток методом проточной цитометрии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10, 14.03.09. – СПб, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени СМ. Кирова» МО РФ, 2011 [Vershinina M.G. Optimizatsiya differentsial'noj diagnostiki opuxolej iz zrelykh V- i T-kletok metodom protocnoy citometrii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.03.10, 14.03.09. – SPb, FGVOU VPO «Voенно-medicinskaya akademiya imeni SM. Kirova» MO RF, 2011 (in Russ.)]. <https://www.dissertcat.com/content/optimizatsiya-differentsialnoi-diagnostiki-opukholei-iz-zrelykh-v-i-t-kletok-metodom-protocnoy-tsitometrii>
4. Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П. Интерпретация результатов иммунофенотипирования при диагностике лимфолипролиферативного заболевания с учетом иммунофенотипического счета // Клини. Лаб. Диагностика. – 2013. – № 2. – С.30-33 [Isaeva N.V., Zajceva G.A., Zagoskina T.P. Interpretatsiya rezul'tatov immunofenotipirovaniya pri diagnostike limfoproliferativnogo zabolovaniya s uchetoм immunofenotipicheskogo scheta // Klin. Lab. Diagnost. – 2013. – № 2. – С.30-33 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/interpretatsiya-rezultatov-immunofenotipirovaniya-pri-diagnostike-limfoproliferativnogo-zabolovaniya-s-uchetom>

5. Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А., Никулина Т.С., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В., Грозов Р.В., Зарицкий А.Ю. Роль поверхностного маркера cd200 в дифференциальной диагностике злокачественных В-клеточных лимфолифферативных заболеваний // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, №2. – С. 169-175 [Mirolyubova Yu.V., Stadnik E.A., Nikulina T.S., Strugov V.V., Andreeva T.O., Virc Yu.V., Grozov R.V., Zarickij A.Yu. Rol' poverhnostnogo markera cd200 v differentsialnoy diagnostike zlokachestvennykh V-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolevaniy // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2017. – Т. 10, №2. – С. 169-175 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-poverhnostnogo-markera-cd200-v-differentsialnoy-diagnostike-zlokachestvennykh-v-kletochnykh-limfoproliferativnykh-zabolevaniy>;

6. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Мед. Иммунол. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 373-378 [Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Protochnaya citometriya kak sovremennyy metod analiza v biologii i medicine // Med. Immunol. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 373-378 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protochnaya-tsitometriya-kak-sovremennyy-metod-analiza-v-biologii-i-medsine-viewer>;

7. Чуксина Ю.Ю., Катаева Е.В., Митина Т.А. Особенности иммунофенотипической диагностики В-клеточных лимфолифферативных заболеваний методом проточной цитометрии // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, №1. – С. 145-152 [Chuksina Yu.Yu., Kataeva E.V., Mitina T.A. Osobennosti immunofenotipicheskoy diagnostiki V-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolevaniy metodom protochnoy citometrii // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. – 2020. – Т. 101, №1. – С. 145-152 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunofenotipicheskoy-diagnostiki-v-kletochnykh-limfoproliferativnykh-zabolevaniy-metodom-protochnoy-tsitometrii>;

8. Габбасова С. Т., Кайдарова Д.Р., Каракулов Р.К., Джазылтаева А.С. Особенности эпидемиологии лимфомы Ходжкина. Текущая эпидемиологическая ситуация по регионам Казахстана // Вестник КазНМУ. – 2019г. – №2. – С. 332-336 [Gabbasova S. T., Kajdarova D.R., Karakulov R.K., Dzhazyltaeva A.S. Osobennosti e'pidemiologii limfomy Hodzhkina. Tekushchaya e'pidemiologicheskaya situatsiya po regionam Kazaxstana // Vestnik KazNMU. – 2019g. – №2. – С. 332-336 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-limfom-v-kazahstane-otlichitelnye-cherty-epidemiologii-limfomy-hodzhkina>;

9. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК (РЦРЗ). Индолентные В-клеточные лимфомы у взрослых. Версия: Клинические протоколы МЗ РК. – 2016 [Respublikanskiy centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK (RCRZ). Indolentnye V-kletochnye limfomy u vzroslykh. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK. – 2016 (in Russ.)]. <http://www.kazmuno.kz/upload/medialibrary/1.pdf> https://diseases.medelement.com/disease/индолентные-в-клеточные-лимфомы-у-взрослых/14981#_ftnref1;

10. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: утв. 6 июля 2018 года, N 60 [Postanovlenie Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus'. Ob utverzhenii klinicheskogo protokola «Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy»: utv. 6 iyulya 2018 goda, N 60 (in Russ.)]. <https://npa.nitt.by/documents/W21833500p>.

