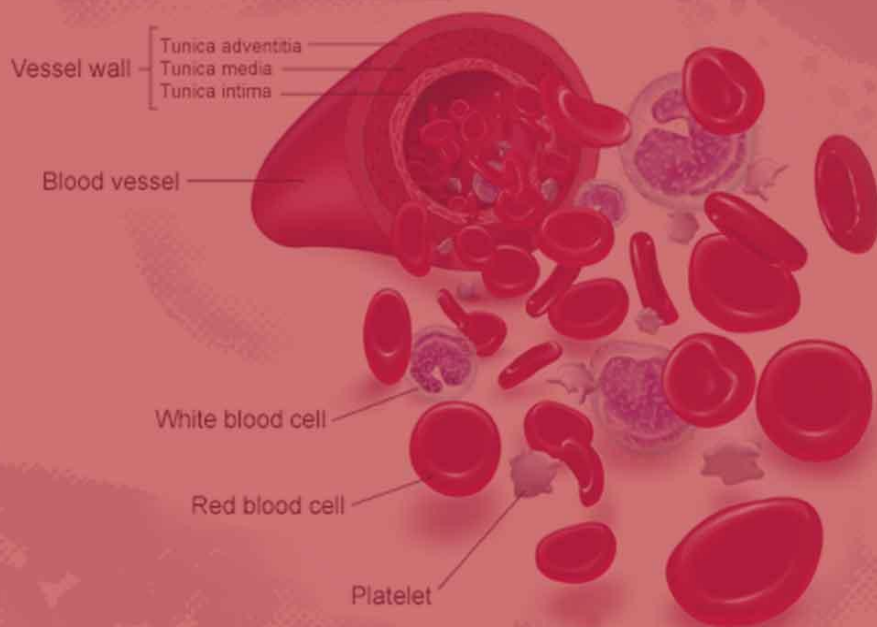




О. В. Смирнова
А. А. Савченко
В. Т. Манчук

ИММУНО- МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ



Красноярск, 2011

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ СЕВЕРА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА
В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО**

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

**ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ**

Красноярск 2011

УДК 612.017:616.15

ББК 52.5+54.11

С 50

Смирнова, О.В. Иммунометаболические механизмы развития острых лейкозов /О.В. Смирнова, А.А. Савченко, В.Т. Манчук.- Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011.- 124 с.

ISBN 978-5-94285-097-5

В монографии изложены результаты исследований клинических проявлений, иммунопатогенеза и механизмов нарушения метаболического статуса лимфоцитов у больных острыми лейкозами.

Представлена собственная иммунометаболическая концепция прогрессирования острых лейкозов. Описаны особенности клинических проявлений больных лейкозами в зависимости от вида заболевания и стадии. Исследованы особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета и изменений уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови больных лейкозами в зависимости от вида и стадии и установлены закономерности между ними. Разработан и предложен новый принцип прогнозирования развития инфекционных и геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами.

Книга предназначена для иммунологов, терапевтов, гематологов, студентов и аспирантов медицинских вузов.

Табл. 60. Рис. 10. Библиогр.: 60 назв.

Рецензент

Доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова

Утверждено к печати Ученым советом

Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера
СО РАМН (Протокол №9 от 28 ноября 2011)

ISBN 978-5-94285-097-5



© О.В. Смирнова, А.А. Савченко, В.Т. Манчук
© НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, 2011
© ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	6
Глава 1. Эпидемиология, этиология, особенности патогенеза и клиники острых лейкозов. Роль иммунной системы в возникновении этих заболеваний	8
1.1. Эпидемиология и этиология острых лейкозов	8
1.2. Особенности патогенеза и клиники острых лейкозов	11
1.3. Роль иммунной системы в патогенезе острых лейкозов	17
1.4. Функциональная активность клеток иммунной системы в зависимости от внутриклеточного метаболизма	20
Глава 2. Клиническая характеристика наблюдаемых больных	26
Глава 3. Острые лейкозы, особенности клинических проявлений	28
3.1. Клиническая картина больных острыми лейкозами	28
3.1.1. Клиническая картина больных острым нелимфобластным лейкозом	32
3.1.2. Клиническая картина больных острым лимфобластным лейкозом	41
3.1.3. Сравнительный анализ клинических картин больных острым нелимфобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом	50
Глава 4. Особенности иммунитета и метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови при острых лейкозах	52
4.1. Особенности состояния иммунного статуса и уровней активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови на разных стадиях острого нелимфобластного лейкоза	52
4.2. Особенности состояния иммунного статуса и уровней активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза	78
4.3. Прогнозирование развития инфекционных и геморрагических осложнений у больных острыми лейкозами после проведения химиотерапии	105
Заключение	108
Список литературы	120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ(М)Ф	— Аденозин три(моно)фосфат
ГЗФДГ	— Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ	— Глицерол-6-фосфатдегидрогеназа
ГДГ	— НАД-зависимая глутамататдегидрогеназа
ГК	— Гексокиназа
ГМФ	— Гуанозин монофосфат
ГР	— Глутатионредуктаза
ДНК	— Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЦДГ	— НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа
ЛДГ	— Лактатдегидрогеназа
МДГ	— НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАД	— Никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	— Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФГДГ	— НАДФ-зависимая глутамататдегидрогеназа
НАДФИЦДГ	— НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФМДГ	— НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа
ОЛ	— Острый лейкоз
ОЛЛ	— Острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	— Острый миелобластный лейкоз
ОНЛЛ	— Острый нелимфобластный лейкоз
ПФП	— Пентозофосфатный путь окисления глюкозы
РНК	— Рибонуклеиновая кислота
Ig	— Иммуноглобулины
НК	— Натуральные клетки-киллеры

ПРЕДИСЛОВИЕ

Острые лейкозы (ОЛ) остаются распространенными заболеваниями среди всех опухолевых заболеваний крови. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению случаев заболеваний ОЛ в мире, в общем, и в России и по Красноярскому краю в частности, а также наблюдается рост числа госпитализаций по данному поводу [Ковалева Л.Г., 1990; Lukens J.N., 1993; Scheinberg D.A. et al, 1997].

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОЛ остается неизвестной. Однако существуют предрасполагающие факторы, которые значительно увеличивают риск развития этих заболеваний. На первом месте, можно выделить врожденные и приобретенные хромосомные аномалии [Козлов И. с соавт., 2005; Alvarez Y. et al, 2005; Yip S.F. et al, 2006]. Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении РНК-ретровирусов [Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., 2001]. Четко доказана взаимосвязь между ионизирующей радиацией при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапией по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения ОЛ [Перехрестенко Т.П. с соавт., 2002; Duhrsen U, 2005; Visser O. et al, 2005]. Доказано, что между курением и риском развития ОЛ существует дозовая зависимость, которая особенно наблюдается у лиц старше 60 лет [Greer J.P., Kinney M.C., 1993]. Длительное воздействие ряда химических средств также повышает риск возникновения ОЛ [Pui C.-H, 1989; Scheinberg D.A. et al, 1997].

Таким образом, хромосомные аномалии, вирусы, ионизирующая радиация, химио- и радиотерапии, курение, химические вещества и наследственный фактор могут способствовать появлению того или иного гемобластоза, увеличивая риск возникновения заболевания, однако до конца неизвестна точная первопричина заболевания.

В основе возникновения ОЛ лежит мутация клоногенной кроветворной клетки с последующими событиями, приводящими к нарушениям пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток с накоплением патологического продукта [Ichikawa H., 2005]. В настоящее время полностью не изучены патогенетические механизмы, вызывающие нарушение нормаль-

ной функции клетки и запускающие патологические процессы, в конечном итоге, приводящие к возникновению лейкозов.

Еще одним фактором, обуславливающим развитие онкологического заболевания, является снижение реактивности иммунной системы. С одной стороны доказано, что именно иммунодефицитное состояние определяет развитие злокачественной опухоли [Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Kotlan V. et al., 2005]. С другой стороны, накапливается все больше сведений, что и сама опухоль индуцирует развитие иммунной супрессии, которая может проявляться в широком диапазоне (от незначительной степени до полной анергии) [Олейник Е.К. с соавт., 2001; Chiou S.H. et al., 2005]. Механизмы, ответственные за нарушения функции иммунной системы, в настоящее время полностью не определены. В целом, установлено, что у больных онкологическими заболеваниями дисфункция иммунной системы проявляется в нарушении функции антигенпрезентирующих клеток, эффекторной функции Т-лимфоцитов, уменьшении пролиферативного индекса и экспрессии отдельных субъединиц рецептора интерлейкина-2, а также в нарушении баланса синтеза цитокинов [Bais A.G. et al., 2005; Perez-Perez G.I. et al., 2005].

Несмотря на ряд проведенных исследований, многое в патогенезе ОЛ остается неизученным. Недостаточно полно исследованы механизмы иммунной реактивности при ОЛ. Полностью отсутствуют исследования метаболического статуса клеток иммунной системы при данных заболеваниях. В то же время известно, что интенсивность метаболических процессов в значительной степени определяет функцию клеток иммунной системы. При этом наибольшей информативностью при исследовании метаболизма лимфоцитов обладают окислительно-восстановительные ферменты, так как они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998]. Не исследованными остаются особенности иммунного статуса, состояние метаболизма лимфоцитов в зависимости от вида лейкоза и стадии заболевания.

Таким образом, проведение комплексного исследования на современном методическом уровне, включающего изучение состояния иммунного статуса и активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов крови, в зависимости от вида лейкоза и стадии заболевания, позволит не только получить новые сведения о патогенезе ОЛ, но и разработать новые патогенетически обоснованные методы диагностики и прогноза заболевания.

В связи с этим, авторами изучены особенности клинических проявлений, иммунопатогенеза и механизмов нарушения метаболического статуса лимфоцитов у больных ОЛ и разработаны новые методы прогнозирования развития инфекционных и геморрагических осложнений после химиотерапии у больных ОЛ.

ГЛАВА 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ. РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. Эпидемиология и этиология острых лейкозов

Острые лейкозы представляют собой разнородную группу гемобластозов, которые характеризуются первичным нарушением функции костного мозга морфологически незрелыми бластными клетками с вытеснением ими нормальных элементов и инфильтрацией ими различных тканей и органов. Все ОЛ возникают из одной мутировавшей кроветворной клетки. Принадлежность бластных клеток к линии кроветворения, степень их дифференцировки обуславливают особенности течения лейкозов, его терапию, эффективность лечения и прогноз [Воробьев А.И., 1985; Scheinberg D.A. et al, 1997].

ОЛ составляют около 3% всех злокачественных опухолей человека [Волкова М.А., 2001], а среди гемобластозов ОЛ занимают одно из первых мест по частоте встречаемости. В год заболеваемость ОЛ составляет в среднем 5 случаев на 100000 населения. 75% случаев заболевания выявляется у взрослых больных. При этом соотношение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) к острым лимфоидным лейкозам составляет 6:1. После 40 лет жизни у 80% больных выявляется ОМЛ, поэтому ОМЛ называют болезнью пожилых людей. Чаще всего это заболевание выявляется в возрасте 60-65 лет [Ковалева Л.Г., 1990; Lukens J.N., 1993; Scheinberg D.A. et al, 1997].

Острый плазмобластный лейкоз представляет собой редкое заболевание и чаще всего диагностируется в качестве последнего этапа опухолевой прогрессии у больных множественной миеломой. Тем не менее, он встречается в 1-4% случаев. Чаще всего болеют люди в возрасте 40-50 лет [Воробьев А.И., 2002].

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ) диагностируют в любом

возрасте, однако частота их возникновения увеличивается в старших возрастных группах. Наиболее часто диагноз ОНЛЛ ставят больным в возрасте 60-65 лет. В среднем ОНЛЛ заболевают 2 человека на 100000 населения в год. Частота возникновения ОНЛЛ увеличивается при взаимодействии с такими веществами, как торатраст, этилена оксид, пестициды, красители, каучук и т.д. [Ковалева Л.Г., 1990; Воробьев А.И., 2002]

Среди ОНЛЛ взрослых миелобластная и миеломонобластная формы составляют 80-90%, а все ОНЛЛ у взрослых составляют около 85% всех ОЛ [Перилов А.А. с соавт., 1987; Воробьев А.И., 2002; Burnett A., 1998]. По данным Ellison (1983), средний возраст больных ОМЛ – 38 лет, а больных миеломонобластным лейкозом – 50 лет. По данным Воробьева А.И. (2002), острый монобластный лейкоз наблюдается у 6,3% взрослых. Острый эритробластный лейкоз встречается менее 5% случаев ОНЛЛ взрослых [Воробьев А.И., 2002]. К очень редким формам относится острый мегакариобластный лейкоз, который составляет 1-3% случаев [Берман М.А с соавт., 1974; Стренева Т.Н. с соавт, 1977; Воробьев А.И., 2002; Chan et al, 1971].

К вторичным ОЛ относятся индуцированные цитостатиками, радиационными и химическими воздействиями лейкозы, возникшие у больных, леченных по поводу других заболеваний. Это всегда ОНЛЛ. Чаще диагностируются у лиц старше 50 лет, но могут возникать и у молодых людей. В среднем вторичный ОНЛЛ возникает через 2-3 года после химиотерапевтического воздействия [Воробьев А.И., 2002; Burnett A.K. et al, 1997].

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОЛ остается неизвестной. Однако существуют предрасполагающие факторы, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. В первую очередь среди них можно выделить врожденные и приобретенные хромосомные аномалии. В частности, изменения, связанные с 21-й парой хромосом, могут приводить к развитию лейкоза. На это указывает часто определяемая при ОМЛ транслокация хромосом (8; 21). У людей с синдромом Дауна вероятность возникновения ОЛ в 20 раз выше, чем в здоровой популяции. Высока вероятность развития ОЛ при врожденном агранулоцитозе, синдромах Эллиса-ван-Кревелда, Блюма, целиакии, анемии Фанкони, синдромах Вискотта-Олдрича, Клайнфельтера, нейрофиброматозе Реклингхаузена и т.д. за счет повышенной хромосомной нестабильности [Волкова М.А., 2001; Lukens J.N., 1993; Scheinberg D.A., 1997].

Большинство авторов отмечают возникновение генетических и хромосомных нарушений при ОЛ. Так Yip S.F. et al. (2006) пишут о различном клиническом течении ОЛЛ при трисомии 4 пары хромосомы. Christiansen D.H. et al. (2005), Yanada M. et al. (2005) и Nanri T. et al. (2005) описывают мутации генов в рецепторе тирозинкиназы при ОНЛЛ. Alvarez Y. et al. (2005) отмечают генетические нарушения, связанные с (12; 21) хромосомами, и их влияние на выживаемость у пациентов с В-ОЛЛ. Chrzanowska

К.Н. et al. (2006) выявляли частую мутацию локуса 657 к 15 в NBS1 гене у польских детей, страдающих спорадическими лимфоидными озлокачествлениями. Козлов И. с соавт. (2005) утверждают, что в диагностике ОМЛ очень важна экспрессия CD79a t(8; 21). Значение цитогенетических нарушений при ОМЛ отмечали Harani M.S. et al. (2006). Мутации гена нуклеофосмина (NPM1) при ОМЛ отмечали Verhaak R.G. et al. (2005) и Schnittger S. et al. (2005). Bowen D.T. et al. (2005) выявляли RAS – мутации при ОНЛЛ. Sutcliffe M.J. et al. (2005), по данным независимых исследований Детской раковой группы и Педиатрической онкологической группы, выявляли, что наилучший прогноз у детей ОЛЛ при комбинированной трисомии 4; 10 и 17 хромосом.

Роль вирусов в развитии лейкозов доказана в отношении коров, приматов и других видов животных. При этом наибольшее значение имеют РНК-ретровирусы, в лейкемических клетках обнаруживается обратная транскриптаза, которая и свидетельствует об инфицировании ретровирусами [Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., 2001]. У людей доказано, что вирус HTLV-1 вызывает Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых. Данное заболевание встречается у жителей Карибского бассейна и Японии, при этом от момента инфицирования до проявления заболевания проходит несколько лет [Scheinberg D.A. et al, 1997]. Имеются данные, что из ДНК-вирусов только вирус Эпштейна-Бара участвует в онкогенезе лимфомы Беркитта, ряда В-клеточных ОЛЛ и лимфом, ассоциированных с вирусом приобретенного иммунодефицита [Волкова М.А., 2001].

Четко доказана взаимосвязь между ионизирующей радиацией при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапией по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения ОЛ. Visser O. et al. (2005) отмечали повышение количества ОЛ среди населения, проживающего в районе Амстердамского аэропорта «Schiphol». Увеличивались количества случаев гематологических заболеваний у ликвидаторов Чернобыльской аварии [Перехрестенко Т.П. с соавт., 2002]. Вторичные лейкозы, как результат противоопухолевой терапии, описаны U. Duhrsen (2005). Увеличиваются количества ОЛ после воздействия радиации [Klymenko S. et al, 2005; Khuder S.A., Mutgi A.B., 2005].

Доказано, что между курением и риском развития ОЛ существует дозовая зависимость, которая особенно наблюдается у лиц старше 60 лет. Ряд исследователей считают, что в 20% случаев ОНЛЛ развивается вследствие курения [Greer J.P., Kinney M.C., 1993; Scheinberg D.A. et al, 1997].

Длительное воздействие бензола повышает риск возникновения ОЛ. При использовании облучения в сочетании с программами, включавшими применение мустаргена, риск заболеть ОЛ составляет 10%. Мутагенный эффект доказан у прокарбазина, хлорбутина, циклофосфана, ломустина, тенипозиды, этопозиды. Так, при еженедельном использовании этопозиды или тенипозиды в программах поддерживающего лечения детских ОЛЛ

риск развития вторичного ОНЛЛ возрастает до 13% [Pui С.-Н, 1989]. Риск развития вторичного ОНЛЛ наиболее высок в период от 2 до 9 лет после завершения предшествующей химиотерапии. 85% случаев вторичных лейкозов возникают в срок до 10 лет после окончания лечения [Scheinberg D.A. et al, 1997].

Для ОНЛЛ более четко, чем для ОЛЛ доказана связь с радиацией, химическими факторами (бензол), алкилирующими препаратами (мустарген), эпидофилотоксинами (этопозид) [Воробьев А.И., 2002].

Таким образом, до конца точно неизвестны этиологические факторы, вызывающие появление и развитие острых лейкозов. Хромосомные аномалии, вирусы, ионизирующая радиация, химио- и радиотерапии, курение, химические вещества и наследственный фактор могут способствовать появлению того или иного гемобластоза.

1.2. Особенности патогенеза и клиники острых лейкозов

Многочисленные этиологические факторы, воздействуя на человека, способствуют возникновению мутации в генетическом материале клоногенной кроветворной клетки. В результате этого на молекулярном уровне происходят события, приводящие к нарушению контроля над клеточным циклом, изменению процесса транскрипции и продукции ряда ключевых белков, и появлению ОЛ. В результате неконтролируемой пролиферации в отсутствие дифференцировки накапливаются патологические клетки [Ichikawa Н., 2005].

Каждая из форм ОЛ имеет общие черты, свойственные всем ОЛ, так и отдельные особенности, характерные для различных видов, которые влияют на течение болезни, выбор терапии и на её эффективность [Волкова М.А., 2001]. Характерным признаком ОЛ является бластная метаплазия костного мозга, при которой число бластных клеток превышает 20%, а нормальные ростки гемопоэза сужены [Воробьев А.И., 2003].

Клинические проявления при ОЛ связаны с замещением нормальной гемопоэтической ткани опухолевыми клетками – анемия, тромбоцитопения, гранулоцитопения, а также инфильтрацией ими различных органов и продукцией различных цитокинов. Начало ОЛ может быть острым со значительным повышением температуры тела, резкой слабостью, интоксикацией, кровоточивостью, тяжелыми инфекциями. Иногда ОЛ какое-то время протекает бессимптомно, и тогда диагноз ОЛ устанавливается случайно при профилактическом осмотре, или при госпитализации больного в стационар по другому поводу. У пожилых больных на фоне анемизации появляется или усугубляется стенокардия, возникают нарушения ритма сердца, в связи, с чем их госпитализируют в кардиологическое отделение [Савченко В.Г., с соавт., 1998].

При объективном обследовании может не наблюдаться никаких

симптомов. Однако довольно часто выявляются увеличение периферических лимфатических узлов, печени, селезенки, гиперплазия десен, инфильтрация кожи, геморрагический синдром различной степени тяжести, боли в костях, артралгии, неврологические симптомы [Ковалева Л.Г., 1990; Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002].

В крови: трехростковая цитопения или анемия, или только лейкопения, или лейкоцитоз. Бластные клетки могут отсутствовать в периферической крови, или наоборот составлять 90-95% лейкоцитов. Количество лейкоцитов варьирует от $1,0$ до $300,0 \times 10^9$ /л. В 15% случаев в дебюте заболевания выявляется более $100,0 \times 10^9$ /л лейкоцитов в периферической крови [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002].

Особое внимание в клинической картине ОЛ заслуживают внекостномозговые проявления. Возникновение нейролейкемии обусловлено метастазированием лейкозных клеток в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. Иногда дополнительно выявляется лейкозная инфильтрация периферических нервов с разнообразными двигательными и чувствительными нарушениями, или обнаруживается очаговое поражение головного мозга. Лейкемическое поражение мозга может протекать бессимптомно, или с развитием острой неврологической патологии. Нейролейкемия проявляется менингеальным и гипертензивным синдромами: рвота, постоянная головная боль, вялость, отек дисков зрительных нервов, нистагм, косоглазие, ригидность затылочных мышц, синдром Кернига, и другие признаки поражения черепных нервов. Если нейролейкемия протекает бессимптомно, это не означает отсутствие лейкозного поражения оболочек головного мозга. По данным авторов, у 50% больных без клинических проявлений нейролейкемии и с нормальной цереброспинальной жидкостью при морфологическом исследовании выявляется лейкозная инфильтрация оболочек головного мозга [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001; Lukens J.N., 1993].

Наиболее часто нейролейкемия выявляется при ОЛЛ. Если не осуществлять её профилактику, то нейролейкемия может возникнуть у 30-50% больных. Нейролейкемия выявляется без профилактики также у 30% больных острым миеломоно - и монобластным лейкозами с нарушением хромосомы 16-inv, а также на фоне лечения третиноином [Giralt S. et al, 1994; Weiss M.A., Warrell R.P., 1994].

К экстрамедуллярным поражением при ОЛ также относятся поражения кожи, сетчатки, десен, яичек, яичников. Описаны поражения лимфатических узлов, легких, кишечника, сердечной мышцы, поражения мягких тканей. Такая ситуация чаще встречается у детей с ОМЛ, при этом не выявляется инфильтрация костного мозга бластными клетками [Ball E.D. et al, 1991; Burnett A.K. et al, 1997]. Экстрамедуллярные поражения ОЛ выявляются при запущенных формах в момент диагностики, но чаще они возникают на фоне лечения, как отражение опухолевой прогрессии и развития

резистентности [Ball E.D. et al, 1991; Burnett A.K. et al, 1997).

В течении ОЛ различают периоды: острый (атака, дебют заболевания), ремиссии и рецидива. Атака ОЛ характеризуется выраженным угнетением нормального кроветворения, связанным с лейкемической инфильтрацией костного мозга, с возникновением геморрагических и инфекционных осложнений [Ковалева Л.Г., 1990; Воробьев А.И., 2002; Raelson J.V. et al, 1996].

Полной ремиссией принято называть такое состояние кроветворения, когда в нормо- или умеренно-клеточном мозге обнаруживается не более 5% бластных клеток при нормальном соотношении других ростков. В периферической крови гранулоцитов не менее $1 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов $100 \times 10^9/\text{л}$, экстрамедуллярные очаги лейкозного поражения отсутствуют [Воробьев А.И., 2002]. Неполная «частичная» ремиссия наблюдается тогда, когда достигнуто значительное уменьшение (более 50%) опухолевой массы и нормализация показателей периферической крови с незначительными отклонениями от необходимых параметров, при этом не обнаруживаются бластные клетки и число тромбоцитов более $100,0 \times 10^9/\text{л}$ [Воробьев А.И., 2002].

Минимальной остаточной болезнью принято называть остаточную популяцию лейкемических клеток, которая может быть выявлена лишь с помощью новых высокочувствительных методов при условии, что при световой микроскопии в костном мозге у пациента определяется не более 5% бластных клеток при нормальных показателях периферической крови, и отсутствуют экстрамедуллярные очаги. В период клинически и морфологически доказанной ремиссии обнаружение минимальной остаточной популяции лейкемических клеток дает основание считать эту ремиссию клоновой, т.е. лейкемический клон, хоть и в малом объеме, но остается [Sullivan A., 1993]. И, следовательно, в будущем, у людей с выявленной минимальной остаточной болезнью большая вероятность развития рецидива [Волкова М.А., 2001].

Рецидивом ОЛ считается появление более 5% бластных клеток в пунктате костного мозга независимо от изменений в периферической крови. Рецидивом является также внекостномозговое поражение. Рецидив ОЛ принципиально отличается от дебюта заболевания, и рассматривается как появление нового, устойчивого к проводимой терапии клона лейкемических клеток. Таким образом, в результате опухолевой прогрессии развивается вторичная резистентность. Внекостномозговые рецидивы выявляются приблизительно в 10% случаев ОЛЛ, гораздо реже при ОНЛЛ, и чаще всего в скором времени бластные клетки обнаруживаются и в костном мозге [Ковалева Л.Г., 1990, Воробьев А.И., 2002; Appelbaum F. et al, 1998].

Существуют клинические особенности отдельных вариантов ОЛ. Наиболее частые симптомы ОЛЛ слабость, сонливость, повышение температуры тела, не связанное с инфекцией, оссалгии и артралгии. Инфекцион-

ные осложнения встречаются нечасто. Иногда единственной жалобой, особенно у детей, являются боли в костях и позвоночнике. Похудание редко бывает значительным и наблюдается лишь при длительном анамнезе. У 1% больных выявляется головная боль, тошнота, рвота, чаще всего при вовлечении центральной нервной системы [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001; Bishop J.F., 1997].

При физикальном обследовании могут обнаруживаться бледность кожных покровов, петехиальные высыпания, синяки, кровоточивость десен, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия, увеличение размеров почек, болезненность костей при поколачивании. У больных с пре-В-иммуновариантом ОЛЛ может выявляться поражение кожи [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001].

У 60% больных ОЛЛ выявляется гиперлейкоцитоз выше $10,0 \times 10^9/\text{л}$, из них в 10% случаев выше $100,0 \times 10^9/\text{л}$. У 60% больных в момент диагностики выявляется тромбоцитопения менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$. В большинстве случаев выявляются значительная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002; Burnett A.K. et al, 1997].

Клинические проявления ОНЛЛ очень неспецифичны. Слабость и недомогание могут предшествовать диагнозу за много месяцев до его установления. Бледность, головокружения могут служить проявлением анемического синдрома. У 15-20% больных выявляются повышение температуры тела и потливость. Нередко начало ОНЛЛ связано с ангиной, с пневмонией. Могут наблюдаться различные проявления геморрагического синдрома. У 50% больных обнаруживаются петехиальные высыпания, экхимозы. Иногда единственным проявлением болезни является кровотечение. 50% больных жалуются на незначительное похудание. У 20% больных выявляются оссалгии. У 50% больных диагностируются увеличения размеров печени, селезенки, лимфатических узлов. У 10% больных выявляются лейкемиды. У больных с миеломоно - и монобластным вариантом ОНЛЛ обнаруживается инфильтрация десен. Исходное поражение ЦНС при ОНЛЛ встречается редко [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002; Hoeltzer D. et al, 1995].

В 85-90% случаев в мазках периферической крови обнаруживаются бластные клетки, от 2-3 до 90-95%. Также диагностируются нейтропения, анемия, тромбоцитопения различной степени выраженности. У более 50% больных в мазках периферической крови отмечается гиперлейкоцитоз, однако, только у 20% больных количество лейкоцитов превышает $100,0 \times 10^9/\text{л}$ [Волкова М.А., 2001]. Гиперлейкоцитоз у больных ОНЛЛ имеет клинические проявления - лейкостаз в сосудах головного мозга приводит к появлению неврологических симптомов, в сосудах легких – к дыхательной недостаточности и т.д. [Воробьев А.И., 2002].

У 50% больных ОНЛЛ встречается гиперурикемия. У больных с мо-

нобластным и миеломонобластным ОЛ может выявляться выраженная гипокалиемия, за счет высокого содержания лизоцима в сыворотке крови, усугубляющего повреждение почечных канальцев [Чеботарев Д.Ф., Маньковский Н.Б., 1982; Воробьев А.И., 2002].

При остром промиелоцитарном лейкозе ярким клиническим признаком является синдром ДВС [Волкова М.А., 2001].

Острый плазмобластный лейкоз протекает с подавлением нормального гемопоэза, нередко выявляют внекостномозговые очаги лейкоемического роста: увеличенные лимфатические узлы, гепатомегалия, спленомегалия. Необязательным симптомом является наличие литических очагов в костях [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002; Raelson J.V. et al, 1996].

Острый миелобластный лейкоз составляет 45% от всех ОНЛЛ и объединяет три подтипа заболевания: недифференцированный, без признака созревания клеток и с признаками созревания. Особенности в клинической картине нет [Воробьев А.И., 2002].

Острый промиелоцитарный лейкоз встречается в 10% случаев ОНЛЛ у лиц молодого возраста и характеризуется типичной морфологией опухолевых клеток, тяжелым геморрагическим синдромом, гематомным типом кровоточивости, избыточно активированным фибринолизом, ДВС-синдромом, лейкопенией. Острый промиелоцитарный лейкоз имеет настолько характерные клинико-лабораторные признаки, что диагноз можно установить, основываясь лишь на клинических проявлениях [Савченко В.Г. с соавт., 1997; Волкова М.А., 2001].

Острый миеломонобластный лейкоз диагностируется у 25-30% больных ОНЛЛ. У них часто в клинике отмечают увеличение печени, селезенки, лимфаденопатия, гиперплазия десен, инфильтрация кожи, наиболее частое поражение ЦНС, клинические проявления ДВС-синдрома [Волкова М.А., 2001; Lazzarino M. et al, 1996].

Острый монобластный лейкоз наблюдается в 10% случаев, в 4% случаев незрелый монобластный лейкоз, в 6% случаев более зрелый по морфологии бластных клеток лейкоз. Возраст пациентов существенно варьирует. Незрелый монобластный лейкоз чаще диагностируется в молодом возрасте. У 30% больных отмечают гиперлейкоцитозные формы заболевания. Данному варианту ОНЛЛ свойственны внекостномозговые осложнения: инфильтрация десен и кожи, нейрорлейкемия, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, ДВС-синдром. Нейрорлейкемия наблюдается у 3-22% больных. У трети больных обнаруживается в сыворотке крови высокая концентрация лизоцима, который и способствует развитию почечной недостаточности [Воробьев А.И., 2002; Ferrara F. et al, 1997].

Острый эритробластный лейкоз встречается в 5% случаев ОНЛЛ у взрослых и у 0,6% детей [Воробьев А.И., 2002]. Нередко манифестации предшествует длительный предлейкемический период – сниженный уровень гемоглобина, без дефицита железа и витамина В₁₂, нормобластоз,

умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Среди вторичных лейкозов данный вариант составляет от 10 до 20% [Воробьев А.И., 2002]. В большинстве случаев этот лейкоз встречается у людей старше 60 лет. В 10% случаев дополнительно диагностируется здесь синдром Ди Гульельмо. При этом варианте наблюдаются артралгии, серозиты, гемолитическая анемия, гипергаммаглобулинемия, положительная проба Кумбса, положительный ревматоидный и антинуклеарный факторы [Воробьев А.И., 2002; Preisler H. et al, 1987; Mauer A.M., 1993].

Острый мегакариобластный лейкоз диагностируется в 1-3% случаев ОНЛЛ. Для этой формы характерно миелофиброз, остеосклероз, литические очаги в костях. В периферической крови панцитопения, с сохраненным тромбоцитарным ростком [Воробьев А.И., 2002].

Вторичные лейкозы резистентны к терапии, в большинстве случаев протекают с глубокой цитопенией и без органных изменений. В среднем вторичный ОНЛЛ возникает через 2-3 года после химиотерапевтического воздействия [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001].

У пожилых людей ОНЛЛ имеет свои особенности, так у них в три раза чаще определяется предшествующая миелодисплазия, существенно выше число обнаружения неблагоприятных хромосомных aberrаций. Выраженные возрастные изменения сердечнососудистой системы, снижение функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта также усугубляют течение заболевания [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001].

Развитие ОЛ в период беременности редкое явление, имеющее тяжелые последствия, как для матери, так и для плода [Савченко В.Г. с соавт., 1998; Волкова М.А., 2001].

Таким образом, каждая цитоморфологическая форма ОЛ имеет свои клинические особенности, выявление которых способствует ранней и правильной диагностике заболевания и назначению адекватной химиотерапии.

К прогностическим факторам при ОЛ относятся возраст, пол, исходный соматический статус пациента, клинические, морфологические, цитогенетические, иммунологические характеристики лейкоэмических клеток и т.д. [Bergmann O.J. et al, 2005; Jimenes-Velasco A. et al, 2005; Kaito K. et al, 2005].

Первым и принципиальным фактором прогноза или риска для всех больных с любой формой ОЛ является адекватная химиотерапия [Волкова М.А., 2001]. Вторым универсальным фактором риска – возраст пациента. У взрослых больных ОЛЛ и ОНЛЛ имеется следующая закономерность: чем меньше возраст, тем лучше прогноз [Волкова М.И., 2001; Воробьев А.И., 2002]. Большое значение имеют показатели числа лейкоцитов в дебюте заболевания, уровень ЛДГ в сыворотке крови, цитоморфологический вариант ОНЛЛ и ОЛЛ, иммунофенотипические, цитогенетические характеристики каждого варианта ОЛ, которые позволяют определить вероятность достижения ремиссии, её продолжительность, возможность развития реци-

дива, чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [Волкова М.И., 2001; Воробьев А.И., 2002].

Таким образом, для правильной оценки исхода заболевания у конкретного больного очень важно оценивать все прогностические факторы риска, чтобы в целом спрогнозировать развитие заболевания в каждом конкретном случае и изначально правильно определять тактику ведения этих больных.

1.3. Роль иммунной системы в патогенезе острых лейкозов

В настоящее время не вызывает сомнений существование иммунных реакций при росте опухоли в организме. Однако иммунопатогенез опухолевого роста до сих пор полностью не изучен. Считается, что в основе преодоления опухолевыми клетками иммунологического надзора лежат явления, связанные, во-первых, с недостаточностью функциональной активности иммунной системы (иммунодефицитные состояния), а, во-вторых, с наличием у злокачественно перерожденных клеток свойств, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности [Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р.М. с соавт., 2000; Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Mami-Chouaib F. et al., 2002; Korst R.J., Crystal R.G., 2003].

Действительно, у онкологических больных выявляются дисфункции клеточного звена иммунной системы, которые характеризуются нарушением антигенпрезентирующей функции дендритных клеток и эффекторной функции Т-лимфоцитов, а также уменьшением пролиферативного индекса и экспрессии рецептора интерлейкина - 2 [Mami-Chouaib F. et al., 2002; Mullins D.W. et al., 2003]. Кроме того, в литературе имеются достаточно многочисленные данные о нарушении баланса у онкологических больных проопухолевых, противоопухолевых и регуляторных цитокинов [Dorothee G. et al., 2003; Lo C.H. et al., 2003; Bais A.G. et al., 2005; Perez-Perez G.I. et al., 2005].

Наиболее существенными причинами, с которыми связана невозможность адекватного иммунного ответа на опухоль, считается наличие иммунологической толерантности, отсутствие протективных опухолевых антигенов и нарушение функций клеток иммунной системы в опухолевом очаге [Бережная Н.М., 1999; Ярилин А.А., 1999; Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Van den Broeke L.T. et al., 2003; Kuroda H. et al., 2005]. При этом выраженность и механизмы развития иммунологической недостаточности различается на этапах существования единичных малигнизированных клеток, пролиферирующего опухолевого клона и материнской опухоли. Для начальных стадий опухолевого роста наибольшее значение имеет нарушение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, а также костимулирующих молекул на дендритных клетках и антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов-хелперов. Для поздних ста-

дий опухолевой прогрессии характерно снижение значений количественных и качественных показателей клеточного иммунитета, определяющих реактивность Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов и ЛАК-клеток [Козлов В.К. с соавт., 2002; Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Merritt R.E. et al., 2003; Fujii S., 2005; Funk J. et al., 2005].

Кроме того, имеются данные, что недостаточная активность противоопухолевого иммунитета связана с нарушением регуляторных механизмов в иммунной системе (нарушение соотношения популяционного состава лимфоцитов в крови) и данный иммунологический дисбаланс проявляется как в виде дополнительных взаимодействий между различными субпопуляциями лимфоцитов, так и в ослаблении взаимодействий между ними [Олейник Е.К. с соавт., 2001]. При этом установлена четкая закономерность усиления экспрессии дифференцировочных антигенов CD4, CD8, CD16 и CD22 у онкологических больных, активационные маркеры (CD25, HLA-DR, CD71) обнаруживаются на значительно большем числе лимфоцитов крови опухолевых больных, по сравнению с контролем. Также, предполагается, что при опухолевом росте активируются супрессорные клетки [Ярилин А.А., 1999]. Природа их неизвестна. Предполагается, что в качестве супрессорных клеток могут выступать макрофаги и Т-лимфоциты. В качестве гипотезы предполагается супрессорная роль Th2-клеток, которые выступают в качестве антагонистов Th1-клеток, определяющих цитотоксический противоопухолевый ответ. Кроме того, частично роль Th2-клеток берут на себя опухолевые клетки, вырабатывая цитокины, являющиеся продуктами Th2-клеток: интерлейкины 10 и 6 [Hidalgo G.E. et al., 2002; Contasta I. et al., 2003].

Неоднозначна роль гуморального иммунитета при опухолевом росте. Установлено, что образующиеся в процессе роста опухоли противоопухолевые антитела блокируют опухолеассоциированные антигены и препятствуют разрушению опухоли специфическими Т-лимфоцитами и способствуют её ускользанию из-под иммунологического надзора [Ярилин А.А., 1999; Барышников А.Ю., 2003; Антонов В.Г., Козлов В.К., 2004; Ozaki Y. et al., 2002; Jhanwar Y.S., Divgi C., 2005]. Сформулирована концепция “блокирующих антител”. Согласно данной концепции, гуморальное и клеточное звенья иммунной системы при опухолевом росте находятся в своеобразных антагонистических взаимоотношениях. Опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты распознают антигенные детерминанты опухолевых клеток и уничтожают их. Опухолеспецифические антитела, соединяясь с этими же детерминантами, не способны оказывать цитотоксическое действие на опухолевые клетки, но экранируют их от цитопатогенного действия CD8⁺-лимфоцитов. Выделяют и другой механизм защитного действия специфических антител. Связывание антител с мембранным антигеном приводит к погружению образующегося комплекса внутрь опухолевой клетки [Ярилин А.А., 1999]. При этом ресинтез мембранного ан-

тигена не происходит, пока в среде, окружающей клетку, присутствуют антитела. В данных случаях, интенсивность опухолевого роста зависит от соотношения активности гуморального и клеточного иммунитета. Все описанные нарушения наблюдаются у больных с гемобластозами.

Большинство исследователей указывают, что важную роль в выживаемости при гемобластозах играют клетки - натуральные киллеры (NK-клетки). От фенотипа NK-клеточных рецепторов и их динамического баланса зависит реакция организма в ранней защите от рака и инфекций [Verheyden S., Bernier M., Demanet C., 2004; Walzer T. et al., 2005; Wodnar-Filipowicz A., Kalberer C.P., 2006]. Кроме этого, у больных ОЛ в прогрессировании заболевания играют Т-лимфоциты, нарушения соотношения между различными фракциями (Butt N.M. et al., 2005; Danilov A.V. et al., 2006; Loskog A. et al., 2006; Luczynski W. et al., 2006; Meeh P.F. et al., 2006; Montagna D. et al., 2006; Ravandi F., O'Brien S., 2006). На сегодняшний день нет единого мнения у исследователей по этому вопросу.

Так, в периферической крови у пациентов ОМЛ отмечаются увеличение популяции $CD4^+CD25^+$ -клеток с их высоким апоптотическим и пролиферативным статусом [Wang X. et al, 2005]. У детей ОЛЛ после химиотерапии выявлялось выраженное снижение общей популяции и субпопуляций лимфоцитов, обусловленное действием цитостатиков, однако спустя 12-13 месяцев после лечения – среднее значение популяций лимфоцитов возвращалось к норме, за исключением NK- и TS-лимфоцитов [Mazur B. et al, 2003; Van Tilburg C.M. et al., 2006].

Таким образом, определены некоторые механизмы развития иммунологической недостаточности по отношению к опухолевым антигенам. Однако со стороны опухоли также выделяют группу защитных приспособлений, которые вызывают затруднение в развитии противоопухолевого иммунитета.

Обнаружено, что клетки опухоли не экспрессируют молекулы CD80 и CD86, распознаваемые корецептором CD28 [Ярилин А.А., 1999; Van den Broeke L.T. et al., 2003]. Без сигнала с корецептора вместо активации развивается анергия Т-лимфоцитов. Кроме того, установлено, что в крови опухоленосителей выявляются циркулирующие опухолевые антигены, которые образуются путем смывания с мембраны раковых клеток и синтеза секреторного варианта антигена. Данные антигены способны блокировать рецепторы специфических Т-лимфоцитов. Лимфоциты с заблокированными рецепторами не могут оказывать цитопатогенного эффекта на опухолевые клетки.

Гены опухолевых антигенов мутируют, и в условиях появления специфических факторов (цитотоксические Т-лимфоциты, специфические антитела) отбираются варианты, несущие мутантные антигены, с которыми эти факторы не реагируют [Ярилин А.А., 1999]. Доказано, что опухолевые клетки выделяют цитокины, которые могут подавлять иммунный ответ и

снижать активность сформировавшихся противоопухолевых иммунных механизмов. Такими гуморальными продуктами являются трансформирующие факторы роста α и β , интерлейкин-10, простагландин E_2 .

Показано, что опухолевые ганглиозиды GM_2 и GD_3 ингибируют пролиферацию клеток интерлейкин-2-зависимой линии CTLL-2 и интерлейкин-4-отвечающей линии CT.4R [Холоденко И.В. с соавт., 2004]. Кинетический анализ выявил, что ганглиозид GD_3 является конкурентным ингибитором как ИЛ-2-, так и ИЛ-4-зависимой пролиферации, в то время как ганглиозид GM_2 проявляет и конкурентный, и неконкурентный типы ингибирования одновременно.

Описан еще один механизм защиты опухоли от противоопухолевого иммунитета – индукция апоптоза в активированных Т-лимфоцитах с помощью CD95 рецепторно-лигандной системы [Барышников А.Ю., 2003; Wiener Z. et al., 2004; Christgen M. et al., 2005; Onodera H. et al., 2005]. Установлено, что на мембране опухолевых клеток экспрессирован Fas/APO-1/CD95 лиганд. В свою очередь, активированные Т-лимфоциты экспрессируют на своей мембране CD95 рецептор. После адгезии иммунного лимфоцита к опухолевой клетке вступает во взаимодействие CD95 рецепторно-лигандная система, Т-клетка получает сигнал апоптоза и погибает, не успев выполнить свою киллерную функцию. В норме такой тип защиты от клеток иммунной системы существует в иммунологически привилегированных органах.

Таким образом, между иммунной системой и опухолью развивается сложный тип взаимодействия, включающий не только отторжение опухоли, но и механизмы защиты и даже стимуляции роста опухоли.

1.4. Функциональная активность клеток иммунной системы в зависимости от внутриклеточного метаболизма

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. Уже через несколько секунд, после контакта лимфоцита с антигеном или митогеном в клеточной мембране наступает ряд изменений. Активируется Na^+, K^+ -АТФаза, накачивающая ионы K^+ в клетку, а ионы Na^+ из клетки против градиентов их концентраций [Buttgereit F. et al., 2000; Lang F. et al., 2000; Hashimoto S. et al., 2001]. Повышается активность мембранных метилтрансфераз. Возрастает поток Ca^{2+} внутрь клетки, который является необходимым условием для процессов, приводящих к активации гуанилатциклазы и ингибированию аденилатциклазы [Куклина Е.М., Ширшев С.В., 2000; Iniguez M.A. et al., 2000; Wulff H. et al., 2000; Aifantis I. et al., 2001; Lohn M. et al., 2001].

С первых минут реакции бласттрансформации в клетках иммунной системы увеличивается потребление аденозинтрифосфата (АТФ). Так, 20-

минутная инкубация лимфоцитов с Кон А приводит к снижению внутриклеточной концентрации АТФ на 20%. К 60 минуте снижение концентрации АТФ в митоген-стимулированных лимфоцитах зафиксировано на уровне 35%, после чего в течение 24-72 часов отмечается медленное нарастание содержания макроэрга [Буланова Е.Г. с соавт., 1994; Kumaraguru U. et al., 2000; Eaton J.D. et al., 2001; Sadeghi R. et al., 2001]. При этом доказано, что от концентрации АТФ в лимфоцитах зависят, в частности, процессы кэппинга. Установлено, что этот процесс прекращается, когда концентрация внутриклеточного АТФ падает более чем на 80 % (при снижении АТФ на 50 %, кэппинг подавляется приблизительно на 80 %). Этот эффект не зависит от того, чем вызвано снижение АТФ: добавлением ингибиторов дыхания (валиномицина) или другими факторами. Снижение концентрации АТФ в течение первого часа после воздействия митогена объясняется стимуляцией АТФаз ионных насосов, активацией ферментов путем фосфорилирования, синтезом ростовых факторов и рецепторов к ним. Кроме того, выдвинута гипотеза, что при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточную щель, образующуюся в зоне контакта взаимодействующих клеток [Di Virgilio F. et al., 1990]. Эта гипотеза позволяет объяснить причину, по которой ингибиторы митохондриальной энергетики частично подавляют реакцию активации лимфоцитов. Через 1-2 часа активизируется митохондриальное дыхание лимфоцитов, что позволяет клеткам перейти на более высокий энергетический уровень и синтез АТФ начинает преобладать над его потреблением. Этот этап совпадает по времени с переходом активированных митогеном клеток в G-, а затем в S-фазу клеточного цикла (Qiu Y. et al., 2000; Sottong P.R. et al., 2000).

Активация энергетического обмена во время реакции бласттрансформации лимфоцитов проявляется не только в ускорении обмена АТФ, но и в увеличении синтеза пиридиннуклеотидов. Обнаружено, что после обработки выделенных Т-лимфоцитов здоровых людей форболовым эфиром 12-О-тетрадеканойлом или форбол-13-ацетатом активируются пиррофосфорилаза, аденилилтрансфераза и НАД-киназа. В результате этого наблюдается значительное увеличение внутриклеточного уровня НАД (в 6-11 раз) и НАДФ (в 10-21 раз) [Berger S. J. et al., 1987; Matheny H.E. et al., 2000; Bortell R. et al., 2001]. Анализ кинетических данных позволяет заключить, что распределение потока пирувата между пируватдегидрогеназным комплексом (ПДГК) и пируваткарбоксилазой в митохондриях, координация цикла трикарбоновых кислот и изменение потока электронов в дыхательной цепи осуществляется главным образом через изменение окислительно-восстановительного состояния НАД/НАДН. На этом же принципе регуляции основывается динамическое равновесие между окислением глюкозы в НАД-зависимом гликолизе и НАДФ-зависимом пентозофосфатном пути [Великий Н.Н. с соавт., 1992; Fitzpatrick L. et al., 1993]. Кроме того, НАД

является субстратом в реакциях АДФ-рибозилирования, ведущих к образованию АДФ-рибозы и ее гомополимера поли-АДФ-рибозы. Последний, присоединяясь к акцепторным ядерным белкам (например, к гистонам), в значительной степени определяет интактность структуры ДНК и хроматина. НАД в качестве обязательного компонента ДНК-лигазной реакции участвует и в процессах репарации ДНК [Сьякте Н.И., Сьякте Т.Г., 1994; Maehama T. et al., 1995; Herrero-Yraola A. et al., 2001]. Таким образом, активация синтеза пиридиновых нуклеотидов в активированных клетках иммунной системы необходима не только для поддержания оксидоредуктазных реакций, но и для синтеза ДНК и репарационных реакций, что делает этот процесс необходимым условием для осуществления реакции бласттрансформации.

Высокую значимость в поддержании функциональной активности клеток иммунной системы имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов [Sorensen M. et al., 2003; Waters D.J. et al., 2003]. Лимфоциты, истощенные по глутатиону, не развивали в полной мере реакцию бласттрансформации на митогенные лектины. Экзогенный глутатион частично поддерживал уровень внутриклеточного глутатиона и полностью восстанавливал пролиферацию. Предполагается, что эндогенный глутатион играет ключевую роль в метаболических реакциях связанных с синтезом ДНК, а также опосредует эффекты экзогенных тиолов. Метаболическую роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена также связывают с антиоксидантными процессами. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу (ГР) обеспечивает полноценные эффекторные функции естественных киллеров, направленные на элиминацию инфицированных вирусом гепатоцитов. У больных хроническим обструктивным бронхитом обнаружено снижение активности глутатионпероксидазы и ГР в альвеолярных макрофагах [Жмуров В.А. с соавт., 1992]. В качестве одной из гипотез причин развития бронхиальной астмы выдвигается предположение о недостаточной активности глутатион-S-трансферазы [Вавилин В.А. с соавт., 2000]. Предполагается, что низкая активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков приводит к изменению иммунного гомеостаза через образование реактивных метаболитов ксенобиотиков с последующим их ковалентным связыванием с макромолекулами клеток и образованием “конъюгированных антигенов”.

Наряду с изменением в антиген - или митоген-стимулированных лимфоцитах интенсивности ионного транспорта, синтеза макроэргов и нуклеотидов, а также уровня дыхания не остается постоянной и активность ферментов. Так, при стимуляции лимфоцитов человека ФГА активность кислой фосфатазы увеличивается уже через час после воздействия. Через три дня уровень фермента нормализуется. При определении активности

РНК-азы и ДНК-азы в селезенке, тимусе и лимфатических узлах иммунизированных экспериментальных животных найдено, что уровень ферментов в селезенке уменьшается через 12 часов после иммунизации и через 4-6 дней возвращается к норме. В тимусе и лимфатических узлах уровень ферментов быстро возрастает, а по истечению 5-6 дней возвращается к исходному уровню. Изменение ферментативной активности предшествовало образованию антителообразующих клеток [Робинсон М.В. с соавт., 1986]. Установлены изменения структурно-метаболического состояния лимфоцитов и моноцитов у больных инфекционным мононуклеозом, сохраняющиеся, как в фазу клинического выздоровления, так и в отдаленном периоде после болезни [Уразова О.И. с соавт., 2001].

Особенно высокой информативностью для исследования метаболизма активированных лимфоцитов обладают окислительно-восстановительные ферменты. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути [Саприн А.Н. с соавт., 1996; Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Грязева Н.И. с соавт., 2000; Комиссарова И.А. с соавт., 2001]. Через 1 сутки после черепно-мозговой травмы активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови была достоверно повышена [Иванов с соавт., 2001]. Авторы предполагают, что данный феномен может быть связан с развитием компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на травму. В частности, известно, что активация симпатoadrenalовой системы повышает окисление янтарной кислоты.

Инкубация лимфоцитов крови человека в течение 48-72 часов с митогенами приводит к параллельному увеличению активности всех ферментов гликолиза и цикла Кребса [De Azevedo R.V. et al., 1997; Moriwaki Y. et al., 1999]. Так как вместе с уровнем активности гликолитических ферментов увеличивается синтез белка и РНК, авторы предполагают, что возросший уровень метаболических ферментов целиком определяется синтезом *de novo*. Обнаружено, что около 20 % СДГ находится в ядре тимоцитов и спленоцитов, из них 10 % связано с ядерной мембраной [De Halac I.N. et al., 2000; Gryazeva N.I. et al., 2001]. Предполагается, что СДГ в клеточных ядрах может участвовать в выработке свободной энергии необходимой для дифференцировки и пролиферации.

Значимость изменений уровней активности оксидоредуктаз для реализации эффекторных функций лимфоцитов подтверждается исследованиями метаболизма клеток иммунной системы при иммунопатологических состояниях. Так, установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г6ФДГ) скорость реакции бласттрансформации лимфоцитов значительно замедляется [Рагимов А.А., Байрамалибейли И.Э., 1985]. Обнаружена прямая зависимость между геногеографией наследственного дефицита Г6ФДГ и распространенностью тубер-

кулеза легких [Инсанов А.Б. с соавт., 1993]. Обследование пациентов инфицированных вирусом иммунодефицита человека показало снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДФ-оксидазы и малатдегидрогеназы (МДГ) в лимфоцитах крови, а также увеличение уровня СДГ и ГбФДГ [Пастушенков В.Л. с соавт., 1990; Митин Ю.А. с соавт., 1992]. Предполагается, что вторичное иммунодефицитное состояние, развивающееся у больных вирусным гепатитом В, характеризуется не только и не столько снижением количества клеток иммунной системы и нарушением соотношения их субпопуляций, но главным образом функциональной несостоятельностью лимфоцитов. При этом было обнаружено изменение метаболических показателей лимфоцитов: снижение активности СДГ, кислой и щелочной фосфатазы, цитохромоксидазы. У всех больных снижено содержание АТФ в нейтрофилах, а у 24 % - в лимфоцитах [Змызгова А.В., 1992].

При проведении сравнительного анализа метаболических показателей лимфоцитов периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами А и В обнаружено, что снижение уровня реактивности клеток иммунной системы определяется тремя основными причинами [Савченко А.А. с соавт., 1997; Савченко А.А. с соавт., 1998]. Во-первых, за счет снижения активности оксидоредуктаз, определяющих интенсивность энергетических реакций в клетках. Во-вторых, понижением уровня ключевой реакции пентозофосфатного цикла и, в связи с этим, возможным ингибированием рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. В-третьих, снижением уровня реакций восстановления глутатиона. При этом, более выраженные нарушения метаболизма клеток иммунной системы установлены у больных вирусным гепатитом А.

В связи с высокой значимостью метаболических процессов в проявлении функциональной активности лимфоцитов, интересным является применение методов метаболической коррекции для компенсации иммунодефицитных состояний. Так, при использовании нуклеината натрия и спленина у больных с вирусными гепатитами А и В обнаружен четко выраженный иммунокорректирующий эффект, проявляющийся ликвидацией дефицита Т-клеток с фенотипами $CD3^+$ и $CD4^+$, нормализацией хелперно-супрессорного соотношения, снижением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышением концентрации IgA и M при исходно сниженном уровне. К моменту выписки восстановление физиологического уровня иммунологических показателей достигнуто у 77,8 % больных с гепатитом А и 73,0 % с гепатитом В (при общепринятых методах лечения - соответственно, 43,6 % и 46,7 %). Затяжные формы при вирусном гепатите А после проведения метаболической иммунотерапии отмечены в 2,8 раза реже, рецидивы - в 3,2 раза реже и переход в хроническую форму - в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения [Фролов В.М. с соавт., 1994].

Высокой информативностью в диагностике и прогнозе заболевания

обладают не только метаболические показатели лимфоцитов, но и других популяций клеток иммунной системы. В частности обнаружено, что у больных рецидивирующей розой в период разгара в нейтрофильных гранулоцитах крови выявляется высокая активность ЛДГ на фоне снижения миелопероксидазы и содержания катионных белков [Борисова М.А. с соавт., 1997]. На стадии реконвалесценции и в межрецидивном периоде на фоне общепринятой терапии в нейтрофилах крови наблюдалось постепенное повышение содержания катионных белков и активности миелопероксидазы. Динамика активности ЛДГ имела прямо противоположную направленность. Как считают авторы, стабильно низкие показатели активности миелопероксидазы и содержания катионных белков в сочетании с высоким уровнем ЛДГ при выписки из стационара и в межрецидивном периоде свидетельствуют о функциональной несостоятельности нейтрофильных гранулоцитов и возможности прогнозирования осложнений и рецидивов розги.

Установленные закономерности изменений взаимосвязей и направленности реакций гликолиза, пентозофосфатного пути, цикла Кребса, переаминирования и окислительного дезаминирования в клетках иммунной системы на отдельных этапах формирования иммунологической реакции позволяет рекомендовать ряд ферментативных показателей для оценки и прогнозирования иммунобиологической перестройки организма [Прохоренков В.И. с соавт., 2000, 2003; Савченко А.А. с соавт., 2000; Kurtasova L.M., Savchenko A.A., 2000; Куртасова Л.М. с соавт., 2004].

В имеющейся литературе мы не встретили ни одного сообщения об изучении метаболического статуса лимфоцитов у больных ОЛ.

Таким образом, учитывая высокую информативность метаболических показателей для характеристики функционального состояния клеток иммунной системы, исследование метаболических параметров позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, правильно выбрать тактику иммунокорректирующей терапии, оценить эффект действия различных иммуномодуляторов и разработать иммунореабилитационные мероприятия с учетом выявленных метаболических нарушений. Необходимо отметить, что метаболическая коррекция обменных процессов в клетках иммунной системы открывает новые и перспективные подходы к иммунотерапии и иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 173 больных ОЛ в возрасте от 17 до 87 лет и 125 практически здоровых лиц контрольной группы. У 55 больных (31,8%) выявлялся ОЛ при первичной атаке, у 75 больных (43,4%) – при полной ремиссии после проведенного лечения, у 43 больных (24,9%) – при повторном рецидиве. Полная ремиссия у больных характеризовалась наличием в костном мозге не более 5% бластных клеток при нормальной его клеточности, отсутствовали лейкоэмические клетки в ликворе. Рецидив диагностировали при появлении в показателях миелограммы более 25% бластов после достигнутой ранее ремиссии.

ОНЛЛ выявлялся у 100 больных (36,5%), при этом у 30 из них (30%) диагностировалась первичная атака, у 49 больных (49%) – полная ремиссия после проведенного лечения и у 21 больного (21%) – повторный рецидив. ОЛЛ диагностировался у 73 больных (26,6%), при этом у 25 из них (34,2%) выявлялась первичная атака, у 26 больных (35,6%) – полная ремиссия после проведенной терапии и у 22 больных (30,2%) – повторный рецидив (рис. 2.1.).

В качестве контроля обследовано 125 практически здоровых взрослых того же возрастного диапазона. Практически здоровые взрослые были отобраны при профилактических осмотрах в ЛПУ города Красноярска.

В таблице 2.1 приведена характеристика объекта исследования и объема проведенных работ.

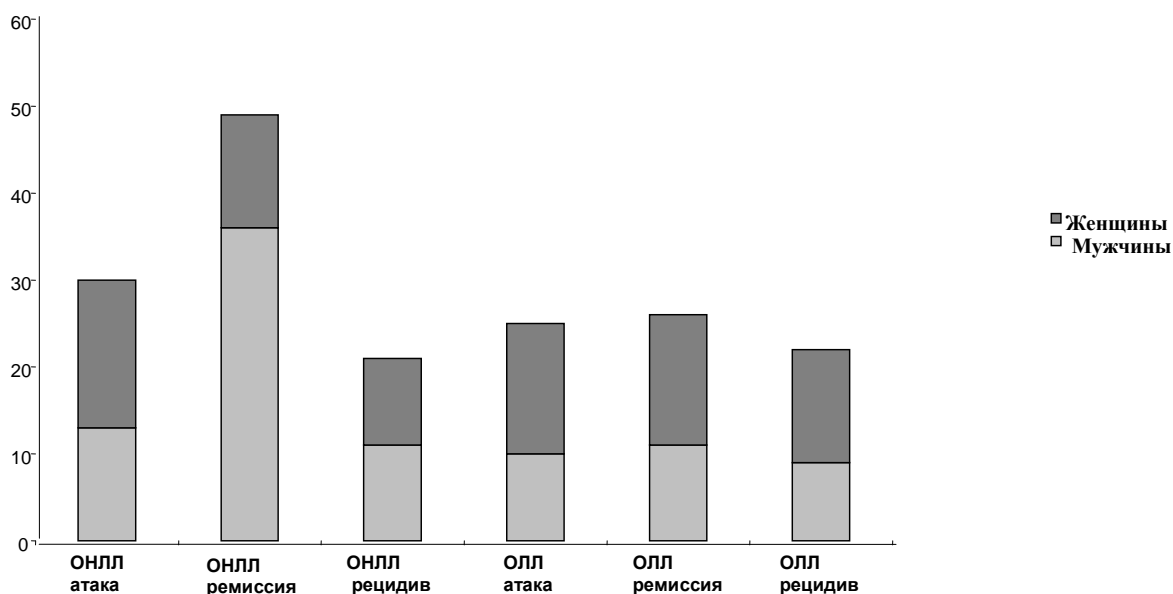


Рисунок 2.1. Распределения наблюдаемых больных ОЛ в зависимости от вида лейкоза, пола больных и стадии заболевания.

Таблица 2.1

Объём выполненных исследований

Методы исследования	Здоровые	Больные	Всего
	1	2	3
Клинико – анамнестический	125	173	298
Стернальная пункция	-	173	173
Цитохимическое исследование стернального пунктата	-	173	173
Имунофенотипирование стернальных мазков	-	173	173
Иммунный статус методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLA-DR	125	173	298
Количественное определение иммуноглобулинов иммуноферментным методом	125	173	298
Биолюминесцентный анализ определения активности НАД(Ф)зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови	125	173	298
Всего исследований	500	1211	1711

ГЛАВА 3

ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

3.1. Клиническая картина больных острыми лейкозами

Всего под наблюдением находилось 173 больных ОЛ: 90 мужчин (52%), 83 женщины (48%). Средний возраст заболевших составил $39,6 \pm 1,2$ года. У 100 больных диагностировался ОНЛЛ, что составило 57,8% от всех заболевших. У 73 больных, что составляет 42,2% от всех заболевших, выявлялся ОЛЛ.

У 55 больных (31,8%) заболевание выявлялось в стадии первичной атаки, у 75 человек (43,4%) – в стадии полной ремиссии, после проведенного лечения, у 43 больных (24,8%) – в стадии повторного рецидива.

Средняя продолжительность болезни ОЛ составила $12,3 \pm 1,5$ месяцев. 167 больных выписались живыми из стационара после проведенного лечения, что составило 96,5%. 6 человек умерли в стационаре во время проводимой терапии, что составило 3,5% от всех заболевших. 4 больных умерли от генерализованного инфекционного процесса, 2 больных умерли от массивного неостанавливающегося кровотечения.

Клинические проявления ОЛ обусловлены наличием в организме опухолевого клона, который вызывает 3 основных клинических синдрома: 1) угнетение нормальных ростков гемопоэза (анемия, геморрагический синдром, инфекции); 2) гиперпластический синдром (поражение костей, увеличение л/у, печени, селезенки, другие внекостномозговые очаги – нейролейкоз, лейкемиды кожи, гиперплазия десен, поражение ротовой полости); 3) синдром катаболизма опухолевых клеток (лихорадка, ночные поты, увеличение мочевины).

У 28 больных (16,2%) заболевание ОЛ начиналось с анемических симптомов, у 7 больных (4,0%) – с геморрагических проявлений, у 8 больных (4,6%) – с гиперпластического синдрома, у 26 (15,0%) – с инфекционных проявлений, у 97 больных (56,1%) – со смешанных симптомов и у 7 больных (4,1%) - отсутствовали какие-либо симптомы (табл. 3.1.1). У

большинства больных ОЛ (56,1%) заболевание начиналось с возникновения комбинации клинических симптомов, что в значительной мере утяжеляло их самочувствие и требовало проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

Таблица 3.1.1

Варианты начала заболевания ОЛ у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	28	16,2
Геморрагический	7	4,1
Гиперпластический	8	4,6
Инфекционный	26	15,0
Смешанный	97	56,1
Бессимптомный	7	4,0
ВСЕГО	173	100

У 131 больного (75,7%) выявлялась при поступлении лихорадка, более 38°C, и уже, на начальном этапе требовалась дифференциальная диагностика с тяжелыми инфекционными заболеваниями. По данным исследователей, очень часто дебют ОЛ начинается со значительного повышения температуры тела, появления резкой слабости, интоксикации, кровоточивости и тяжелых инфекций. В этом наши данные полностью согласуются с литературными сведениями [Ковалева Л.Г., 1990; Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002; Arlin Z. et al., 1990].

На слабость и снижение работоспособности жаловались 172 больных (99,4%). 123 больных (71,1%) беспокоило головокружение, 64 больных (37%) - шум в ушах.

У 86 больных (49,7%) диагностировались при осмотре различные проявления геморрагического синдрома. При этом у 46 больных (26,6%) – выявлялись подкожные кровоизлияния, у 22 больных (12,7%) – кровотечения из десен, у 15 больных (8,7%) – носовые кровотечения, у 3 больных (1,7%) – маточные кровотечения (табл. 3.1.2). Наиболее частым проявлением геморрагического синдрома у больных в нашем исследовании были подкожные кровоизлияния. Вероятно, возникновение геморрагического синдрома у больных связано с тромбоцитопенией, вызванной ингибированием и вытеснением нормального кроветворения опухолевым [Савченко В.Г. и др., 1992; Воробьев А.И., 2002; Ball E.D. et al., 1991].

У 118 больных (68,2%) ОЛ – при поступлении диагностировались различные проявления инфекционного процесса. Наиболее частой причиной возникновения сопутствующего инфекционного процесса является нарушения в кроветворных органах соотношения гранулоцитов, и даже возникновения агранулоцитоза [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002].

Таблица 3.1.2

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных острыми лейкозами при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	46	26,6
Кровотечения из десен	22	12,7
Носовые кровотечения	15	8,7
Маточные кровотечения	3	1,7
ВСЕГО	86	49,7

У 53 больных (30,6%) ОЛ – при осмотре выявлялись увеличения лимфатических узлов, у 19 больных (11,0%) – гипертрофические изменения десен. У 84 больных (48,6%) ОЛ – при поступлении выявлялась гепатомегалия, у 28 больных (16,2%) – спленомегалия. У 25 больных (14,5%) ОЛ – при поступлении диагностировались отеки нижних конечностей. Одышка беспокоила 56 больных (32,4%). У 38 больных (22%) выявлялись жалобы на сердцебиение.

Лечение ОЛ представляет собой многоэтапный и многокомпонентный процесс, сопровождающийся большим числом осложнений, связанных непосредственно с самим лечением [Волкова М.А., 2001; Catovsky D. et al., 1991; Bloomfield C., 1999]. Основными целями лечения ОЛ являются эрадикация лейкомиического клона, восстановление нормального кроветворения и в результате этого достижение длительной безрецидивной выживаемости больных [Волкова М.А., 2001; Copelan E., McGuire E.A., 1995]. При всех ОЛ существует несколько основных этапов терапии: индукция ремиссии, консолидация, поддерживающая терапия и профилактика нейрорлейкемии для некоторых вариантов ОЛ [Волкова М.А., 2001; Nachman J., et al., 1993; Matutes E., Catovsky D., 1994].

У 172 больных (99,4%) – получена ответная реакция организма на проводимую терапию. У 100 больных (57,8%) – после проведенного лечения развилась панцитопения, у 162 больных (93,6%) – имелся агранулоцитоз. Данный период протекал с возникновением инфекционных осложнений - у 96 больных (55,5%), геморрагических проявлений - у 54 больных (31,2%) и анемических изменений средней и тяжелой степени тяжести - у 148 больных (85,5%) (табл. 3.1.3).

Иммунофенотипирование ОЛ – это метод, дополняющий стандартное морфоцитохимическое исследование и позволяющий устанавливать линейную принадлежность и стадию зрелости бластных клеток. Особенно данный метод важен для диагностики ОЛЛ, так как выбор программы лечения такого лейкоза зависит от иммуноподварианта лейкоза, поэтому иммунофенотипирование можно считать обязательным компонентом диагно-

стического процесса [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002]. Метод основан на обнаружении дифференцировочных антигенов на мембране лимфобластов с помощью моноклональных антител. Каждому из иммуноподвариантов соответствует специфический набор антигенов. В основе выделения подвариантов лежит сопоставление иммунофенотипа бластных клеток с их неопухолевыми аналогами, встречающимися в ходе нормальной дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. По этой причине наименования иммуноподвариантов ОЛЛ соответствует стадиям зрелости нормальных гемопоэтических клеток [Волкова М.А., 2001].

Таблица 3.1.3

Особенности реакции наблюдаемых больных ОЛ на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	172	99,4
Панцитопения	100	57,8
Агранулоцитоз	162	93,6
Инфекционные осложнения	96	55,5
Геморрагические осложнения	54	31,2
Анемические осложнения	148	85,5

Количество дифференцировочных антигенов Т- и В-лимфоцитов исчисляется десятками и практически к каждому из них получено по несколько моноклональных антител, различающиеся эпитопной специфичностью и/или названием [Волкова М.А., 2001]. В настоящее время нет единого мнения у исследователей по терминологии иммуноподвариантов ОЛЛ, по ограниченному количеству используемых в диагностике моноклональных антител, по точным особенностям клинического течения и прогноза этих состояний. В нашем исследовании мы использовали иммуноклассификации ОЛЛ, предложенные EGIL (1995).

Все 173 больных ОЛ прошли иммунофенотипирование костного мозга. У 73 больных был диагностирован ОЛЛ. У всех 73 больных (42,2%), отобранных для нашего исследования диагностировался пре-пре-В-клеточный ОЛЛ (табл. 3.1.4). Это наиболее распространенный и прогностически наиболее благоприятный иммунологический подвариант ОЛЛ [Волкова М.А., 2001].

Иммунодиагностика также применяется и при ОНЛЛ. На практике иммунофенотипическое исследование является методом, дополняющим стандартную морфоцитохимическую диагностику ОНЛЛ, позволяющим уточнять варианты ОМЛ, однако в отличие от морфоцитохимии нет возможности разграничивать монобластные и гранулоцитарные лейкозы и устанавливать стадию зрелости последних [Воробьев А.И., 2002].

Таблица 3.1.4

Иммунофенотипические варианты у наблюдаемых больных ОЛ

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Пре-пре-В-ОЛЛ	73	42,2
М2-ОНЛЛ	100	57,8
ВСЕГО	173	100

В нашем исследовании у 100 больных ОНЛЛ было проведено иммунофенотипирование. У всех 100 больных выявлялся ОМЛ, М2 вариант. В нашем исследовании иммунофенотипирование дополнительно подтвердило выставленный диагноз (ФАБ-классификация).

Таким образом, в наше исследование были включены больные с пре-пре-В-клеточным ОЛЛ и М2-вариантом ОНЛЛ, для того чтобы в дальнейшем корректно оценивать все изучаемые параметры. У наблюдаемых нами больных ОЛ превалировало начало заболевания с возникновения в клинической картине смешанных симптомов. У большинства наблюдаемых больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения. При объективном осмотре у половины больных отмечались проявления геморрагического синдрома и увеличение печени, у одной трети больных увеличенные лимфатические узлы. У большинства больных ОЛ при поступлении имелся сопутствующий инфекционный процесс. У абсолютного большинства была получена ответная реакция на проводимую терапию, при этом практически у всех больных развился агранулоцитоз, а у большинства больных имелась панцитопения с последующим развитием анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

3.1.1. Клиническая картина больных острым нелимфобластным лейкозом

ОНЛЛ объединяют группу ОЛ, возникших из клетки – предшественницы миелопоэза и различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками [Воробьев А.И., 2002; Kersey J.H., 1997]. Всего под наблюдением находились 100 больных ОНЛЛ: 60 мужчин (60%) и 40 женщин (40%). Средний возраст заболевших составил $42,7 \pm 1,5$ лет. У 30 больных заболевание было выявлено в стадии первичной атаки, что составило 30%. У 49 больных (49%) заболевание было в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, и у 21 больного (21%) – в стадии повторного рецидива.

Средняя продолжительность болезни у больных составила $14,0 \pm 2,3$ месяца. 96 пациентов после проведенного лечения были выписаны из ста-

ционара, что составило 96%. 4 больных умерли в стационаре во время проводимой терапии, что составило 4% от всех заболевших. 3 больных (3%) умерли от инфекционных осложнений, 1 больной (1%) от кровотечения.

У больных ОНЛЛ количество бластов в костном мозге варьировало при первичной атаке от 25 до 97%. У 79,8% больных в костном мозге наблюдался практически тотальный бластоз (средние показатели бластов составили $95,0 \pm 2,1$ %). При ремиссии у больных ОНЛЛ в стерильном пунктате количество бластов определялось от 0,8 до 4,5% (средние показатели бластов составили $2,7 \pm 1,8$ %). При повторном рецидиве у больных ОНЛЛ количество костномозговых бластных клеток регистрировалось от 26 до 86%.

У 21 больного (21%) – ОНЛЛ клинически начинался с анемических проявлений, у 3 больных (3%) – с геморрагических расстройств, у 16 больных (16%) – с инфекционных проявлений, у 57 больных (57%) – с комбинированных нарушений и у 7 больных (7%) – клинические симптомы в момент начала заболевания отсутствовали (табл. 3.1.5). Таким образом, у большинства больных ОНЛЛ начало заболевания протекало с возникновения комбинированных клинических признаков. Полученные наши данные согласуются с литературными сведениями [Воробьев А.И., 2002; Grimwade D. et al., 1997].

Таблица 3.1.5

Варианты начала заболевания ОНЛЛ у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	21	21
Геморрагический	3	3
Инфекционный	16	16
Смешанный	53	53
Бессимптомный	7	7
ВСЕГО	100	100

У 70 заболевших ОНЛЛ (70%) при поступлении отмечалась лихорадка. По данным литературы [Савченко В.Г. и др., 1998; Воробьев А.И., 2002], повышение температуры тела в дебюте болезни отмечают у 15 – 20% больных, без связи с каким-либо инфекционным процессом, в результате катаболизма опухолевых клеток. По нашим данным, превышение этой цифры связано с наличием у больных дополнительных сопутствующих инфекционных заболеваний.

На снижение работоспособности и слабость жаловались 99 больных (99%). 70 больных (70%) отмечали при поступлении головокружение, 44 больных (44%) имели шум в ушах. Полученные нами результаты согласуются с результатами других исследователей [Волкова М.А., 2001; Brain

V.J., 1999; Bloomfield C., 1999].

У 62 больных (62%) при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 33 больных (33%) – подкожные кровоизлияния, у 19 больных (19%) – кровотечения из десен, у 8 больных (8%) – носовые кровотечения, у 2 больных (2%) – маточные кровотечения (табл. 3.1.6). Подкожные кровоизлияния, как наиболее частое проявление геморрагического синдрома у данной группы больных отмечены в результатах и других исследователей [Волкова М.А., 2001; Воробьев А.И., 2002; Nesbit M. et al., 1981].

Таблица 3.1.6

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОНЛЛ при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	33	33
Кровотечения из десен	19	19
Носовые кровотечения	8	8
Маточные кровотечения	2	2
ВСЕГО	62	62

У 66 больных (66%) ОНЛЛ при поступлении выявлялись различные признаки инфекционного процесса. По данным литературы [Ковалева Л.Г., 1990; Волкова М.А., 2001; Lazzarino M. et al., 1996], инфекционный процесс часто определяется в начале заболевания ОНЛЛ, что дополнительно подтвердилось нами в исследовании.

У 17 больных (17%) ОНЛЛ – при осмотре выявлялись увеличения различных групп лимфатических узлов, а у 9 больных (9%) - гипертрофические изменения десен. У 46 больных (46%) при поступлении выявлялись признаки гепатомегалии, у 8 больных (8%) – признаки спленомегалии. У 12 больных (12%) при поступлении обнаруживались отеки нижних конечностей. На одышку при незначительной физической нагрузке жаловались 40 больных (40%) ОНЛЛ, и у 28 больных (28%) отмечались сердцебиения.

Больные ОНЛЛ получали адекватную химиотерапию. Индукцию ремиссии проводили по программам DAT, 7+3, 7+3+VP-16, ADE, 7-3-7, TAD9, HidAC-3-7, консолидацию ремиссии – по программам MACE, MidAC, HAM, S-HAM, HD-ARA-C, DidAC, поддерживающую терапию – по программам 5+2, 5+ЦФ, 5+6-МП.

