

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО НЕЛИМФОБЛАСТНОГО И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т.

ГУ НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

Резюме. Исследовано состояние иммунного статуса у 100 больных острым нелимфобластным лейкозом (вариант М4) и у 73 больных острым лимфобластным лейкозом (вариант пре-пре-В). Наиболее выраженные нарушения иммунного статуса у больных острым нелимфобластным лейкозом обнаружены на стадии рецидива заболевания, а у больных острым лимфобластным лейкозом – на стадии ремиссии заболевания. У больных острым нелимфобластным лейкозом на стадиях атаки и ремиссии развивается Т-иммунодефицит, а на стадии рецидива – комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В-системы иммунитета. У больных острым лимфобластным лейкозом на всех стадиях развивается Т-иммунодефицит. Выявленные изменения и различия характеризуют иммунопатогенетические аспекты развития и прогрессирования острого нелимфобластного лейкоза и острого лимфобластного лейкоза.

Ключевые слова: иммунитет, нелимфобластный лейкоз, лимфобластный лейкоз.

Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T.

STAGE-DEPENDENT IMMUNOPATHOGENETIC FEATURES OF ACUTE NONLYMPHOBLASTIC AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Abstract. We examined immunological state in 100 patients with acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL, M4), and in 73 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL, common variant). The most expressed disturbances of immune status in ANLL patients were revealed during relapses, and in patients with ALL they were detected in the state of clinical remission. In cases of ANLL, T cell immunodeficiency did develop in crisis and remission, whereas combined T- and B-cell immunodeficiency occurs during relapse of ANLL. T cell immunodeficiency was found to develop at all stages of ALL. These changes and differences may characterize specific immunopathogenetic aspects of development and progression of ANLL and acute ALL. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 4-5, pp 447-456)

Введение

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ) объединяют группу заболеваний, возникших из

клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками [2, 3, 9]. ОНЛЛ – наиболее частые заболевания среди острых лейкозов [1, 2, 10, 11]. Несмотря на то что они диагностируются в любом возрасте, частота их возникновения возрастает по мере старения человека [1, 4, 5, 12]. Острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) – это лейкозы, возникающие из клетки-предшественницы лимфопоэза [1, 5, 8].

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г.
Тел./факс: (3912) 23-19-63 (рабочий);
(3912) 44-82-96 (домашний).
E-mail.: ovsmirnova71@mail.ru

В последние годы отмечается также значительный рост распространенности ОЛЛ среди других онкологических заболеваний крови [2, 3, 4, 10, 12]. Многочисленные проведенные исследования посвящены изучению клинических и лечебных аспектов ведения этих больных [5, 9, 10, 11]. В настоящее время остаются малоизученными многие патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования данных патологий, появления осложнений. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей клеточного и гуморального иммунитета у больных ОНЛЛ и у больных ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы

Всего под наблюдением находились 100 больных ОНЛЛ с иммунофенотипическим вариантом М4 и 73 больных ОЛЛ с иммунофенотипическим вариантом пре-пре-В. Средний возраст заболевших составил $42,7 \pm 1,5$ лет у больных ОНЛЛ и $35,4 \pm 1,7$ лет у больных ОЛЛ. У 30 больных ОНЛЛ и 25 больных ОЛЛ заболевание было выявлено в стадии первичной атаки, у 49 больных ОНЛЛ и 26 больных ОЛЛ – в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, и у 21 больных ОНЛЛ и 22 больных ОЛЛ – в стадии повторного рецидива. В качестве контроля обследовано 106 здоровых лиц аналогичного возраста.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR (ТОО «Сорбент», Москва). Дополнительно вычислялись иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$), лейко-Т-клеточный (Лейкоциты/CD3), лейко-В-клеточный индекс (Лейкоциты/CD19⁺) и индекс активации Т-лимфоцитов ($HLA-DR^+/CD72^+$) [3, 4, 7]. Концентрация иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Оценка клеточного и гуморального иммунитета проводилась при поступлении больных до начала патогенетического лечения.

