

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., В.А. Надгорная, к.б.н., С.В. Коваль, к.б.н., Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

Хронический лимфолейкоз: современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и диагностике заболевания

Продолжение. Начало в № 1/5 2009 г.

Цитохимия

Реакция при выявлении активности кислой фосфатазы в лимфоцитах периферической крови и костного мозга больных В-ХЛЛ полиморфная – от слабой диффузной окраски цитоплазмы до сливной гранулярной в лимфоцитах с признаками плазматизации. Подобный же характер отложения конечных продуктов реакции отмечается при определении активности других лизосомальных ферментов – неспецифической α -нафтилацетатэстеразы и кислой неспецифической эстеразы. Результаты цитохимических реакций при выявлении активности указанных ферментов, а также β -глюкуронидазы позволяют дифференцировать В-ХЛЛ и волосатоклеточный лейкоз, В-ХЛЛ и В-пролимфоцитарный лейкоз, В-ХЛЛ и Т-пролимфоцитарный лейкоз (рис. 3).

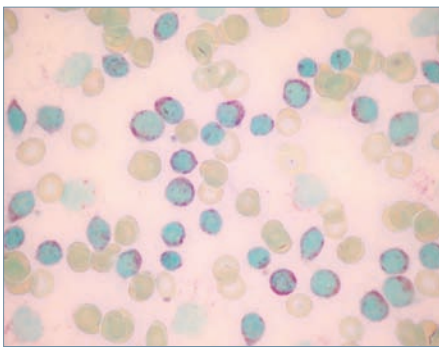


Рис. 3. Реакция на кислую фосфатазу в патологических клетках при В-ХЛЛ

Особое внимание при В-ХЛЛ привлекают данные, полученные с использованием PAS-реакции. Как правило, в большинстве лимфоцитов периферической крови и костного мозга отмечается чувствительная к амилазе положительная реакция с наличием многочисленных крупных или среднего размера гранул гликогена на фоне неокрашенной цитоплазмы. Гранулярная PAS-реакция характерна не только для В-ХЛЛ, она наблюдается в субстратных клетках и при ряде других лимфопролиферативных заболеваний (ОЛЛ, некоторых формах неходжкинских лимфом, лимфоме Ходжкина) и в бласттрансформированных лимфоцитах. С подобным распределением гликогена ассоциируется повышенная активность в лимфоцитах больных В-ХЛЛ фосфорилазы – одного из ферментов, участвующих в синтезе полисахарида (рис. 4).

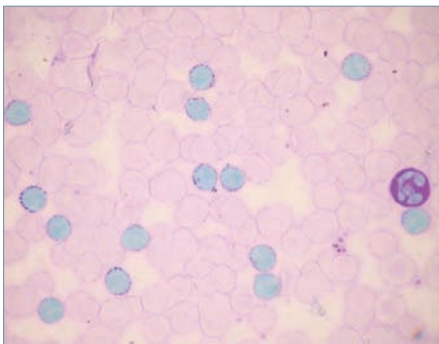


Рис. 4. Гранулярная PAS-реакция в клетках патологического клона при В-ХЛЛ

Иммунофенотип

Клетки при В-ХЛЛ экспрессируют ассоциированные с В-лимфоцитами антигены CD19, CD20, CD24, CD79a. Экспрессия антигена CD20 выражена слабее, чем на нормальных В-клетках. На поверхностных мембранах лейкоэмических клеток, как правило, выявляются IgM, менее часто – IgM и IgD и исключительно редко – IgD. Реакция при выявлении поверхностных иммуноглобулинов при

В-ХЛЛ выражена слабее, чем на нормальных В-лимфоцитах крови. На поверхностных мембранах клеток циркулирующей в крови моноклоновой популяции определяется только один тип легких цепей иммуноглобулинов – κ или λ . У некоторых больных тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов того же класса (подтипа) могут выявляться и в цитоплазме клеток (табл. 3). Характерным и достаточно специфическим признаком клеток при В-ХЛЛ является способность образовывать розетки с эритроцитами мышей. Эта реакция нередко используется в дифференциальной диагностике В-ХЛЛ и В-лимфоцитарных неходжкинских лимфом в стадии лейкемизации. В преобладающем большинстве случаев В-ХЛЛ определяется маркер активированных В-клеток CD23 и только у небольшого числа больных – антиген CD22, считающийся маркером неактивированных зрелых В-лимфоцитов.