11. Dong H.Y., Weisberger J., Liu Z., Tugulea S. Immunophenotypic analysis of CD103+B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics // Am. J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 131(4). – P. 586-595. <https://doi.org/10.1309/AJCP13YDUHFJKJU>;

12. Venkataraman G., Aguhar C., Kreitman R.J., Yuan C.M., Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders // Am. J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 136(4). – P. 625-630. <https://doi.org/10.1309/AJCPKUM9J4XCWUEU>;

13. Луговская С.А., Кисиличина Д.Г., Почтарь М.Е., Наумова Е.В., Никитин Е.А., Аль-Ради Л.С. Новые маркеры (CD160, CD200, LAIR-1) в диагностике В-клеточных лимфолифферативных заболеваний // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 45-52 [Lugovskaya S.A., Kisilichina D.G., Pochtar' M.E., Naumova E.V., Nikitin E.A., Al'-Radi L.S. Novye markery (CD160, CD200, LAIR-1) v diagnostike V-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolevaniy // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 45-52 (in Russ.)]. https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_1_2013-6.pdf;

14. Jain D, Dorwal P, Gajendra S, Pande A, Mehra S, Sachdev R. CD5 positive hairy cell leukemia: A rare case report with brief review of literature. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Sep;90(5):467-72. doi: 10.1002/cyto.b.21365. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27129891. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21365>

15. Challagundla P., Medeiros L.J., Kanagal-Shamanna R., Miranda R.N., Jorgensen J.L. Differential Expression of CD200 in B-Cell Neoplasms by Flow Cytometry Can Assist in Diagnosis, Subclassification, and Bone Marrow Staging // Am. J. Clin. Pathol. – 2014. – Vol. 142(6). – P. 837-844. <https://doi.org/10.1309/ajcpbv9elxc0ecvl>;

16. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 5019-5032. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>;

17. El Din Fouad N.B., Ibrahim N.Y., Abdel Aziz R.S., Ibrahim S.K. CD200 Expression in Diagnostic and Prognostic Assessment of Mature B Cell Lymphoproliferative Neoplasms // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2018. – Vol. 19(12). – P. 3383-3392. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3383>;

18. Sorigue M., Magnano L., Miljkovic M.D., Nieto-Moragas J., Santos-Gomez M., Villamor N., Junca J., Morales-Indiano C. Positive predictive value of CD200 positivity in the differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia // Cytometry B. Clin. Cytom. – 2020. – Vol. 98(5). – P. 441-448. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21849>;

19. Arlindo E.M., Marcondes N.A., Fernandes F.B., Faulhaber G.A.M. Quantitative flow cytometric evaluation of CD200, CD123, CD43 and CD52 as a tool for the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2017. – Vol. 39(3). – P. 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.05.002>;

20. Hu Z., Sun Y., Schlette E.J., Tang G., Li S., Xu J., Yin C.C., Young K.H., Patel K.P., Miranda R.N., Goswami M., Wang M., Jorgensen J.L., Medeiros L.J., Wang S.A. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course // Mod. Pathol. – 2018. – Vol. 31(2). – P. 327-336. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.135>.

ТҰЖЫРЫМ

CD 200, CD103, CD11c ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ МАРКЕРЛЕРІНІҢ АҒЫНДЫҚ ЦИТОМЕТРИЯ АРҚЫЛЫ СОЗЫЛМАЛЫ В-ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

К.В. Бақтықұлова¹, С.С. Құрманғалиева¹, В.А. Тойманова¹, Х.И. Құдабаева¹, Е.Ш. Базарғалиев¹, Н.С. Сағындықова¹

¹КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті ҚР», Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Мультипараметрлік ағынды цитофлуориметрия көмегімен иммунофенотиптеуді жүргізу созылмалы В-лимфолифферативті аурулардың (ЛПЗ) классикалық нұсқаларын саралауға мүмкіндік береді. Алайда, түсіндіруге қиын типтік жағдайлар бар, бұл жаңа дифференциалды маркерлерді іздеуге себеп болды.

Мақсаты: түпкі жасушалы лейкоздың, мантия аймағындағы лимфоманың және көкбауырдың маргиналды аймағының лимфомасының дифференциалды диагностикасындағы CD200, CD103, CD11c моноклоналды маркерлерінің диагностикалық маңыздылығын талдау.

