

Таблица 3. Завис. общей 2-летней (2-у OS) и 5-летней (5-у OS) выживаемости пациентов с ОЛЛ от варианта генетических аномалий лейкозных бластов

| №   | Группа                     | n  | 5-у OS    | 2-у OS    |
|-----|----------------------------|----|-----------|-----------|
| 1   | t(9;22), abn(11q23)        | 22 | 25,8±9,9  | 25,8±9,9  |
| 2   | Количественные±структурные | 18 | 24,1±11,8 | 32,1±12,6 |
| 3   | Прочие структурные         | 8  | 50,0±17,7 | 50,0±17,7 |
| 4   | 46,XX/46,XY                | 39 | 39,2±9,7  | 49,0±9,3  |
| 1-4 | ОЛЛ                        | 87 | 31,7±5,9  | 39,9±5,8  |

Сравнительный анализ эффективности лечения больных ОЛЛ в зависимости от генетического варианта лейкозных клеток представлен в табл. 3 и на рис. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что прогностическое значение аномалий кариотипа в подгруппах пациентов с диплоидией и структурными генетическими aberrациями, за исключением t(9;22) и abn(11q23), соответствует промежуточному (или относительно благоприятному) прогнозу (общая 5-летняя выживаемость превышает 30%). В остальных генетических подгруппах (t(9;22)(q34;q11), abn(11q23) и количественные хромосомные мутации с наличием неспецифических структурных) прогноз, по нашим данным, оказался неблагоприятным (общая 5-летняя выживаемость менее 30%).

При этом, в группе молодых пациентов (до 30 лет) общая 5-летняя выживаемость оказалась достоверно выше, чем в старшей возрастной группе, что, по-видимому, обусловлено

генетической неоднородностью ОЛЛ в молодом и старшем возрасте.

## Выводы

1. Аномалии генома опухолевых клеток при острых миелоидных и лимфобластных лейкозах имеют важное прогностическое значение, определяя общую вероятностную выживаемость пациентов.

2. Определены шесть клинико-генетических подгрупп пациентов с острыми миелоидными и четыре — с острыми лимфобластными лейкозами, образующие, соответственно, четыре и две группы стратификации риска в зависимости от величины общей вероятностной выживаемости.

## Литература

1. Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н. Лечение острых лейкозов (Клинические исследования). М: Медпресс-информ, 2004; 224.
2. Тотолян А. А., Балдуева И. А., Бубнова Л. Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Клини. лаб. диагн. 2001; 8: 38-45.
3. Appelbaum F. R., Rowe J. M., Radich J., Dick J. E. Acute Myeloid Leukemia. Hematology. 2001; 62-86.
4. Hoelzer D., G?kbuget N., Ottmann O. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology. 2002; 162-192.
5. Mrozek K., Bloomfield C.D. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. Hematology. 2006; 169-177.
6. Vardiman J. W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002; 100(7): 2292-2302.

## Об иммунологическом мониторинге при длительной ремиссии острого лейкоза

Ю. В. Сухоруков, Е. П. Сведенцов, И. А. Докшина

Гематологическая клиника,

Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росмедтехнологий; г. Киров

*Проведено исследование параметров естественного, клеточного и гуморального иммунитета у 49 больных в состоянии длительной, более чем 5-летней ремиссии острого лейкоза. Отмечены расстройтва 1 степени некоторых параметров иммунитета и отсутствие клинических проявлений этих расстройств. Данные исследования обосновывают необходимость иммунологического мониторинга и указывают на параметры иммунитета, которые должны, в первую очередь, находиться в зоне внимания.*

**Ключевые слова:** острый лейкоз, длительная ремиссия, иммунитет, диспансеризация.

Ремиссии острых лейкозов в течение 5 и более лет рассматривается в гематологии как онкологическое выздоровление больных (Савченко В. Г., Паровичникова Е. Г., 2001; Воробьев А. И. и соавт., 2002). Однако эти пациенты, несмотря на фактическое отсутствие заболевания, нуждаются в пожизненной диспансеризации с клинико-гематологическим контролем. Необходимость такой диспансеризации обоснована сохраняющейся у больных высокой угрозой рецидива заболевания, опасностью возникновения других заболеваний, жизненной важностью для больных динамического проведения медицинской, социальной и профессиональной реабилитации (Ковалева Л. Г., 1990).

Иммунная система (факторы естественной резистентности, гуморального и клеточного иммунитета) определяет, как известно, эффективность защиты организма от внешних и внутренних патогенов, в том числе и от рецидива основного заболевания. Поэтому изучение состояния иммунной системы у лиц с длительной ремиссией острого лейкоза является актуальным.

Диагностика иммунодефицита, снижающего иммунологическую защиту организма, базируется на клинических и лабораторно-иммунологических исследованиях (Петров Р. В. и соавт., 1992). Иммунодефицит проявляется, в первую очередь, повышенной заболеваемостью, среди которой доминирует (в 80-90% случаев) инфекционно-воспалительный синдром; характерно и выраженное снижение иммунных факторов (Р. М. Хаитов, В. В. Пинегин, 1996). При наличии показаний коррекция иммунной недостаточности повышает защитные возможности организма от чужеродных агентов как экзогенной, так и эндогенной природы (Р. М. Хаитов, 2006).

**Цель и задачи исследования:** установить клинико-иммунологический статус больных при

длительной ремиссии острого лейкоза (при онкологическом выздоровлении).

В задачи исследования входила клиническая оценка состояния пациентов, анализ их заболеваемости, исследование параметров интегральной иммунограммы (естественной резистентности, клеточного и гуморального иммунитета) при различной длительности ремиссии у пациентов различных возрастных групп.

### Объект и методы исследования

Объектом исследования явились 49 больных, выздоровевших после острого лейкоза, то есть находившихся в состоянии длительной, более чем 5-летней полной ремиссии.

Исследовалось клинико-иммунологическое состояние пациентов при их очередном диспансерном посещении врача гематолога.

Учитывая, что функция иммунной системы полностью формируется лишь к 15 годам жизни (Хаитов Р. М., 2006, с.146), пациенты были подразделены на две группы: младшую (12-14 лет) и старшую (15-25 лет). Младшую группу составили 16, старшую — 33 пациента. В младшей возрастной группе длительность ремиссии оказалась равной  $6,53 \pm 0,41$  годам, в старшей —  $10,55 \pm 0,52$  годам.

Анализировали данные клинического состояния больных и их интегральной иммунограммы (фагоцитоз, активность комплемента, лизоцим, бета-лизины, показатели клеточного и гуморального иммунитета). Изменения указанных иммунологических параметров оценивались при их сопоставлении с такими же показателями аналогичных возрастных групп, включавших по 50 здоровых лиц, ранее не болевших острым лейкозом (нормы, установленные лабораториями КНИИГПК).

По формуле и методу А. М. Земскова и соавт. (2005) рассчитывали степень выявляемых

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета ( $M \pm m$ ) при длительной (5 лет и более) ремиссии острого лейкоза у пациентов в возрастных группах 12-14 лет и 15-25 лет

| Иммунологический показатель                             | Возрастная группа 12-14 лет |                  |        | Возрастная группа 15-25 лет |                  |        |
|---|-----------------------------|------------------|--------|-----------------------------|------------------|--------|
|   | норма, n = 50               | пациенты, n = 16 | P      | норма, n = 50               | пациенты, n = 33 | P      |
| Все лейкоциты, млрд/л                                   | $6,9 \pm 0,22$              | $6,4 \pm 0,4$    | >0,05  | $6,1 \pm 0,2$               | $6,8 \pm 0,22$   | <0,005 |
| Все лимфоциты, %  | $39,5 \pm 0,7$              | $34,8 \pm 0,8$   | <0,01  | $29,1 \pm 0,9$              | $21,4 \pm 2,3$   | <0,001 |
| Все Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> , %                    | $64,1 \pm 1,25$             | $61,1 \pm 5,4$   | >0,05  | $63,2 \pm 1,34$             | $60,1 \pm 2,9$   | >0,05  |
| Все Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> , млрд/л               | $1,04 \pm 0,074$            | $0,9 \pm 0,062$  | >0,05  | $1,07 \pm 0,09$             | $0,9 \pm 0,04$   | >0,05  |
| Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> /CD <sub>4+</sub> , %      | $49,5 \pm 1,8$              | $36,6 \pm 3,1$   | <0,001 | $53,5 \pm 1,40$             | $41,5 \pm 2,5$   | <0,001 |
| Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> /CD <sub>4+</sub> , млрд/л | $0,60 \pm 0,035$            | $0,26 \pm 0,01$  | <0,01  | $0,62 \pm 0,042$            | $0,32 \pm 0,028$ | <0,05  |
| Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> /CD <sub>8+</sub> , %      | $25,7 \pm 1,5$              | $34,75 \pm 5,0$  | <0,05  | $28,7 \pm 0,98$             | $26,1 \pm 2,5$   | >0,05  |
| Т-лимфоциты CD <sub>3+</sub> /CD <sub>8+</sub> , млрд/л | $0,32 \pm 0,21$             | $0,39 \pm 0,8$   | >0,05  | $0,34 \pm 0,28$             | $0,32 \pm 0,015$ | >0,05  |
| ИРИ, CD <sub>4+</sub> /CD <sub>8+</sub>                 | $2,1 \pm 0,12$              | $1,29 \pm 0,2$   | <0,05  | $1,8 \pm 0,08$              | $1,77 \pm 0,17$  | >0,05  |

Таблицы 2. Показатели гуморального иммунитета ( $M \pm m$ ) при длительной (5 лет и более) ремиссии острого лейкоза у пациентов в возрастных группах 12-14 лет и 15-25 лет

| Иммунологический показатель | Возраст 12-14 лет |                  | Возраст 15-25 лет |                  |
|-----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|
|                             | норма, n = 50     | пациенты, n = 16 | норма, n = 50     | пациенты, n = 33 |
| B – лимфоциты, %            | 12,7±0,42         | 12,2±0,40        | 11,5±0,53         | 10,5±0,62        |
| B – лимфоциты, млрд/л       | 0,20±0,016        | 0,19±0,015       | 0,19±0,012        | 0,18±0,014       |
| Ig A, г/л                   | 1,24±0,7          | 1,1±0,18         | 2,2±0,04          | 1,9±0,29         |
| Ig G, г/л                   | 9,8±0,25          | 10,2±1,5         | 11,0±0,15         | 10,5±0,8         |
| Ig M, г/л                   | 1,22±0,07         | 1,29±0,43        | 1,6±0,04          | 1,30±0,11*       |
| ЦИК, ед. опт. пл.           | 0,073±0,003       | 0,095±0,018*     | 0,074±0,003       | 0,093±0,013*     |

Примечание. Звездочкой (\*) обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от нормы.

иммунных расстройств (СИР) в % и их клиническую значимость.

Данные исследования верифицированы статистически.

### Полученные результаты

Все больные находились под постоянным динамическим диспансерным наблюдением с клинико-гематологическим обследованием и необходимой коррекцией лечебно-профилактических мероприятий не реже 2 раз в год.

Учитывая, что основным проявлением иммунодефицита является повышенная инфекционная заболеваемость (Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., 1999), особое внимание уделено выявлению частоты у обследуемых лиц инфекционно-воспалительных процессов. Установлено, что данные пациенты не являются часто и длительно болеющими, в том числе, и в осенне-весенние периоды, когда закономерно регистрируется большое число острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Петров Р. В. и соавт. (1992) считают, что в группу риска по иммунной недостаточности следует включать часто и длительно болеющих взрослых и детей при частоте ОРВИ более 3-4 раз в год у взрослых и 6 раз в год у детей. Обследуемые пациенты в основном не болели ОРВИ, либо — не чаще 1-2 раз в год. Не отмечено и характерного для иммунодефицитов повышения частоты герпесвирусных инфекций.

Несомненно, сыграло свою положительную роль и то особое внимание, которое уделяли пациенты, переболевшие острым лейкозом, сохранению своего здоровья (щадящий режим жизни и труда, профилактика простуд и др.).

При исследовании показателей естественного иммунитета в младшей и старшей возрастной группе пациентов установлено примерно одинаковое снижение фагоцитарной функции нейтрофилов периферической крови и их резервных возможностей в осуществлении фагоцитоза. Об этом свидетельствовало

снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса. Установленные изменения не были выраженными и соответствовали 1 степени иммунных расстройств, то есть не были клинически значимым.

Другие исследованные важнейшие параметры естественного иммунитета в обеих группах пациентов не отличались от нормальных величин. А именно, показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов, их кислородозависимую микробицидность (спонтанный НСТ-тест), функциональный резерв этой фагоцитарной активности (НСТ-тест стимулированный и индекс стимуляции), бактерицидную активность сыворотки, способность к опсонизации и хемотаксису гранулоцитов (комплемента), содержание в сыворотке крови мурамидазы — одного из наиболее мощных антибактериальных ферментов (лизозим), а также содержание в сыворотке крови белков с широким и выраженным антибактериальным действием (бета-лизины).

В старшей возрастной группе больных отмечено некоторое увеличение по сравнению с нормой числа всех лейкоцитов (табл. 1).

Так же, как и в младшей группе, наблюдалось снижение относительного числа всех лимфоцитов и снижение относительного и абсолютного количества Т-хелперов (Т-лимфоциты  $CD_3^+/CD_4^+$ ). Однако относительное и абсолютное количество Т-супрессоров (Т-лимфоциты  $CD_3^+/CD_8^+$ ), а так же иммунорегляторный индекс ( $CD_4^+ : CD_8^+$ ), от нормальных величин не отличались (табл. 1). По степени выраженности установленные иммунные расстройства носили в основном транзиторный характер, то есть соответствовали первой степени расстройств (границы  $\pm 1-33\%$ ), не требующей коррекции. Исключение — снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов хелперов ( $CD_3^+/CD_4^+$ , млрд/л) на уровне второй степени иммунных расстройств (минус 57%).

Не отмечено существенного повреждения гуморального звена иммунитета. Его парамет-

ры в обеих группах обследованных статистически в основном не отличались от нормы (табл. 2). Исключением было увеличение в крови младшей и старшей возрастных групп уровня циркулирующих иммунных комплексов и снижение содержания в крови лиц старшего возраста иммуноглобулинов М ( $с\ 1,6\pm 0,04\ г/л$  до  $1,30\pm 0,11\ г/л$ ).

Известно, что циркулирующие иммунные комплексы, с одной стороны, отражают защитную функцию иммунитета, направленную на нейтрализацию любых антигенов, с другой стороны, значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов обладает токсическим эффектом. Токсическое повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов обычно происходит при высокой антигенной нагрузке и/или ослаблении фагоцитарной функции мононуклеаров, что и наблюдалось в данном исследовании (см. выше). Снижение содержания иммуноглобулина М в крови повышает восприимчивость организма к инфекции. Однако степень выявленных иммунных расстройств была не велика. По циркулирующим иммунным комплексам она составила плюс 30% и плюс 25,7%, по иммуноглобулину М — минус 19%. Такой уровень расстройств не требует собственно иммуноотерапии.

### Обсуждение и заключение

При длительной ремиссии острого лейкоза (онкологическое выздоровление) установлены изменения ряда иммунологических факторов защиты организма от чужеродной агрессии, относящихся к показателям естественной резистентности, клеточного и гуморального иммунитета. При этом не отмечено повышенной инфекционной заболеваемости пациентов. Характер изменений не имел большой зависимости от длительности ремиссии и возраста пациентов (подростки и взрослые). С абсолютной доказуемостью определить патологическое или физиологическое (перестроенное с переходом на новую норму) значение этих изменений не представляется возможным. Несомненно, что эти изменения связаны с полиорганными морфо-функциональными трансформациями в организме больного после острого лейкоза (Лосева М. Н. и соавт., 1999, Сухоруков Ю. В. и соавт., 2002, 2007). Данные исследования доказывают наличие сдвигов в иммунной системе, снижающих ее функциональный резерв, что свидетельствует о необходимости пожизненной иммунологической диспансеризации пациентов. Важен частый (не менее 2 раз в год) не только клинико-гематологический, но и иммунологический монито-

ринг, позволяющий рано выявить снижение иммунологической стабильности что позволит своевременно предпринять необходимые профилактические и терапевтические мероприятия.

Таким образом, по данным проведенного исследования, у лиц в состоянии длительной ремиссии острого лейкоза отмечаются изменения ряда параметров естественного, клеточного и гуморального иммунитета.

Выявленные изменения по своей клинической значимости не велики и, как правило, относятся к 1 степени иммунных расстройств, то есть не требуют назначения иммуномодуляторов направленного действия.

Установленные изменения важны тем, что они объективно обосновывают необходимость пожизненного иммунологического мониторинга, указывают на параметры иммунитета, которые имеют сниженные функциональные резервы и потому должны находиться в зоне пристального внимания при проведении гематологически ориентированной клинико-иммунологической диспансеризации.

### Литература

1. Воробьев А. И. Острые лейкозы. А. И. Воробьев, М. Д. Бриллиант, В. Г. Савченко. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. Под ред. А. И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед; 2002; 280, ил. 175-241.
2. Земсков А. М. Клиническая иммунология; А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов; Под ред. А. М. Земскова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2005; 320.
3. Ковалева Л. Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1978; 208, ил.
4. Лосева М. Н. Полиорганный патология у больных гемобластозами в отдаленном периоде лечения; М. Н. Лосева, Т. И. Поспелова, Р. Ф. Гаволова и др.; Тер. арх. 1999; 7: 39-42.
5. Петров Р. В. Оценка состояния здоровья практически здоровых лиц с помощью иммунологических показателей; Р. В. Петров, А. А. Михайленко. Иммунология. 1990; 1: 60-64.
6. Савченко В. Г. Острые лейкозы. В. Г. Савченко, Е. Н. Паровичникова. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей; Под ред. М. А. Волковой. М.: Медицина, 2001; 576, ил. 156-207.
7. Сухоруков Ю. В. Исследование состояния сердечно-сосудистой и коагуляционной систем у больных острым лейкозом с длительной ремиссией; Ю. В. Сухоруков, Е. П. Сведенцов, И. А. Докшина и др.; Проблемы гематологии и переливания крови. 2002; 1: 86.
8. Сухоруков Ю. В. Отдаленные последствия цитостатического лечения, обладающего кардиодепрессивным действием, при острых лейкозах; Ю. В. Сухоруков, Е. П. Сведенцов, И. А. Докшина, И. В. Варсегов, Л. В. Гоголев. Казанский медицинский журнал. 2007; 88: 4: 362-365.
9. Хаитов Р. М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 320, ил.
10. Хаитов Р. М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения; Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин. Клиническая медицина. 1996; 8: 7-12.
11. Хаитов Р. М. Иммунодефициты: диагностика и иммуноотерапия; Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин. Лечащий врач. 1999; 2-3: 63-69.