Важным иммунофенотипическим признаком В-клеток при В-ХЛЛ является экспрессия на поверхностных мембранах антигена CD5, обычно экспрессирующегося на Т-клетках и ранее считавшегося их специфическим маркером. Однако установлено, что и в норме небольшая часть циркулирующих в крови В-лимфоцитов экспрессирует этот антиген. Нормальный аналог лимфоцитов CD5+, пролиферирующих при В-ХЛЛ, был обнаружен также в мантийной зоне лимфатических узлов, селезенке и лимфатических узлах 20-недельного плода человека. На части клеток CD5+ определялась одновременная экспрессия μ - и δ -тяжелых цепей иммуноглобулинов. Высказываются разные предположения в отношении клеток CD5+ при В-ХЛЛ. Одни исследователи считают, что лейкоэмические клетки при В-ХЛЛ возникают в результате злокачественной трансформации минорного клона В-лимфоцитов; другие полагают, что клетки CD5+ появляются в результате блока дифференцировки на одной из стадий созревания между пре-В и зрелыми В-клетками. Предполагают, что клетки CD5+, количество которых в крови увеличивается также при таких заболеваниях, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, являются источником выработки аутоантител при осложняющих течение В-ХЛЛ аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении. Установлено, что у 7-20% больных В-ХЛЛ может не выявляться экспрессия CD5 на поверхностных мембранах клеток. У этой категории больных чаще отмечается изолированная спленомегалия и более выраженная экспрессия тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов на поверхностных мембранах клеток. Клиническое течение и медиана выживаемости больных с данным подтипом заболевания практически не отличается от обычно наблюдаемых.

На поверхностных мембранах клеток при В-ХЛЛ определяется экспрессия антигена CD43 и – у ряда больных – более высокая, чем в норме, экспрессия белка Vcl-2. В отсутствие мутаций генов варибельных участков иммуноглобулинов (IgHV) в клетках при В-ХЛЛ наблюдается положительная реакция при иммуноцитохимическом выявлении антигена CD38. Одновременная экспрессия циклина D1 и антигена CD23 используется в дифференциальной диагностике В-ХЛЛ/ЛМЛ и НХЛ из клеток мантийной зоны. Однако клетки при В-ХЛЛ в некоторых случаях могут быть CD23-негативными, а при НХЛ из клеток мантийной зоны может выявляться экспрессия антигена CD23. У некоторых больных В-ХЛЛ отмечена экспрессия миеломоноцитарных антигенов CD11c и CD11b – соответственно в 26,7 и 20% случаев. Клетки CD11c+ чаще обнаруживаются

у больных В-ХЛЛ с коротким временем удвоения количества лимфоцитов в периферической крови (менее 12 мес), а лимфоциты CD11b+ чаще встречаются у больных с большим количеством вовлеченных в патологический процесс органов. Не исключено, что более агрессивное течение заболевания при наличии на поверхностных мембранах клеток антигена CD11b обусловлено его функциями молекулы адгезии, участвующей в рециркуляции лимфоцитов в различные органы и ткани.

Почти у 50% больных В-ХЛЛ на лимфоидных клетках отмечается экспрессия активационного антигена CD25, считающегося маркером волосатоклеточного лейкоза. Наличие CD25+ клеток ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В некоторых случаях лейкоэмические клетки при ХЛЛ могут иметь атипичный иммунофенотип (например, CD5- или CD23-, CD11c+, выраженная экспрессия sIg или CD79b).

Иммунологические нарушения при ХЛЛ

Нарушения функции В-лимфоцитов, как относящихся к злокачественному клону клеток, так и немногочисленных сохранившихся нормальных клеток, вероятно, играют важную роль в развитии гипогаммаглобулинемии. Гипогаммаглобулинемия, особенно выраженная в развернутой стадии заболевания, выявляется у 10-60% больных В-ХЛЛ. Уменьшение содержания IgG в сыворотке крови сочетается с низким уровнем IgM и IgA. В периферической крови больных В-ХЛЛ изменено соотношение Т-хелперов и супрессоров, сопровождающееся усилением супрессорных функций Т-клеток, и увеличено абсолютное количество натуральных киллеров. Нарушениями реакций гуморального и клеточного иммунитета обусловлено возникновение инфекционных осложнений, наблюдающихся у 75% больных. Часто отмечаются рецидивирующие инфекции и осложнения аутоиммунной природы. Почти в 15% случаев отмечается развитие аутоиммунной гемолитической анемии и несколько реже – иммунной тромбоцитопении и гранулоцитопении.

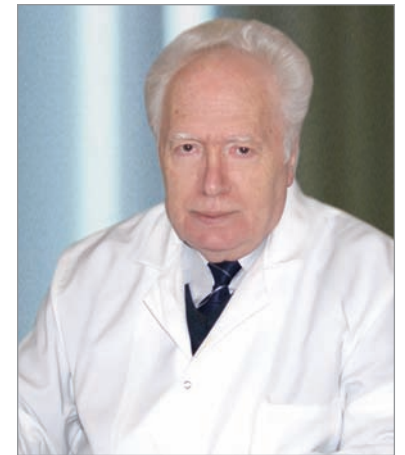
Гематологические проявления при ХЛЛ

В-ХЛЛ имеет крайне варибельные клинические признаки, обусловленные гетерогенной природой заболевания. У многих больных отмечается индолентное течение процесса (со средней выживаемостью около 10 лет).

Согласно современным критериям, принятым на международном рабочем совещании в 1989 г., диагноз В-ХЛЛ устанавливается при количестве лимфоцитов в периферической крови, превышающем $10 \times 10^9/\text{л}$, наличии более 30% лимфоцитов в мазках, полученных при пункции костного мозга, и подтверждении В-клеточной природы и моноклоновости пула циркулирующих лимфоцитов на основе результатов иммунофенотипирования.

Клинические проявления при В-ХЛЛ обусловлены лейкоэмической инфильтрацией костного мозга и других органов, наличием лимфаденопатии, спленомегалии. Нередко у больных отмечается инфильтрация кожи, органов желудочно-кишечного тракта, легких, почек, ЦНС. Иногда диагноз В-ХЛЛ устанавливается у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб, при проведении планового анализа крови во время проведения диспансеризации.

Абсолютное количество лейкоцитов в периферической крови больных В-ХЛЛ колеблется в пределах от 10 до $150 \times 10^9/\text{л}$, иногда



Д.Ф. Глузман

превышая и $400 \times 10^9/\text{л}$. Лимфоциты, преобладающие при подсчете лейкограммы, могут составлять до 95-99% общего количества лейкоцитов, циркулирующих в крови. Количество эритроцитов, уровень гемоглобина, тромбоцитов и абсолютное количество нейтрофилов может быть в пределах нормы или сниженным.

Тромбоцитопения и анемия развиваются постепенно по мере прогрессирования заболевания. В момент установления диагноза признаки цитопении (анемии, тромбоцитопении) отмечаются у 30% больных и являются неблагоприятным прогностическим фактором. Цитопения может быть обусловлена нарастанием лейкоэмической инфильтрации костного мозга или аутоиммунными нарушениями.

Цитоморфология ХЛЛ

При микроскопическом исследовании в мазках периферической крови больных В-ХЛЛ определяется популяция мноморфных малых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и цитоморфологическими признаками малых лимфоцитов. Ядра клеток округлые, имеют плотную и глыбчатую структуру хроматина. Ядрышки при обычной окраске, как правило, не определяются. В узком ободке слабо или умеренно базофильной цитоплазмы, не содержащей гранул, иногда определяется вакуолизация. В редких случаях ядра лимфоидных клеток могут иметь неправильную форму: с вдавлением (форма Ридера) или с расщелиной, напоминающей клетки лимфом из мантийной зоны или из зародышевых центров лимфоидных фолликулов. Наряду с преобладающим большинством клеток типа малых лимфоцитов могут определяться более крупные лимфоидные клетки и пролимфоциты. Содержание последних при классическом В-ХЛЛ не превышает 10%. Нередко в мазках крови больных В-ХЛЛ, как и при других формах лимфопролиферативных заболеваний, обнаруживаются так называемые клетки лейколиза (тени Боткина-Гумпрехта). Их появление объясняют хрупкостью мембран лейкоэмических клеток, что приводит к их разрушению при приготовлении мазков.

Костный мозг при В-ХЛЛ, по данным цитологического исследования пунктатов, обычно гиперклеточный. Заключение о характере процесса при исследовании мазков из пунктатов костного мозга следует давать с известной долей осторожности, поскольку в аспирате могут обнаруживаться клетки из доброкачественных очаговых лимфоидных инфильтратов, отмечающиеся при ряде заболеваний, которые по цитоморфологическим признакам не отличаются от клеток при В-ХЛЛ. В связи с этим наряду с исследованием пунктатов у впервые выявленных больных В-ХЛЛ рекомендуется проводить

Таблица 3. Иммунофенотипические признаки клеток при хроническом лимфолейкозе и неходжкинских лимфомах

Пролиферативное заболевание	slg	cytg	CD5	CD10	CD23	CD43	CD103	BCL6	Циклин D1
Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	+	-/+	+	-	+	+	-	-	-
Лимфома плазматической лимфома	+/-	+	-	-	-	-/+	-	-	-
Лимфома маргинальной зоны селезенки	+	-/+	-	-	-	-	-	-	-
Волосатоклеточный лейкоз	+	-	-	-	-	-	+	-	+/-
MALT-лимфома	+	+/-	-	-	-/+	-/+	-	-	-
Фолликулярная лимфома	+	-	-	+/-	-/+	-	-	+	-
Лимфома из клеток мантии	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	+/-	-	-	-/+	н/о	-/+	н/о	+/-	-

Примечание: + – >90% случаев; +/- – >50% случаев; -/+ – <50% случаев; – – <10% случаев; н/о – не определяется.

Таблица 4. Система стадирования В-ХЛЛ по Rai

Стадия заболевания	Клинико-лабораторные признаки	Прогноз	Медиана выживаемости (мес)
0	Только лимфоцитоз в крови и костном мозге	Благоприятный	>150
I	Лимфоцитоз и лимфаденопатия	Промежуточный	101
II	Лимфоцитоз и гепатомегалия, спленомегалия или наличие гепато- и спленомегалии одновременно; +/- лимфаденопатия	Промежуточный	>71
III	Лимфоцитоз и анемия (содержание гемоглобина <110 г/л); +/- лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия	Плохой	19
IV	Лимфоцитоз и тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100x10 ⁹ /л); +/- анемия (содержание гемоглобина <110г/л), органомегалия	Плохой	19

Таблица 5. Система стадирования В-ХЛЛ по Binet

Стадия заболевания	Клинико-лабораторные признаки	Медиана выживаемости (мес)
A	Лимфоцитоз в крови и костном мозге; менее трех зон с клиническими признаками поражения (одно- или двустороннее увеличение шейных, подмышечных, паховых лимфатических узлов, селезенки и печени); отсутствие анемии (содержание гемоглобина ≥110 г/л) и тромбоцитопении (содержание тромбоцитов ≥100x10 ⁹ /л)	>120
B	Лимфоцитоз в крови и костном мозге; вовлечение в процесс трех и более зон (областей); отсутствие анемии (содержание гемоглобина ≥100 г/л) и тромбоцитопении (содержание тромбоцитов ≥100x10 ⁹ /л)	61
C	Содержание гемоглобина <110 г/л у мужчин и <100 г/л у женщин, тромбоцитов <100x10 ⁹ /л или наличие анемии и тромбоцитопении одновременно (независимо от числа зон с признаками поражения)	32

гистологическое изучение трепанобиоптата костного мозга.

По результатам изучения гистологических срезов выделяют четыре типа инфильтрации костного мозга при В-ХЛЛ: нодулярный (очаговый), интерстициальный, смешанный (нодулярный и интерстициальный) и диффузный. Нодулярный тип поражения отмечается у 10% больных. Нодулярные инфильтраты, мономорфные по клеточному составу и не имеющие зародышевых центров, располагаются в основном между трабекулами и реже – паратрабекулярно. Этим они отличаются от очаговых скоплений лимфоидных клеток при нодулярной (фолликулярной) гиперплазии. Так называемые интерстициальные поражения наблюдаются у 35% больных В-ХЛЛ, как правило, в ранней стадии заболевания, вызывают нарушения архитектуры костного мозга. Сохранившиеся нормальные кроветворные клетки в виде островков из незрелых и зрелых эритробластических клеток и гранулоцитов распределены между лимфоидными инфильтратами. Смешанный тип поражения встречается в 30% случаев и ассоциируется с благоприятным прогнозом. Диффузная инфильтрация с интенсивным замещением ткани костного мозга отмечается у 25% пациентов и сочетается с агрессивным клиническим течением. Иногда в составе инфильтратов среди малых лимфоцитов встречаются немногочисленные пролимфоциты с более крупными ядрами и ядрышками и обширной цитоплазмой. Эти псевдофолликулы, или центры роста, подобны содержащим пролимфоциты структурам, которые можно видеть при изучении гистологических срезов лимфатических узлов у больных В-ХЛЛ.

Характер поражения костного мозга (недиффузный и диффузный) коррелирует с клинической стадией заболевания и срока выживаемости больных.

В гистологических срезах лимфатических узлов при В-ХЛЛ определяется диффузная инфильтрация мономорфной популяцией клеток с признаками малых лимфоцитов с округлыми ядрами с конденсированной структурой хроматина и узким ободком цитоплазмы. На этом фоне нечетко выделяются центры пролиферации, или центры роста, состоящие из более крупных клеток типа пролимфоцитов, содержащих ядрышки, с высоким митотическим индексом. Они отличаются от нормальных лимфоидных фолликулов. Подобный же тип инфильтрации наблюдается при нодулярных неходжкинских лимфомах, которые в 40% случаев подвергаются лейкомизации.

В селезенке инфильтраты из малых лимфоцитов, пролимфоцитов и иногда иммунобластов определяются в красной и белой пульпе. В печени перипортальные и, реже синусоидальные инфильтраты сочетаются с признаками фиброза. Лейкемические инфильтраты могут обнаруживаться также в коже и реже – в легких, почках, ЦНС.

Клинические стадии заболевания

Наиболее широкое применение при определении клинической стадии В-ХЛЛ приобрели системы стадирования, предложенные Rai и соавт. и Binet и соавт. Первая используется преимущественно в США, вторая получила распространение в Европе. В основе обеих классификаций лежит единый принцип – учет массы опухоли

(количество лейкоцитов, лимфоцитов, степень увеличения лимфатических узлов, селезенки и других органов, выраженность угнетения различных ростков нормального гемопоэза). Выделяемые в соответствии с предложенными критериями стадии развития В-ХЛЛ имеют прогностическое значение, четко коррелируют со средней продолжительностью жизни больных и используются при оценке результатов лечения (табл. 4, 5).

Практическая значимость предложенных систем стадирования была подтверждена в ведущих онкогематологических клиниках ряда стран. По сводным данным Schumacher, Cotelingham, охватывающим 952 пациента из 8 крупных центров, при использовании классификационной системы Rai медиана выживаемости больных В-ХЛЛ в стадии 0 превышала 120 мес, в стадии I составляла 95 мес, в стадии II – 72 мес и в III-IV стадии не превышала 30 мес.

По данным тех же авторов, изучение истории болезни 1117 больных В-ХЛЛ на основе системы Binet позволило установить, что медиана выживаемости в стадии А превышала 120 мес, а в стадиях В и С составляла соответственно 61 и 32 мес.

Постулируемый нормальный аналог клеток ХЛЛ

Согласно современным представлениям таковым является подвергшаяся антигенной стимуляции В-клетка.

Прогноз

Клиническое течение В-ХЛЛ вариабельно. У большинства пациентов с В-ХЛЛ, как правило, наблюдается длительное вялое течение заболевания. Происходит постепенное накопление массы опухолевых клеток. Осложнения возникают в результате развивающейся иммуносупрессии или цитопении. В то же время у некоторых больных наблюдается быстрое прогрессирование процесса. Фактором прогноза у больных В-ХЛЛ служит стадия заболевания, определяемая по системе Rai (0-IV) и Binet (A-C).

Показано, что продолжительность жизни больных, у которых обнаружены те или иные клональные аномалии, составляет 7,7 года по сравнению с более высокой медианой выживаемости у пациентов, у которых при цитогенетическом анализе не выявлены нарушения. Выживаемость больных В-ХЛЛ с трисомией по 12 хромосоме или аномалиями хромосомы 14 ниже, чем при наличии аномалий 13q-.

К числу важных прогностических факторов, как уже указывалось, относят соматические гипермутации в подвергшихся реаранжировке вариабельных регионах тяжелых цепей иммуноглобулинов, выявляемых почти у 50% больных В-ХЛЛ. Более агрессивное течение заболевания отмечается у пациентов, в клетках у которых не выявляются признаки мутации генов IgHV. Выявление указанных мутаций стало ценным фактором прогноза независимо от клинической стадии В-ХЛЛ и других цитогенетических аномалий. Однако при выявлении мутаций генов IgHV необходимо секвенирование ДНК. Этот непростой, требующий длительного времени и дорогостоящий метод не нашел пока широкого практического применения.

Были предприняты попытки использования с прогностической целью других легко определяемых «суррогатных» маркеров. Одним из первых стало выявление экспрессии антигена CD38, коррелировавшее с результатами определения мутаций IgHV. Однако взаимосвязь между этими двумя признаками оказалась неабсолютной, так как экспрессия антигена CD38 на лимфоидных клетках в течение заболевания изменялась. В настоящее время их одновременное использование в качестве независимых прогностических факторов позволяет выделить формы В-ХЛЛ с доброкачественным, злокачественным и занимающим промежуточное место между двумя указанными формами течением.