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты

При исследовании состояния клеточного иммунитета у лиц контрольной группы и больных ОНЛЛ установлено, что на стадии первой ата-

ки у больных снижается процентное количество $CD3^+$, $CD4^+$ клеток (табл. 1). На стадии ремиссии заболевания относительно контрольных величин, обнаружено снижение абсолютного количества лейкоцитов в крови, снижение абсолютного и относительного уровней лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ клеток (табл. 2). Кроме того, понижено абсолютное количество $CD72^+$ и $HLA-DR^+$ лимфоцитов. Причем, снижение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD72^+$, $HLA-DR^+$ лимфоцитов и снижение относительного уровня $CD16^+$ клеток выявляется не только относительно показателей контрольной группы, но и больных на стадии первой атаки заболевания. На стадии рецидива ОНЛЛ у больных относительно контрольных значений установлено снижение абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови, $CD8^+$, $HLA-DR^+$ лимфоцитов, обнаружено снижение процентного и абсолютного уровней $CD3^+$, $CD4^+$, $CD16^+$ клеток. У больных ОНЛЛ на стадии рецидива выявлено снижение абсолютного уровня лейкоцитов и $CD8^+$ клеток, а также относительного и абсолютного уровней $CD16^+$ клеток не только относительно контрольных значений, но и относительно показателей больных на стадии первой атаки. Только относительно показателей больных на стадии ремиссии при рецидиве ОНЛЛ повышается процентный уровень лимфоцитов крови.

У больных ОНЛЛ на стадии ремиссии заболевания повышается величина индекса активации Т-лимфоцитов относительно контрольного диапазона (табл. 3). Выраженное снижение $CD3^+$ и $CD72^+$ лимфоцитов на стадии ремиссии привело к увеличению величин лейко-Т- и лейко-В-клеточных коэффициентов относительно контрольного уровня.

При исследовании состояния гуморального иммунитета установлено, что при первичной атаке ОНЛЛ концентрация иммуноглобулинов основных классов и величина уровней относительного синтеза иммуноглобулинов не отличается от контрольного диапазона (табл. 4). При ремиссии ОНЛЛ обнаружено снижение концентрации IgG относительно контрольных значений и показателей при первичной атаке и повышение величин уровня относительного синтеза IgM и IgG, при этом величина последнего увеличивается относительно контрольных значений и показателей, выявленных при рецидиве заболевания. При рецидиве ОНЛЛ выявлено снижение концентрации IgA, IgM, IgG, при этом снижение содержания IgM обнаружено относительно контрольного уровня и показателей, выявленных у больных при первичной атаке и ремиссии, а снижение концентрации IgG – относительно контрольной

ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 30		Ремиссия, n = 49		Рецидив, n = 21	
	1	2	3	4	3	4	3	4
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Me							
	C ₂₅ -C ₇₅							
	5,73	6,40	2,50-9,60	4,50	3,10-6,40	3,00	1,50-6,00	
				p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05	p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05	
Лимфоциты, %	38,0	43,5	24,0-69,0	28,0	23,0-42,0	42,0	30,0-78,0	
				p ₁ < 0,01			p ₃ < 0,05	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,16	2,45	1,20-4,14	1,51	0,88-2,01	1,47	0,94-2,52	
				p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,01		p ₁ < 0,01	
CD3 ⁺ , %	67,0	56,0	40,0-65,0	57,5	40,5-64,0	55,0	45,0-60,0	
				p ₁ < 0,001			p ₁ < 0,001	
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,39	1,10	0,40-2,56	0,72	0,47-1,07	0,76	0,30-1,58	
				p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05		p ₁ < 0,001	
CD4 ⁺ , %	44,0	34,0	28,0-40,0	31,0	26,5-40,0	30,0	19,0-43,0	
				p ₁ < 0,01			p ₁ < 0,01	
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,84	0,69	0,32-1,50	0,48	0,37-0,63	0,37	0,19-0,72	
				p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05		p ₁ < 0,001	
CD8 ⁺ , %	27,0	25,0	20,0-33,0	23,5	16,0-31,0	31,0	18,0-33,0	
				p ₁ < 0,05				
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,57	0,63	0,25-0,93	0,34	0,18-0,47	0,32	0,14-0,51	
				p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,01		p ₁ < 0,001	p ₂ < 0,05