Әдістері: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka және eLibrary электрондық кітапханасында Ғылыми жарияланымдардың және мамандандырылған іздеу жүйелерінің мынадай дерекқорларын пайдалана отырып, 10 жылда іздеу тереңдігіне қол жеткізуге болатын мақалалар зерделенді. Нәтижесінде 30 әдеби дереккөз анықталды, оның ішінде 8 жарияланым осы мақаланың аналитикалық материалының негізі болды. Қосу критерийлері: а, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-тал-

даулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Ерекшелік критерийлері: қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелер: Ағындық цитометрия әдісімен В-жасушалық ЛПЗ иммунофенотиптік диагностикасы кезінде кейбір дәстүрлі маркерлердің ақпараттылығының әртүрлі дәрежесі анықталды; CD200 және CD103, CD11c қосымша дифференциалды маркерлерді пайдалану лимфоидты элементтердің бастапқы иммунофенотиптік және морфологиялық сипаттамалары бар В-жасушалық ЛПЗ әртүрлі нұсқалары арасындағы дифференциалды диагностика кезінде олардың жоғары ақпараттылығын көрсетті.

Қорытынды: Таңдалған жұмыстарды талдау созылмалы В-лимфопрولیферативті аурулар дифференциалды диагностикалау үшін көп параметрлі панельді жетілдіру қажеттілігі туралы қорытынды жасауға негіз береді.

Түйінді сөздер: CD200, CD103, CD11c, ағынды цитометрия, созылмалы лимфолейкоз, түкті жасушалы лейкоз, көкбауырдың шеткі аймағының лимфомасы, көкбауырдың мантия аймағының лимфомасы.

ABSTRACT

THE ROLE OF DIFFERENTIAL MARKERS CD 200, CD103, CD11C IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC B-LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES BY FLOW CYTOMETRY: A LITERATURE REVIEW

K. V. Baktikulova¹, S. S. Kurmangalieva¹, V. A. Toymanova¹, Kh. I. Kudabaeva¹, E. Sh. Bazargaliev¹, N. S. Sagindykova¹

¹NJSC "West Kazakhstan Medical University named after. Marat Ospanov", Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Immunophenotyping with multiparameter flow cytofluorimetry allows differentiating classical variants of chronic B-lymphoproliferative diseases. However, some atypical conditions are hard to interpret; they gave rise to the search for new differential markers.

The study aimed to analyze the predictive value of monoclonal markers CD200, CD103, and CD11c in differential diagnostics of hairy cell leukemia, splenic marginal zone lymphoma, and splenic mantle zone lymphoma.

Methods: We studied open access articles with a search depth of 10 years using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Cyberleninka, and the eLIBRARY electronic library. As a result, 30 literary sources were identified, of which eight publications were the basis of the analytical material for this article. Inclusion criteria: Evidence level A, B publications; meta-analyses, systematic reviews, cohort, and cross-sectional studies. Exclusion criteria: expert opinion in the form of short messages or promotional articles.

Results: We revealed a different degree of informativeness of some traditional markers in immunophenotypic diagnostics of B-cell lymphoproliferative diseases by flow cytometry; the use of additional differential markers CD200, CD103, and CD11c showed their high informativeness in differential diagnostics between different variants of B-cell lymphoproliferative diseases with initial immunophenotypic and morphological characteristics of lymphoid elements.

Conclusion: Analysis of the selected publications gives grounds to improve the multiparametric panel for differential diagnostics of chronic B-lymphoproliferative diseases.

Keywords: CD200, CD103, CD11c, flow cytometry, chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, splenic marginal zone lymphoma, splenic mantle zone lymphoma.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках клинических исследований в кабинете трансфузиологии Медицинского Центра НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, п. Жанаконьс 8., Республика Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.; научный дизайн – Базаргалиев Е.Ш., Кудабеева Х.И.; исполнение заявленного научного исследования – Бактикулова К.В., Сагиндыкова Н.С., Тойманова В.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.; создание научной статьи – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.

Информация об авторах:

Бактикулова К.В. (корреспондирующий автор) – магистрант каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, 030019, ул. Маресьева 68, Республика Казахстан;

Курмангалиева С.С. – к.м.н., руководитель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Тойманова В.А. – заведующий кабинета трансфузиологии, Медицинский Центр НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Кудабеева Х.И. – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней №1 НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Базаргалиев Е.Ш. – руководитель кафедры внутренних болезней №1 НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Сагиндыкова Н.С. – врач-гематолог отделение гематологии, Медицинский Центр НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан.