

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Минаева Н.В., Загоскина Т.П., Сведенцов Е.П.,
Зайцева Г.А., Исаева Н.В., Зорина Н.А.

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», г. Киров

Резюме. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является одним из эффективных методов терапии больных с различными формами гемобластозов как у взрослых, так и у детей. Однако проводимые при этом высокодозные программы химиотерапии характеризуются выраженной миело- и иммунотоксичностью. Сведения о состоянии иммунитета в отдаленные сроки после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток немногочисленны и разноречивы, отсутствует единое мнение о сроках реконституции иммунной системы. Целью настоящей работы явилась комплексная оценка состояния иммунитета у реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в отдаленном периоде. Клинико-иммунологическое тестирование проведено у 98 пациентов с гемобластомами до начала высокодозной химиотерапии и в отдаленный период после окончания лечения. Проведенные исследования показали, что у реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в отдаленном посттрансплантационном периоде имеются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также факторов неспецифической резистентности. Период реконституции иммунной системы у больных, получивших высокодозную консолидацию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, занимает более продолжительное время, чем у пациентов, которым аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток не проводилась. Степень тяжести нарушений и скорость восстановления иммунитета зависит от проведенного режима кондиционирования и использованного для трансплантации источника гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, трансплантация стволовых клеток, гемопоэтические стволовые клетки, иммунитет, отдаленный посттрансплантационный период.

Адрес для переписки:

Минаева Наталья Викторовна, заведующая
клиники трансплантологии косного мозга,
ФГБУН «Кировский НИИ гематологии
и переливания крови ФМБА России»
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.
Тел.: (8332) 67-54-59.
Факс: (8332) 67-52-76.
E-mail: mnygem@gmail.com

*Minaeva N.V., Zagoskina T.P., Svedentsov E.P.,
Zaitceva G.A., Isaeva N.V., Zorina N.A.*

**IMMUNE STATE IN PATIENTS WITH
HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AT LATE
TERMS AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANSPLANTATION**

Abstract. Autologous hematopoietic stem cell
transplantation (auto-HSCT) is one of the most

effective methods for treatment of patients with various forms of hemoblastoses, both in adults and children. However, high-dose chemotherapy protocols used in this procedure are characterized by pronounced myelo- and immunotoxicity. Appropriate data concerning immune state at long terms after high-dose chemotherapy and auto-HSCT are sparse and controversial, and there is no consensus on time dynamics of immune system reconstitution. The aim of this study was a comprehensive evaluation of immunity in recipients of auto-HSCT at longer terms. Clinical and immunological testing was performed in ninety-eight patients with hematological malignancies before starting a high-dose chemotherapy, and at late post-transplant period. The state of cellular immunity was assessed as expression of surface CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ lymphocyte antigens. Humoral immunity was evaluated by serum IgG, IgA, and IgM levels. The studies have revealed disorders of cellular and humoral immunity, as well as nonspecific immune resistance factors in recipients of autologous hematopoietic stem cells at late terms post-transplant. Immune reconstitution in patients receiving high-dose consolidation treatment followed by auto-HSCT takes longer time than in patients who did not receive autologous hematopoietic stem cells. Severity of these disturbances and immune reconstitution rates depend on the type of conditioning regimen, and the source of haematopoietic stem cells used for transplantation. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 6, pp 519-526)

Keywords: high-dose chemotherapy, stem cell transplantation, hematopoietic stem cell, immune state, late post-transplant period.

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) является одним из эффективных методов терапии больных с различными формами гемобластозов как у взрослых, так и у детей. В странах Европы такое лечение ежегодно получают около 18 000 пациентов. Интенсификация режимов химиотерапии, направленная на преодоление лекарственной резистентности, способствует значительному увеличению бессобытийной выживаемости и общей продолжительности жизни больных. Однако высокодозные программы химиотерапии характеризуются выраженной миело- и иммунотоксичностью. С введением в клиническую практику трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с целью восстановления кроветворения при его лекарственном повреждении, проблема миелотоксичности стала менее острой. В то же время вопросы, связанные с иммунотоксичностью, остаются во многом не решенными. Это касается и поиска путей профилактики инфекционных осложнений, и разработки методов усиления контроля за минимальной остаточной опухолью после окончания химиотерапии. Своевременная диагностика и коррекция отдаленных эффектов высокодозной химиотерапии (ВХТ) представляет большой научно-практический интерес и является актуальной проблемой в системе реабилитации данной когорты пациентов, которые в большей части представлены лицами молодого, трудоспособного возраста, неотягощенными «возрастной» патологией [1, 2]. Нормализация количества нейтрофилов считается конечной точкой восстановления кроветворения после ВХТ и ТГСК, в то же время не менее важным фактором является нормализация функ-

циональной активности иммунокомпетентных клеток, что обуславливает частоту и тяжесть инфекционных осложнений, и, в конечном итоге, определяет качество жизни пациентов в посттрансплантационном периоде [2, 4, 6, 7].

Сведения о состоянии иммунологической реактивности больных в отдаленные сроки после ВХТ и аутоТГСК немногочисленны и разноречивы. Кроме того, отсутствует единое мнение о сроках реконструкции иммунной системы, что не позволяет разработать адекватные иммунореабилитационные мероприятия.

Целью настоящей работы явилась комплексная оценка состояния иммунитета у реципиентов аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включено 98 пациентов с гемобластозами. Возраст больных колебался от 16 до 61 года (медиана 39 лет), из них мужчин было 27 (39,7%), женщин — 41 (60,3%). Все пациенты получили от 6 до 14 курсов индукционной химиотерапии. В качестве предтрансплантационной подготовки применялись миелоаблативные и немиелоаблативные режимы ВХТ. Выбор режима кондиционирования зависел от стадии, этапа заболевания, возраста и общего соматического состояния реципиента. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у 9 (13,2%) больных служил костный мозг, у 59 (86,8%) — периферическая кровь.

Больные были разделены на две группы. В 1 группу вошли 68 реципиентов аутологичных стволовых гемопоэтических клеток, 2 группу составили 30 пациентов, получивших ВХТ без

аутоТГСК. Иммуный статус оценивали перед проведением ВХТ и через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после окончания терапии. Указанные сроки в соответствии с общепринятыми в трансплантологии критериями считаются поздней фазой посттрансплантационного периода.

Иммунологические исследования включали изучение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, а также факторов неспецифической защиты организма. Относительное и абсолютное содержание $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$ лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлуоресценции с применением моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Подольск). Оценку реакции осуществляли с помощью люминесцентного микроскопа «Axioscop» (Zeiss, Германия). При определении фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) использовали инертные частицы латекса размером 0,8 мкм («Sigma», Германия), подсчитывая при этом процент ФАН и фагоцитарный индекс (ФИ); о состоянии кислородзависимого киллинга нейтрофилов судили по результатам спонтанного НСТ-теста с нитросиним тетразолием. Содержание сывороточных Ig G, A, M, исследовали методом иммуноферментного анализа (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Контрольную группу составили 300 первичных доноров.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Характер распределения оценивали по тестам на нормальность Колмогорова–Смирнова и Лилефорса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При проведении комплексного обследования у реципиентов аутоГСК в отдаленном посттрансплантационном периоде были выявлены более выраженные количественные и значительные функциональные нарушения со стороны иммунной системы, чем у больных, получивших ВХТ без аутоТГСК. У больных гемобластозами до проведения ВХТ содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$) соответствовало нормальному уровню ($p = 0,062$). В то же время отмечался дисбаланс субпопуляций за счет снижения количества Т-хелперов ($CD4^+$) ($p = 0,009$), что отражалось на соотношении $CD4^+$ и $CD8^+$, которое было достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,005$). Количество $CD19^+$ лимфоцитов было также в пределах нормальных значений. Наряду с этим, содержание иммуноглобулинов G, M, A оказалось сни-

женным ($p < 0,005$). При изучении факторов неспецифической резистентности лишь уровень ФАН до начала ВХТ был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,005$).

Как видно из таблицы 1, количество $CD3^+$ клеток больных 1 группы через 6 мес. после проведения аутоТГСК было существенно выше, чем у пациентов 2 группы и группы сравнения ($p < 0,05$). Содержание $CD3^+$ лимфоцитов среди реципиентов аутоТГСК нормализовалось лишь спустя 12 мес. наблюдения. Субпопуляционная структура Т-клеток в группах 1 и 2 была нарушена за счет крайне низкого содержания Т-хелперов ($CD4^+$) на протяжении 6 мес. после окончания лечения ($p < 0,001$). В группе больных, не получавших высокодозную консолидацию с аутоТГСК, число $CD4^+$ лимфоцитов восстановилось к 12 мес. после окончания терапии, а у реципиентов ГСК оставался сниженным даже через 24 мес. после ТГСК ($p < 0,001$). Не исключено, что медленное восстановление количества $CD4^+$ клеток может быть связано с их чувствительностью к апоптозу, а также обусловлено возрастной инволюцией тимуса — медиана возраста исследуемых больных составила 39 лет [1, 3, 4, 5]. Содержание $CD8^+$ клеток в 1 группе в течение всего периода наблюдения превышало норму ($p < 0,005$), а во 2 группе не отличалось от нее.

Изменения выявлены и в гуморальном звене иммунитета. Так, у реципиентов ГСК наиболее низким содержание В-лимфоцитов отмечено в первые 6 мес. после операции аутоТГСК ($p < 0,001$), через 12 мес. их число несколько превышало показатели здоровых лиц и достигло нормальных значений через 24 мес. Во 2 группе содержание $CD19^+$ клеток было достоверно выше нормы в течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$). Несмотря на относительно короткий период восстановления количества В-лимфоцитов, их функциональная активность остается низкой. Уровень сывороточных иммуноглобулинов G у больных 1 и 2 групп через 6 мес. был достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами и приближался к нормальному значению лишь к 12 мес. наблюдения ($p = 0,04$). Содержание Ig M было снижено в обеих группах ($p < 0,05$) на протяжении 24 мес. Продукция IgA в 1 группе оставалась недостаточной в течение 24 мес. наблюдения ($p < 0,001$), во 2 группе его уровень был достоверно выше по сравнению с 1 группой через 6 и 12 мес. ($p = 0,005$) и не отличался от уровня IgA у здоровых лиц (табл. 1). Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными литературы, которые свидетельствуют о снижении выработки иммуноглобулинов у боль-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ (M±m)

Показатели	Здоровые лица n = 300	До начала ВХТ n = 78	Периоды наблюдения после ВХТ		
			6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
			$\frac{n = 68}{n = 30}$	$\frac{n = 60}{n = 22}$	$\frac{n = 44}{n = 15}$
CD3 ⁺ , %	64,1±1,25	59,5±1,52	$\frac{70,9±2,38^{* **}}{62,1±3,13}$	$\frac{59,8±3,64}{58,3±3,29}$	$\frac{65,3±3,96}{60,9±4,43}$
CD4 ⁺ , %	47,37±1,41	34,1±2,23 [*]	$\frac{27,9±2,98^{* **}}{32,6±2,10}$	$\frac{28,6±2,03^{* **}}{42,2±2,84}$	$\frac{30,5±2,87^{* **}}{42,7±3,82}$
CD8 ⁺ , %	27,0±2,72	31,2±1,43 ^{**}	$\frac{43,5±3,03^{* **}}{23,7±2,07}$	$\frac{35,1±3,29^{* **}}{24,7±3,11}$	$\frac{36,0±2,37^{* **}}{24,2±2,96}$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,75±0,17	1,1±0,15 ^{**}	$\frac{0,6±0,2^{* **}}{1,4±0,43}$	$\frac{0,9±0,34^{* **}}{1,9±0,26}$	$\frac{0,9±0,39^{* **}}{1,6±0,52}$
CD19 ⁺ , %	13,0±2,29	17,8±2,49 ^{**}	$\frac{6,4±2,86^{* **}}{29,1±2,63}$	$\frac{17,4±2,67^{* **}}{31,6±2,37^{*}}$	$\frac{16,7±1,79^{* **}}{20,9±2,13}$
IgG, г/л	12,5±0,22	11,6±0,71	$\frac{8,7±2,7^{*}}{7,6±2,27}$	$\frac{11,3±2,78}{10,6±2,69}$	$\frac{11,4±2,93}{11,7±2,37}$
IgA, г/л	2,22±0,03	1,4±0,07	$\frac{0,8±0,08^{* **}}{1,8±0,05}$	$\frac{1,1±0,08^{* **}}{1,7±0,01}$	$\frac{1,6±0,01^{*}}{1,9±0,09}$
IgM, г/л	1,8±0,53	1,1±0,08	$\frac{0,8±0,09^{*}}{0,8±0,04}$	$\frac{0,9±0,09^{*}}{1,1±0,1}$	$\frac{1,1±0,05^{*}}{1,3±0,09}$
ФАН, %	79,1±1,3	46,4±3,7	$\frac{43,6±5,9^{*}}{44,6±3,9}$	$\frac{40,2±2,3^{*}}{43,3±2,2}$	$\frac{51,1±1,3^{*}}{49,2±3,6}$
ФИ	8,81±1,96	8,2±2,12	$\frac{8,6±1,73}{9,2±3,40}$	$\frac{8,4±2,62}{8,5±0,67}$	$\frac{8,7±2,42}{8,9±1,14}$
НСТ-тест, %	12,21±1,96	8,6±4,1	$\frac{8,8±4,6^{* **}}{11,9±2,2}$	$\frac{7,9±2,9^{* **}}{12,1±3,6}$	$\frac{7,9±3,7^{* **}}{14,0±2,8}$
CD16 ⁺ , %	14,1±1,89	13,3±1,3	$\frac{15,7±2,1}{13,8±1,9}$	$\frac{16,2±1,6}{13,2±1,2}$	$\frac{14,5±1,3}{14,1±1,6}$

Примечание. В числителе – показатели реципиентов аутоТГСК, в знаменателе – показатели больных гемобластозами без аутоТГСК.

* – p < 0,05 – сравнение со здоровыми лицами;

** – p < 0,05 – сравнение с группой больных гемобластозами без аутоТГСК.

ных гемобластозами на разных этапах посттрансплантационного периода [1,4,7].

Кроме того, было оценено влияние ВХТ на содержание НК-клеток. У больных как 1, так и 2 групп количество НК-клеток (CD16⁺) через 6,

12, 24 мес. оставалось на том же уровне, что и до ВХТ и не отличалось от показателей здоровых лиц. При оценке функции фагоцитоза отмечено, что процент фагоцитирующих нейтрофилов в 1 и 2 группах был существенно ниже нормы в

течение всего периода наблюдения ($p < 0,001$) и не отличался от значений до начала ВХТ. Показатели НСТ-теста были достоверно более низкими в группе реципиентов аутоТГСК на протяжении 24 мес. ($p < 0,001$) и не отличались от такового во 2 группе, значения ФИ в группе реципиентов ГСК и группе больных не получивших аутоТГСК были в пределах нормы (табл. 1).

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что более глубокие нарушения иммунитета зафиксированы в группе пациентов, получивших аутоТГСК, чем у больных, которым трансплантация ГСК не проводилась. Период реконституции иммунной системы у реципиентов аутоТГСК занимает более продолжительное время, что, вероятно, связано с интенсивностью цитостатического воздействия.

Наряду с этим, нами было изучено состояние иммунитета у реципиентов ГСК в зависи-

мости от проведенного режима кондиционирования. При анализе полученных данных отмечен достоверно более высокое количество $CD3^+$ клеток у больных, получивших миелоаблативный режим предтрансплантационной подготовки в течение всего периода наблюдения в отличие от пациентов, у которых использовался немиелоаблативный режим. Так, у первых через 6 мес. оно составило $80,17 \pm 2,21\%$, через 12 мес. – $69,33 \pm 2,06\%$, через 24 мес. – $71,0 \pm 1,22\%$ (у здоровых лиц – $64,1 \pm 1,25\%$, тогда как у вторых составило $65,13 \pm 3,76\%$, $60,51 \pm 3,52\%$, $64,63 \pm 1,84\%$ соответственно ($p < 0,05$). Количество $CD19^+$ клеток через 6 мес. после аутоТГСК у пациентов с миелоаблативным кондиционированием было существенно ниже нормы и показателей группы больных, получивших немиелоаблативные режимы предтрансплантационной подготовки, и составило $6,91 \pm 1,16\%$ против $12,35 \pm 3,06\%$

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У РЕЦИПИЕНТОВ АУТОГСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСТОЧНИКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица n = 300	Периоды наблюдения после ВХТ		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
		$\frac{n = 9}{n = 59}$	$\frac{n = 7}{n = 55}$	$\frac{n = 7}{n = 52}$
CD3 ⁺ , %	64,1±1,25	$\frac{50,53 \pm 2,89^{* **}}{73,53 \pm 2,33}$	$\frac{48,34 \pm 2,79^{* **}}{66,6 \pm 1,59}$	$\frac{59,34 \pm 1,14^*}{63,01 \pm 1,76}$
CD19 ⁺ , %	13,0±2,29	$\frac{28,86 \pm 2,23^{* **}}{8,72 \pm 2,36}$	$\frac{26,49 \pm 1,65^{* **}}{14,80 \pm 2,34}$	$\frac{17,94 \pm 2,52^*}{14,95 \pm 2,65}$
CD4 ⁺ , %	47,37±1,41	$\frac{34,0 \pm 1,21^{* **}}{27,0 \pm 1,11}$	$\frac{30,4 \pm 1,12^*}{30,5 \pm 1,09}$	$\frac{31,8 \pm 1,32^*}{32,5 \pm 1,14}$
CD8 ⁺ , %	27,0±2,72	$\frac{34,1 \pm 1,13^{* **}}{44,9 \pm 0,81}$	$\frac{28,8 \pm 0,93^{**}}{38,6 \pm 1,52}$	$\frac{26,2 \pm 1,08^{**}}{36,1 \pm 1,34}$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,75±0,16	$\frac{0,99 \pm 0,13^{* **}}{0,6 \pm 0,09^{* **}}$	$\frac{1,06 \pm 0,11^{* **}}{0,79 \pm 0,07^{* **}}$	$\frac{1,21 \pm 0,16^{* **}}{0,9 \pm 0,04^{* **}}$
ФАН, %	79,1±1,3	$\frac{37,5 \pm 0,95^{* **}}{44,2 \pm 1,16}$	$\frac{44,3 \pm 1,21^*}{45,8 \pm 1,40}$	$\frac{61,4 \pm 1,11^{* **}}{44,9 \pm 1,64}$
IgA, г/л	2,22±0,03	$\frac{1,2 \pm 0,08^{* **}}{0,8 \pm 0,01}$	$\frac{1,7 \pm 0,09^{* **}}{1,0 \pm 0,04}$	$\frac{1,8 \pm 0,04^{* **}}{1,2 \pm 0,08}$

Примечание. В числителе – показатели реципиентов аутологичных гемопоэтических клеток костного мозга, в знаменателе – показатели реципиентов аутологичных гемопоэтических клеток периферической крови.

* – $p < 0,05$ – сравнение со здоровыми лицами;

** – $p < 0,05$ – сравнение показателей реципиентов аутологичных гемопоэтических клеток костного мозга с показателями реципиентов аутологичных гемопоэтических клеток периферической крови.

(у здоровых лиц – $13,0 \pm 2,29\%$) ($p = 0,005$). К 12 мес. наблюдения процент $CD19^+$ нормализовался. По другим параметрам иммунитета достоверных отличий не выявлено.

Установлено, что у реципиентов аутоТГСК состояние иммунитета зависело и от источника гемопоэтического материала. Так, в группе больных, получивших ГСК костного мозга, число Т-лимфоцитов было достоверно ниже показателей здоровых лиц и их содержания у пациентов, у которых источником ГСК была периферическая кровь ($p < 0,0001$) на протяжении 12 мес. наблюдения. Нарушение соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов оказалось более выраженным при использовании ГСК периферической крови. Количество В-лимфоцитов было значительно ниже у больных, получивших в качестве гемопоэтического материала стволовые клетки периферической крови ($p < 0,005$), и достоверно отличалось от группы контроля через 6 мес. наблюдения ($p = 0,0002$). При использовании ГСК костного мозга число В-лимфоцитов достоверно превышало норму в течение 24 мес. наблюдения. Фагоцитарная активность нейтрофилов восстанавливалась медленнее у больных, получивших ГСК костного мозга, а дефицит IgA был более выраженным весь период наблюдения у пациентов, которым с целью восстановления кроветворения применяли ГСК периферической крови (табл. 2).

При сравнении параметров иммунитета больных гемобластозами, достигших состояния полной ремиссии, и пациентов, у которых не удалось получить полного ответа в результате аутоТГСК, выявлены отличия в количестве NK-клеток и функциональной активности нейтрофилов на разных этапах наблюдения. Так, достоверно более низкий процент $CD16^+$ клеток по сравнению с контролем выявлен спустя 6 мес. после окончания ВХТ с аутоТГСК у пациентов, находящихся в полной клинико-гематологической ремиссии; он составил $11,17 \pm 3,69\%$ (у здоровых лиц – $14,1 \pm 1,89$; $p < 0,05$) В группе больных, не достигших полной ремиссии после аутоТГСК, количество $CD16^+$ клеток через 6 мес. было в пределах нормы – $15,0 \pm 2,29\%$, а через 12 и 24 мес. ее превысило – $24,17 \pm 1,29\%$, $24,2 \pm 3,01\%$ соответственно. Функциональная активность нейтрофилов у последних оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, находящихся в полной ремиссии, через 6, 12 и 24 мес. после аутоТГСК и составила $31,2 \pm 2,29\%$, $38,5 \pm 2,45\%$, $41,0 \pm 2,18\%$ соответственно (у здоровых лиц – $79,1 \pm 1,3\%$; $p = 0,001$). Содержание Т- и В-лимфоцитов в сравниваемых группах не отличались от нормальных значений. Нарушение субпопуляционной структуры Т-клеток, преимущественно за счет высокого процента $CD8^+$ наблюдалось у пациентов в состоянии полной ремиссии более длительное время.