Примечания: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – с показателями больных на стадии первичной атаки; p₃ – с показателями больных на стадии ремиссии нелимфобластного лейкоза.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ CD16⁺, CD72⁺ И HLA-DR⁺ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 30		Ремиссия, n = 49		Рецидив, n = 21	
	1	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , %	20,0	17,0-23,0	22,0	15,0-31,0	14,0	8,0-23,5	13,0	5,0-19,5
					p _{1,2} < 0,05			
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,45	0,31-0,60	0,50	0,14-0,85	0,17	0,09-0,30	0,14	0,05-0,28
					p ₁ < 0,001			
CD72 ⁺ , %	13,5	9,0-16,0	12,0	9,0-15,0	12,0	7,0-16,0	10,0	7,0-29,0
					p ₁ < 0,001			
CD72 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,27	0,18-0,39	0,32	0,09-0,56	0,12	0,06-0,25	0,15	0,05-0,49
					p ₂ < 0,05			
HLA-DR ⁺ , %	15,0	12,0-20,0	15,0	9,0-25,0	15,0	9,0-24,0	11,0	7,0-33,0
					p ₁ < 0,001			
HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35	0,23-0,47	0,53	0,21-0,70	0,15	0,09-0,30	0,19	0,08-0,51
					p ₂ < 0,01			

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 3. ВЕЛИЧИНЫ КОЭФИЦИЕНТОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 30		Ремиссия, n = 49		Рецидив, n = 21	
	1	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33-5,22	4,36	2,86-8,33	6,38	4,03-7,94	4,06	2,71-6,94
					p ₁ < 0,001			
Лейкоциты/CD72 ⁺	20,83	16,45-29,24	21,89	10,33-41,67	31,25	18,00-53,93	19,23	8,18-41,67
					p ₁ < 0,01			
HLA-DR ⁺ /CD72 ⁺	1,29	0,93-1,53	1,25	1,00-1,93	1,50	1,21-1,75	1,14	1,06-1,50
					p ₁ < 0,05			
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13-1,95	1,30	1,00-1,70	1,50	0,90-1,95	1,30	0,90-1,70

Примечания: те же, что и для табл. 1.

ТАБЛИЦА 4. СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 25		Ремиссия, n = 49		Рецидив, n = 21	
	1	2	3	4	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, г/л	1,91	2,00	1,56	0,96	0,62-4,35	0,68-3,70	0,56-2,49	
IgM, г/л	1,20	1,25	1,02	0,64	0,50-1,80	0,64-2,00	0,40-0,91	p ₁ < 0,01
IgG, г/л	10,30	13,68	7,66	6,10	8,18-14,12	5,90-14,52	3,89-7,33	p _{1,2,3} < 0,05
IgA/CD72 ⁺ , нг/клетку	6,73	5,03	8,71	6,34	3,85-13,46	4,08-62,48	3,07-15,74	p _{1,2} < 0,001
IgM/CD72 ⁺ , нг/клетку	4,07	4,01	8,84	4,36	1,65-11,00	2,23-33,20	1,42-12,16	
IgG/CD72 ⁺ , нг/клетку	38,84	68,73	80,89	36,14	25,29-66,67	28,10-254,86	15,11-85,85	p ₁ < 0,05

Примечания: те же, что и для табл. 1.

группы и группы больных при первичной атаке. На данной стадии заболевания обнаружено снижение уровня относительного синтеза IgG относительно показателей у больных на стадии ремиссии.

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у лиц контрольной группы и больных ОЛЛ установлено, что на стадии первой атаки у больных повышается абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови и снижается процентное количество CD3⁺ клеток (табл. 5). На стадии ремиссии заболевания обнаружено снижение относительного и абсолютного уровня лимфоцитов, CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Кроме того, у больных на данной стадии ОЛЛ понижено абсолютное количество CD16⁺, CD72⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов. Причем снижение абсолютного содержания CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов, а также абсолютного и процентного уровня CD4⁺ клеток выявляется как относительно показателей контрольной группы, так и относительно больных на стадии первой атаки заболевания (табл. 6). На стадии рецидива ОЛЛ у больных относительно контрольных значений установлено снижение относительного уровня CD3⁺ клеток и повышение процентного содержания CD16⁺ лимфоцитов. В то же время относительно исследуемых показателей больных на стадиях атаки и ремиссии при рецидиве заболевания снижается относительное количество CD4⁺ клеток. Только относительно показателей больных на стадии ремиссии при рецидиве ОЛЛ повышается абсолютное и относительное количество лимфоцитов и CD8⁺ клеток, а также абсолютное содержание CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺ и HLA-DR⁺ лимфоцитов.

Известно, что HLA-DR-рецептор экспрессируется на всех В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах. Чтобы определить, с какой клеточной популяцией связано увеличение HLA-DR⁺ лимфоцитов, мы вычисляли индекс активации Т-лимфоцитов. Установлено, что у больных ОЛЛ независимо от стадии заболевания величина индекса активации Т-лимфоцитов повышается относительно контрольного диапазона (табл. 7). При этом при рецидиве заболевания выявляется наибольший уровень данного индекса, который статистически достоверно повышен по сравнению с установленным при первичной атаке и ремиссии. Кроме того, только при первичной атаке обнаружено снижение величины иммунорегуляторного индекса как относительно контрольного диапазона, так и уровня, выявляемого у больных при рецидиве заболевания. Выявленное снижение CD3⁺ и CD72⁺ лимфоцитов на стадии ремиссии привело к увеличению величин лейко-Т- и лейко-В-клеточного коэффициентов. Причем

ТАБЛИЦА 5. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 25		Ремиссия, n = 26		Рецидив, n = 22	
	1	2	3	4	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,73	6,70	5,95	5,90	5,95	3,70-7,20	5,90	5,30-7,10
Лимфоциты, %	38,0	37,0	26,5	37,0	26,5	21,0-37,0	37,0	27,0-70,0
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,01			p ₃ < 0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,16	3,42	1,58	3,42	1,58	1,03-2,18	2,26	2,11-3,41
			p ₁ < 0,05					p ₃ < 0,01
CD3 ⁺ , %	67,0	59,0	55,0	59,0	55,0	50,0-64,0	59,0	50,0-64,0
			p ₁ < 0,001					p ₁ < 0,05
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,39	1,44	0,73	1,44	0,73	0,56-1,09	1,33	1,09-1,92
			p ₁ < 0,001					p ₃ < 0,01
CD4 ⁺ , %	44,0	31,0	35,0	31,0	35,0	30,0-38,0	42,0	38,0-52
			p ₁ < 0,001					p ₂ < 0,05
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,84	0,76	0,43	0,76	0,43	0,31-0,92	1,10	0,89-1,30
			p ₁ < 0,001					p ₃ < 0,001
CD8 ⁺ , %	27,0	27,0	20,5	27,0	20,5	16,0-27,0	29,0	20,0-34,0
			p ₁ < 0,01					p ₃ < 0,05
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,57	0,80	0,29	0,80	0,29	0,20-0,52	0,74	0,36-0,90
			p _{1,2} < 0,001					p ₃ < 0,001

Примечания: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – // – с показателями больных на стадии первичной атаки; p₃ – // – с показателями больных на стадии ремиссии лимфоblastного лейкоза.

ТАБЛИЦА 6. СОДЕРЖАНИЕ CD16⁺, CD72⁺ И HLA-DR⁺ ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 25		Ремиссия, n = 26		Рецидив, n = 22	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , %	20,0	17,0-23,0	20,0	8,0-23,0	14,5	7,0-28,0	25,0	14,0-31,0
								p ₁ < 0,01
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,45	0,31-0,60	0,41	0,24-1,22	0,18	0,08-0,70	0,68	0,23-0,90
								p ₂ < 0,05
CD72 ⁺ , %	13,5	9,0-16,0	12,0	4,0-22,0	13,0	3,0-15,0	13,0	3,0-17,0
CD72 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,27	0,18-0,39	0,27	0,14-1,01	0,12	0,05-0,28	0,28	0,10-0,36
								p ₂ < 0,05
HLA-DR ⁺ , %	15,0	12,0-20,0	11,5	7,5-25,5	16,0	7,5-23,0	22,0	10,0-37,0
HLA-DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35	0,23-0,47	0,30	0,17-1,99	0,19	0,12-0,32	0,41	0,28-0,84
								p ₃ < 0,01

Примечания: те же, что и для табл. 5.

ТАБЛИЦА 7. ВЕЛИЧИНЫ КОЭФФИЦИЕНТОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 25		Ремиссия, n = 26		Рецидив, n = 22	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33-5,22	5,10	2,50-7,94	7,05	5,41-8,62	5,12	2,08-5,41
								p ₁ < 0,001
Лейкоциты/CD72 ⁺	20,83	16,45-29,24	29,41	8,36-95,24	35,60	19,23-144,93	19,90	17,86-100,00
								p ₁ < 0,01
HLA-DR ⁺ /CD72 ⁺	1,29	0,93-1,53	1,52	1,21-1,96	1,54	1,11-2,17	2,23	1,93-2,50
								p ₁ < 0,001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13-1,95	1,30	0,90-1,50	1,45	1,25-2,00	1,50	1,46-1,80
								p ₂ < 0,05

Примечания: те же, что и для табл. 5.

ТАБЛИЦА 8. СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 118		Атака, n = 25		Ремиссия, n = 26		Рецидив, n = 22	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, г/л	1,91	1,33-3,20	1,60	1,15-2,80	1,13	0,70-3,90	1,03	0,73-1,05
IgM, г/л	1,20	0,50-1,80	1,10	0,72-2,13	1,02	0,44-1,60	0,42	0,31-1,16
IgG, г/л	10,30	8,18-14,12	11,00	6,07-26,00	7,45	5,14-10,00	14,75	7,60-41,00
IgA/CD72 ⁺ , нг/клетку	6,73	3,85-13,46	5,00	2,84-11,33	12,10	3,21-36,86	3,26	2,65-13,69
IgM/CD72 ⁺ , нг/клетку	4,07	1,65-11,00	5,31	0,73-12,53	6,72	3,68-24,88	1,53	1,06-13,81
IgG/CD72 ⁺ , нг/клетку	38,84	25,29-66,67	26,44	14,59-108,33	50,51	29,01-131,65	30,09	19,84-240,24

Примечания: те же, что и для табл. 5.

величина лейко-Т-клеточного коэффициента у больных на стадии ремиссии повышена как относительно контрольного уровня, так и значений, которые выявляются у больных при рецидиве лимфобластного лейкоза.

При исследовании состояния гуморального иммунитета установлено, что при первичной атаке ОЛЛ концентрация иммуноглобулинов основных классов и величина уровней относительного синтеза иммуноглобулинов не отличается от контрольного диапазона (табл. 8). При ремиссии ОЛЛ обнаружено снижение концентрации IgA и IgG. Причем содержание последнего понижается как относительно контрольного уровня, так и относительно величин, выявленных у больных на стадиях атаки и рецидива заболевания. При рецидиве заболевания обнаружено выраженное снижение содержания IgA и IgM, а также величины уровня относительного синтеза IgA. Кроме того, на данной стадии заболевания относительно значений, выявленных при ремиссии, снижается уровень относительного синтеза IgM.

Обсуждение

В целом, при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОНЛЛ и больных ОЛЛ на всех стадиях обнаружена иммунная недостаточность, проявляющаяся отличающимся от контрольного диапазона уровнем концентрации и соотношением популяций и субпопуляций лимфоцитов и фракций иммуноглобулинов (табл. 9).

Состояние клеточного иммунитета у больных ОНЛЛ при первичной атаке характеризуется снижением процентной концентрации Т-клеток и CD4⁺ лимфоцитов.

Состояние клеточного иммунитета у больных ОНЛЛ на стадии ремиссии характеризуется снижением абсолютного количества лейкоцитов, снижением абсолютного и относительного содержания Т-, CD4⁺, цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, снижением абсолютного количества В-лимфоцитов и лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. Повышение величин лейко-Т- и лейко-В-клеточных коэффициентов отражает соответствующее понижение долей Т- и В-лимфоцитов в цельной фракции лейкоцитов крови, об этом также свидетельствует повышенный индекс активации Т-лимфоцитов. Такое состояние иммунной системы связано с тем, что больные проходят поэтапное лечение, и на поддержание ремиссии они поступают в стационар вскоре после проведенного основного лечения цитостатиками, и, по-видимому, к этому времени полностью не восстанавливается нормальный иммунный ответ организма [1, 2].

ТАБЛИЦА 9. ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОНЛЛ И ОЛЛ

Стадия	Иммунологические особенности ОНЛЛ	Иммунологические особенности ОЛЛ
Атака	Т-иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т-лимфоцитов и CD4 ⁺ клеток.	Т-иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т-лимфоцитов; - уменьшение в крови соотношения CD4 ⁺ клеток к цитотоксическим лимфоцитам.
Ремиссия	Т-иммунодефицит: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических лимфоцитов; - снижение содержания NK-клеток; - снижение содержания В-лимфоцитов с нарушением их функциональной активности; - гипогаммаглобулинемия по классу G.	Т-иммунодефицит: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических лимфоцитов; - снижение содержания NK-клеток; - снижение содержания В-лимфоцитов; - гипогаммаглобулинемия по классам А и G.
Рецидив	Комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В-системы иммунитета: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических лимфоцитов; - снижение содержания NK-клеток; - гипогаммаглобулинемия по основным классам (А, М, G).	Т-иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т-лимфоцитов; - повышение относительного содержания NK-клеток; - гипогаммаглобулинемия по классам А и М.

При рецидиве ОНЛЛ состояние клеточного иммунитета характеризуется снижением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови, снижением относительного и абсолютного содержания Т-, CD4⁺, NK-клеток и снижением абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов и клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR.

При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что на стадии первой атаки заболевания никаких отклонений от нормы не зарегистрировано. При ремиссии заболевания выявлено снижение концентрации IgG в крови. При рецидиве заболевания снижаются в крови концентрации: IgA, IgM и IgG.

Состояние клеточного иммунитета у больных на стадии первичной атаки ОЛЛ характеризуется только повышением абсолютного содержания лимфоцитов и снижением процентной концентрации Т-клеток. У больных на стадии атаки ОЛЛ выявляется повышение величины индекса активации Т-лимфоцитов и снижение уровня иммунорегуляторного индекса [8]. Как уже отмечалось, маркер HLA-DR экспрессируется на всех В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах [1, 2, 3, 4]. В связи с этим, мы и вычисляли индекс активации Т-лимфоцитов. Повышение величины данного индекса у больных не зависит от стадии заболевания и характеризует присутствие в периферической крови высокого содержания активированных Т-клеток. В то же время уровень содержания лимфоцитов, экспрессирующих маркер HLA-DR, является значимым только при атаке и ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

При ремиссии ОЛЛ на фоне снижения процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови понижается относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов и абсолютный уровень NK-клеток, В-лимфоцитов и лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. Необходимо отметить, что популяция NK-клеток является основной в системе защиты от малигнизированных клеток и снижение их содержания на стадии ремиссии может быть одной из серьезных причин развития рецидива заболевания [11, 12]. Снижение количества Т-лимфоцитов у больных на данной стадии заболевания осуществляется за счет выраженного понижения в процентном и абсолютном содержании CD4⁺ и цитотоксических Т-лимфоцитов. Повышение величин лейко-Т- и лейко-В-клеточных коэффициентов отражает соответствующее понижение доли Т- и В-лимфоцитов в цельной фракции лейкоцитов крови. Подобное снижение реактивности клеточного иммунитета, по-видимому, определяется тем, что больные острыми лейкозами имеют последовательную схему лечения, и, как правило, для поддержания ремиссии они поступают в стационар в то время, когда еще не восстановились изменения от проведенной ранее химиотерапии [1, 2]. Единственным показателем иммунного статуса, величина которого восстанавливается при ремиссии ОЛЛ, является иммунорегуляторный индекс.

При рецидиве ОЛЛ большинство исследуемых параметров иммунного статуса восстанавливается до контрольного уровня. На данной стадии патологического процесса сохраняется только снижение относительного содержания Т-лимфоцитов. Однако особенностью данной

стадии является увеличение в периферической крови больных процентного содержания НК-клеток, что, вероятно, является компенсаторной реакцией на рост бластных клеток в костном мозге [1, 10, 11].

При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что на стадии первой атаки заболевания никаких отклонений от нормы не зарегистрировано. При ремиссии заболевания установлено выраженное снижение концентрации IgA и IgG. При рецидиве ОЛЛ сохраняется понижение в содержании IgA, до уровня нормы восстанавливается уровень IgG в сыворотке крови, и понижается концентрация IgM.

Проведенное нами исследование клеточно-го и гуморального иммунитета больных ОНЛЛ и ОЛЛ выявило, что у больных ОНЛЛ на стадии рецидива развивается комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В-систем иммунитета. Снижение соотношения CD4⁺ клеток к цитотоксическим лимфоцитам способствует появлению первичной атаки у больных ОЛЛ. Особенностью рецидива ОЛЛ является увеличение количества НК-клеток, которые играют большую роль в противоопухолевой защите [11, 12]. Возникшие Т-иммунодефициты во время ремиссии ОНЛЛ и ОЛЛ имеют одинаковый характер, так как обусловлены идентичной причиной возникновения. Данные иммунодефициты возникли после проведенного курса химиотерапии у больных.

Список литературы

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии в 3-х томах. — Т. 1. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
3. Земсков А.М., Караулов А.В., Земсков В.М. Комбинированная иммунокоррекция. — М.: Наука, 1994. — 260 с.
4. Зуева Е.Е., Афанасьев Б.В., Тотолян А.А. Иммунофенотипирование в диагностике острого

лейкоза (лекция) // Клини. лаб. диагн. — 2004. — № 7. — С. 25-32.

5. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990. — 212 с.

6. Крючкова И.В. Характеристика иммунных нарушений при развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами на программной полихимиотерапии: Автореф. дис. ... к.м.н. / Новосибирск, 2000. — 16 с.

7. Савченко А.А., Шакина Н.А., Куртасова Л.М. Особенности иммунологических показателей крови и метаболических параметров лимфоцитов у больных гепатитами А и В // Журнал инфекционной патологии. — 1997. — Т. 4, № 4. — С. 24-27.

8. Mazur B., Olejnik I., Wylezol I., Sontajakimczyk D., Szczepanski T., Karpe J. Assessment of chosen parameters of the immune system in children with acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2003. — Vol. 20, N 4. — P. 303-308.

9. Chiou S.H., Sheu B.C., Chang W.C., Huang S.C., Hong-Nerng H. Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies // *J. Reprod. Immunol.* — 2005. — Vol. 67, N 1-2. — P. 35-50.

10. Hashimoto S., Ishisaki A., Yamato K. Intracellular apoptosis-inducing factor is induced by a vacuolar type H⁺ ATPase inhibitor in B lineage cells // *J. Cell Physiol.* — 2001. — Vol. 186, N 1. — P. 65-72.

11. Linden A., Hoshino H., Laan M. Airway neutrophils and interleukin-17 // *Europ. Respir. J.* — 2000. — Vol. 15, N 5. — P. 973-977.

12. Peshikova M.V., Dolgushin I.I., Rusanova N.N. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-B-cell non-Hodgkin lymphomas // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2002. — N 1. — P. 70-71.

*поступила в редакцию 26.02.2007
принята к печати 30.05.2007*