В качестве еще одного суррогатного маркера, о чем также упоминалось выше, было предложено использовать определение продукта гена, кодирующего зета-ассоциированный белок с молекулярной массой 70 кД (ZAP-70). Прогноз у больных В-ХЛЛ с отсутствием соматических мутаций генов IgHV

и наличием ZAP-70-негативных лимфоидных клеток был значительно лучше, чем у пациентов, у которых определялись мутации и выявлялся данный белок.

Широкое внедрение в клиническую практику молекулярно-биологических маркеров позволит более точно спрогнозировать дальнейшее течение заболевания и более эффективно использовать современные терапевтические средства.

Полезным в плане уточнения прогноза у больных В-ХЛЛ может быть определение в сыворотке крови ряда показателей, не зависящих от клинической стадии заболевания: уровня β₂-микроглобулина (β₂M), тимидинкиназы (ТК), растворимого антигена CD23, тромбopoэтина и интерлейкина-8. Так, повышенный уровень β₂M, определяемый уже в начальной стадии заболевания, связан с более короткими сроками выживаемости больных. Повышенные уровни ТК, определяемой радиологическим методом, и растворимого антигена CD23, выявляемые в ранней стадии В-ХЛЛ, указывают на возможность быстрого прогрессирования заболевания.

У небольшой части пациентов эволюция В-ХЛЛ сопровождается морфологической трансформацией и появлением большого количества пролимфоцитов. Этот вариант заболевания (В-ХЛЛ/ПЛЛ), называемый также смешанноклеточным, диагностируется при наличии в периферической крови пролимфоцитов, содержание которых колеблется в пределах 10-55%. Клинически у больных отмечаются выраженная лимфаденопатия и спленомегалия. Иммунофенотипические признаки у большинства больных с В-ХЛЛ/ПЛЛ такие же, как и при классическом В-ХЛЛ, а прогноз более неблагоприятный.

У 2-8% больных с В-ХЛЛ в результате трансформации развивается диффузная В-крупноклеточная лимфома (синдром Рихтера). У таких пациентов на фоне лихорадки, снижения массы тела, анемии, тромбоцитопении, уменьшения количества лимфоцитов в периферической крови наблюдаются выраженные опухолевидные разрастания лимфатических узлов. При гистологическом исследовании биоптатов лимфатических узлов обнаруживаются признаки диффузной крупноклеточной лимфомы. Описан холджкиноподобный вариант синдрома Рихтера. Молекулярно-генетические нарушения, приводящие к развитию синдрома Рихтера, недостаточно изучены. В 50% случаев в трансформированных лимфоидных клетках при синдроме Рихтера выявляются мутации гена P53.

У больных ХЛЛ после терапии флударабином могут развиваться ассоциированные с вирусом Эпштейна-Барр лимфолифферативные заболевания, включая лимфому Ходжкина.

У 1-2% больных В-ХЛЛ, наблюдающихся более шести лет, может диагностироваться острый лейкоз (чаще морфологический вариант L2). В результате эволюции патологического клона клеток возможна трансформация В-ХЛЛ в плазмноклеточный лейкоз, миеломную болезнь. У больных В-ХЛЛ повышен также риск возникновения солидных опухолей различной локализации (рак легкого, толстой кишки и т. д.).

Литература

- Волкова МА. Хронический лимфолейкоз / Клиническая онкогематология. – М: Медицина, 2001. – 376 с.
- Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харацишвили Д.В. Опухоли лимфатической системы // Гематология и трансфузиология, 2000; 3: 3.
- Глузман Д.Ф., Абраменко И.В., Склярченко Л.М., Надгорная В.А. Лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний. – К.: Морион, 1998. – 336 с.
- Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей (цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). – К.: ДИА, 2008. – 196 с.
- Никитин Е.А., Баранова А.В., Асеева Е.А., Домрачева Е.В. Молекулярно-цитогенетические нарушения при хроническом лимфолейкозе. Гематология и трансфузиология, 2000; 45 (3): 61.
- Новак В.Ф., Масляк З.В., Кондруп В.Б. та ін. Показники діяльності гематологічної служби України у 2008 році. – Львів, 2009. – 36 с.
- Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia // N Engl J Med 2005; 352: 804.
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Isaacson P.G. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery // Blood 2008; 112: 4384.
- Muller-Hermelink H.K., Montserrat E., Catovsky D. et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma / WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – Lyon: IARC, 2008; 179.