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У РЕЦИПИЕНТОВ АУТОГСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛЕТОЧНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые лица n = 300	Периоды наблюдения после ВХТ		
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
		$\frac{n = 29}{n = 39}$	$\frac{n = 25}{n = 35}$	$\frac{n = 24}{n = 20}$
CD3 ⁺ , %	64,1±1,25	$\frac{62,7 \pm 2,04^{**}}{78,5 \pm 1,98}$	$\frac{64,8 \pm 1,75}{66,4 \pm 1,8}$	$\frac{69,5 \pm 1,98}{62,4 \pm 1,76}$
CD8 ⁺ , %	27,0±2,72	$\frac{35,2 \pm 1,45^{* **}}{53,6 \pm 1,29}$	$\frac{34 \pm 1,72}{38 \pm 1,67}$	$\frac{31 \pm 1,78}{35 \pm 1,73}$
CD19 ⁺ , %	13,0±2,29	$\frac{14,2 \pm 1,39^{**}}{5,4 \pm 1,28}$	$\frac{13,1 \pm 1,53}{14,6 \pm 1,49}$	$\frac{13,3 \pm 1,72}{17,6 \pm 1,66}$
IgM, г/л	1,8±0,53	$\frac{1,5 \pm 0,08^{* **}}{0,66 \pm 0,09}$	$\frac{1,7 \pm 0,05}{1,4 \pm 0,08}$	$\frac{1,9 \pm 0,06}{1,6 \pm 0,09}$

Примечание. В числителе – показатели реципиентов аутоГСК, которым трансплантировано менее 4×10^6 /кг $CD34^+$ клеток, в знаменателе – показатели реципиентов аутоГСК, которым трансплантировано более 4×10^6 /кг $CD34^+$ клеток.

* – $p < 0,05$ – сравнение со здоровыми лицами;

** – $p < 0,05$ – сравнение показателей реципиентов аутоГСК, которым трансплантировано менее 4×10^6 /кг $CD34^+$ клеток, с показателями реципиентов аутоГСК, которым трансплантировано более 4×10^6 /кг $CD34^+$ клеток.

Количество CD8⁺ лимфоцитов у последних составило через 6, 12 и 24 мес. $42,59 \pm 1,48$, $41,56 \pm 1,68$, $39,19 \pm 1,13\%$ соответственно, против $37,46 \pm 2,33$, $33,13 \pm 1,87$, $30,88 \pm 1,26\%$ в эти же сроки наблюдения у больных, не достигших полной ремиссии после аутоТГСК ($p = 0,04$).

Поскольку нами были выявлены достоверные отличия в скорости восстановления числа лейкоцитов после аутоТГСК при реинфузии CD34⁺ клеток в количестве менее $4 \times 10^6/\text{кг}$ (лейкоциты более $2 \times 10^9/\text{л}$ на $+21,3 \pm 1,2$ сутки) и более $4 \times 10^6/\text{кг}$ (лейкоциты более $2 \times 10^9/\text{л}$ на $+16,3 \pm 1,5$ сутки), мы сравнили показатели иммунитета в этих группах больных. Достоверно отличались количества Т- и В-лимфоцитов, процент CD8⁺ клеток и уровень IgM только в течение 6 мес. после аутоТГСК. Так, в группе больных, кому произведена реинфузия более $4 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток, число CD3⁺ и CD8⁺ клеток, было достоверно выше, чем у пациентов, получивших менее $4 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток ($p < 0,05$), а содержание В-лимфоцитов и IgM, напротив, были достоверно ниже нормы и аналогичных показателей у больных, которым трансплантировано менее $4 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток ($p < 0,05$). В процессе динамического наблюдения отличий выявлено не было (табл. 3).

Нами проведен анализ структуры и частоты инфекционных осложнений в поздний посттрансплантационный период. Оказалось, что 26 больных (41,9%) в период от 6 до 12 мес. после аутоТГСК перенесли разного рода инфекционные осложнения. Кроме того, было замечено, что наибольшее количество инфекций в эти сроки наблюдалось у больных неходжкинскими лимфомами — у 7 человек (70%) и множественной миеломой — у 8 (38,1%). Наиболее частыми оказались осложнения вирусной этиологии: поражение кожи герпесвирусом 3 типа — у 10 (16,1%) и инфекции верхних дыхательных путей (синуситы, фарингиты, ларинготрахеиты) — у 7 (11,3%) больных; у 3 человек (4,8%) диагностирована реактивация ЦМВ-инфекции (пневмонии, увеит). Обращает на себя внимание высокая частота инфекций, вызванных герпесвирусами 3 группы среди больных множественной миеломой и лимфомой Ходжкина — у 6 (31,6%) и 3 (13,04%) соответственно. Пневмония грибковой этиологии была диагностирована у 5 пациентов (8,1%); в большей степени этому осложнению оказались подвержены больные неходжкинскими лимфомами (20%). Сепсис, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, был установлен у 1 больного (1,6%). При проведении немиелоа-

блативных режимов инфекционные осложнения наблюдались чаще (89,6%), чем при использовании миелоаблативных (10%).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что у реципиентов аутоТГСК в отдаленном посттрансплантационном периоде имеются нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также факторов неспецифической резистентности. Период реконструкции иммунной системы у больных, получивших высокодозную консолидацию с аутоТГСК, занимает более продолжительное время, чем у пациентов, которым аутоТГСК не проводилась. Нарушения иммунного статуса зависят от проведенного режима кондиционирования и использованного для трансплантации источника гемопоэтического материала. У реципиентов аутоТГСК, не достигших полной ремиссии, уровень CD16⁺ клеток выше, а фагоцитарная активность нейтрофилов ниже, чем в группе больных в состоянии ремиссии. Нарушения иммунологической реактивности у реципиентов аутоТГСК сопровождается высокой частотой инфекционных осложнений в течение первого года после окончания терапии. Наибольшее число эпизодов инфекции отмечалось у больных неходжкинскими лимфомами. Среди пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в отдаленный посттрансплантационный период наиболее распространены инфекции вирусной этиологии. Следовательно, реципиенты аутоТГСК нуждаются в мониторинге состояния иммунитета, особенно в первые 12 месяцев посттрансплантационного периода. Необходима разработка схем иммунокорректирующей терапии с целью нормализации иммунного гомеостаза и, как следствие — уменьшения числа инфекционных осложнений, что в конечном итоге позволит улучшить качество жизни больных.

Список литературы

1. Короткова О.В., Ларионова В.Б., Заботина Т.Н., Турнянская Е.Г., Птушкин В.В., Кадагидзе З.Г. Особенности нарушения иммунного статуса у больных лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией клеток-предшественников гемопоэза // Аллергология и иммунология. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 105-110.
2. Лисуков И.А. Иммунокомпрометированный пациент. Нозокомиальные инфекции в гематологической практике. — Новосибирск: Наука, 2005. — 180 с.

3. Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Сизикова С.А., Крючкова И.В., Гилевич А.В. Изменение показателей клеточного цикла Т-лимфоцитов у пациентов с гемобластозами после аутологичной трансплантации периферических стволовых кроветворных клеток // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 1 (13). – С. 36-39.

4. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях // Руководство для врачей. – М.: Медпрактика-М. – 2006. – 504 с.

5. Шевела Е.Я., Сизикова С.А., Тихонова М.А., Останин А.А., Крючкова И.В., Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Черных Е.Р. Характеристика нарушений функциональной активности Т-клеток у больных лимфомами при проведении

программной полихимиотерапии // Гематология и трансфузиология. – 2004. – Т. 49, № 1. – С. 15-19.

6. Barton T., Collis T., Stadtmauer E., Schuster M. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 32 (3). – P. 391-395.

7. Guillaume Th., Rubinstein D., Symann M. Immune Reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. – 1998. – Vol. 22 (Suppl. 3). – P. 23-25.

поступила в редакцию 25.04.2012

отправлена на доработку 05.05.2012

принята к печати 15.05.2012