У 99 больных (99%) – получена ответная реакция организма на проводимую терапию. У 59 больных (59%) развилась панцитопения на лечение, у 93 больных (93%) – агранулоцитоз. Данный период осложнился развитием инфекционного процесса у 60 больных (60%) ОНЛЛ, появлением геморрагических проявлений – у 35 больных (35%), возникновением ане-

мических нарушений средней и тяжелой степени тяжести – у 84 больных (84%) (табл. 3.1.7).

Таблица 3.1.7

Особенности реакции наблюдаемых больных ОНЛЛ на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	99	99
Панцитопения	59	59
Агранулоцитоз	93	93
Инфекционные осложнения	60	60
Геморрагические осложнения	35	35
Анемические осложнения	84	84

Таким образом, у наблюдаемых нами больных ОНЛЛ начало заболевания чаще сопровождалось появлением в клинической картине пациентов смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения. При объективном осмотре у большинства больных имелись проявления геморрагического синдрома. При поступлении у большинства больных ОНЛЛ наблюдался сопутствующий инфекционный процесс. Практически у всех наблюдаемых больных была ответная реакция организма на проводимую терапию. У большинства больных развились агранулоцитоз и панцитопения с последующим возникновением анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

У 30 больных ОНЛЛ заболевание диагностировалось на стадии первичной атаки. Всего под наблюдением было 13 мужчин (43,3%) и 17 женщин (56,7%). Средний возраст заболевших составил $47,0 \pm 2,7$ лет. Средняя продолжительность заболевания составила $1,7 \pm 0,2$ месяцев. 28 больных ОНЛЛ в стадии первичной атаки благополучно были выписаны из стационара после проведенного лечения, что составило 93,3%. 2 больных умерли в стационаре при проведении лечения, что составило 6,7% от всех заболевших. 1 больной умер от сепсиса, 1 больной от кровотечения.

У 6 больных (20%) – заболевание началось с анемических симптомов, у 1 больного (3,3%) – с геморрагических расстройств, у 6 больных (20%) – с инфекционных проявлений, у 16 больных (53,3%) – со смешанных нарушений и у 1 больного (3,3%) – отсутствовали любые проявления (табл. 3.1.8).

У 24 больных (80%) при поступлении выявлялась лихорадка. Все 30 больных (100%) при поступлении жаловались на слабость и снижение работоспособности, 24 больных (80%) жаловались на головокружение, 18 больных (60%) отмечали у себя шум в ушах.

Таблица 3.1.8

Варианты начала заболевания ОНЛЛ в стадии первичной атаки
у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	6	20
Геморрагический	1	3,3
Инфекционный	6	20
Смешанный	16	53,3
Бессимптомный	1	3,3
ВСЕГО	30	100

У 26 больных (86,7%) при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома, при этом у 14 больных (46,7%) – подкожные кровоизлияния, у 6 больных (20%) – кровотечения из десен, у 5 больных (16,7%) – носовые кровотечения и у 1 больной (3,3%) – маточное кровотечение (табл. 3.1.9).

Таблица 3.1.9

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОНЛЛ в
стадии первичной атаки при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	14	46,7
Кровотечения из десен	6	20
Носовые кровотечения	5	16,7
Маточные кровотечения	1	3,3
ВСЕГО	26	86,7

У 20 больных (66,7%) ОНЛЛ в стадии первичной атаки выявлялись при поступлении различные проявления инфекционного процесса.

У 8 больных (26,7%) ОНЛЛ обнаруживались увеличенные лимфатические узлы, у 1 больного (3,3%) – гипертрофические изменения десен. У 13 из 30 больных (43,3%) при поступлении выявлялась гепатомегалия, а у 4 больных (13,3%) определялись увеличенные размеры селезенки. У 1 больного (3,3%) ОНЛЛ в стадии первичной атаки при поступлении диагностировались отеки нижних конечностей. У 13 больных (43,3%) – имела одышка при незначительной физической нагрузке, 11 больных (36,7%) – жаловались на сердцебиения.

У 29 больных (96,7%) получена ответная реакция организма на проводимую терапию. У 22 больных (73,3%) во время проводимой терапии и после неё развилась панцитопения, у 28 больных (93,3%) – агранулоцитоз

в крови. Этот период осложнился развитием инфекционного процесса у 19 больных (63,3%), развитием геморрагических нарушений у 14 больных (46,7%) и появлением признаков анемии средней и тяжелой степени у 29 больных (96,7%) (табл. 3.1.10).

Таблица 3.1.10

Особенности реакции наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии первичной атаки на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	29	96,7
Панцитопения	22	73,3
Агранулоцитоз	28	93,3
Инфекционные осложнения	19	63,3
Геморрагические осложнения	14	46,7
Анемические осложнения	29	96,7

Таким образом, у наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии первичной атаки заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине пациентов смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения и шум в ушах. При объективном осмотре у большинства больных наблюдались различные проявления геморрагического синдрома и сопутствующий инфекционный процесс. У абсолютного большинства больных ОНЛЛ в стадии первичной атаки имелась ответная реакция на проводимую терапию. При этом у большинства больных развились агранулоцитоз и панцитопения с последующим появлением анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

У 49 больных ОНЛЛ заболевание диагностировалось в стадии полной ремиссии после проведенного лечения. Всего под наблюдением было 36 мужчин (73,5%) и 13 женщин (26,5%). Средний возраст заболевших составил $43,2 \pm 2,1$ года. Средняя продолжительность болезни составила $19,3 \pm 3,3$ месяцев. 48 из 49 больных выписались живыми из стационара после проведенного лечения, что составило 98% от всех наблюдаемых больных в данной стадии. 1 больной умер в стационаре при проведении терапии, что составило 2% от всех заболевших. Этот больной умер от инфекционных осложнений во время проведения лечения.

У 12 больных (24,5%) – заболевание начиналось с анемических проявлений, у 1 больного (2,0%) – с геморрагических расстройств, у 9 больных (18,4%) – с инфекционных поражений, у 22 больных (44,9%) – со смешанных нарушений и у 5 больных (10,2%) – отсутствовали любые клинические симптомы (табл. 3.1.11).

Таблица 3.1.11

Начальные проявления заболевания ОНЛЛ в стадии ремиссии
у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	12	24,5
Геморрагический	1	2,0
Инфекционный	9	18,4
Смешанный	22	44,9
Бессимптомный	5	10,2
ВСЕГО	49	100

У 30 больных (61,2%) при поступлении выявлялась лихорадка. 48 больных (98%) жаловались при поступлении на слабость и снижение работоспособности, 33 больных (67,3%) отмечали у себя головокружение, а 20 больных (40,8%) дополнительно - шум в ушах.

У 27 больных (55,1%) при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 14 больных (28,6%) - подкожные кровоизлияния, у 9 больных (18,4%) – кровотечения из десен, у 3 больных (6,1%) – носовые кровотечения, у 1 больной (2,0%) – маточное кровотечение (табл. 3.1.12).

У 31 больного (63,3%) ОНЛЛ в стадии ремиссии при поступлении выявлялись различные проявления инфекционного процесса. У 5 из 49 больных (10,2%) ОНЛЛ при поступлении выявлялись увеличенные лимфатические узлы разных групп, а у 6 больных (12,2%) - гипертрофические изменения десен.

Таблица 3.1.12

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии ремиссии при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	14	28,6
Кровотечения из десен	9	18,4
Носовые кровотечения	3	6,1
Маточные кровотечения	1	2,0
ВСЕГО	27	55,1

У 26 больных (53,1%) при поступлении выявлялось увеличение печени, у 3 больных (6,1%) диагностировалось увеличение селезенки. У 10 больных (20,4%) ОНЛЛ в стадии ремиссии выявлялись отеки нижних конечностей. У 20 больных (40,8%) имелась одышка при незначительной фи-

зической нагрузке, а 14 больных (28,6%) отмечали у себя сердцебиение.

У всех 49 больных (100%) была ответная реакция организма на проводимое лечение. У 21 больных (42,9%) возникла панцитопения при проведении терапии, у 44 больных (89,8%) – в крови агранулоцитоз. Этот период осложнился развитием инфекционного процесса у 25 больных (51%), геморрагических нарушений у 9 больных (18,4%), анемических симптомов средней и тяжелой степени тяжести - у 37 больных (75,5%) (табл. 3.1.13).

Таблица 3.1.13

Особенности реакции наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии ремиссии на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	49	100
Панцитопения	21	42,9
Агранулоцитоз	44	89,8
Инфекционные осложнения	25	51
Геморрагические осложнения	9	18,4
Анемические осложнения	37	75,5

Таким образом, у наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии полной ремиссии начало заболевания сопровождалось появлением в клинической картине больных смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения. При объективном осмотре у большинства больных обнаруживались различные проявления геморрагического синдрома и сопутствующий инфекционный процесс. У половины больных выявлялась гепатомегалия. У всех наблюдаемых больных была ответная реакция на проводимое лечение с развитием у большинства больных агранулоцитоза. Этот период осложнился развитием у большинства больных анемических и инфекционных нарушений.

У 21 больного ОНЛЛ диагностировался повторный рецидив. Всего наблюдалось 11 мужчин (52,4%) и 10 женщин (47,6%). Средний возраст заболевших составил $35,3 \pm 3,4$ года. Средняя продолжительность болезни была $19,3 \pm 6,7$ месяцев. 20 больных выписались живыми из стационара после проведения лечения, что составило 95,2%. 1 больной умер в стационаре, что составило 4,8% от всех заболевших. Этот больной умер от сепсиса.

У 3 больных (14,3%) – заболевание начиналось с возникновения анемических симптомов, у 1 больного (4,8%) – с геморрагических проявлений, у 1 больного (4,8%) – с инфекционных поражений, у 15 больных (71,4%) – с комбинированных нарушений и у 1 больного (4,8%) – в начале заболевания клиническая картина была бессимптомной (табл. 3.1.14).

У 16 больных (76,2%) при поступлении была лихорадка. Все 21 больной (100%) при поступлении жаловались на слабость и снижение ра-

ботоспособности. 13 больных (61,9%) отмечали у себя головокружение, а 6 больных (28,6%) – шум в ушах.

Таблица 3.1.14

Варианты начала заболевания ОНЛЛ в стадии рецидива у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	3	14,3
Геморрагический	1	4,8
Инфекционный	1	4,8
Смешанный	15	71,4
Бессимптомный	1	4,8
ВСЕГО	21	100

У 9 больных (42,9%) при поступлении при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 5 больных (23,8%) – подкожные кровоизлияния, у 4 больных (19,0%) – кровотечения из десен (табл. 3.1.15).

У 15 больных (71,4%) при поступлении диагностировались различные проявления инфекционного процесса.

У 4 больных (19,0%) ОНЛЛ в стадии повторного рецидива при поступлении выявлялись увеличенные лимфатические узлы различных групп, у 2 больных (9,5%) - гипертрофические изменения десен. У 7 из 21 больных (33,3%) при поступлении выявлялась гепатомегалия, у 1 больного (4,8%) ОНЛЛ в стадии повторного рецидива - увеличенные размеры селезенки. У 1 больного (4,8%) при поступлении диагностировались отеки нижних конечностей. У 7 больных (33,3%) ОНЛЛ в стадии повторного рецидива выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке, а 3 больных (14,3%) жаловались на сердцебиения.

Таблица 3.1.15

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии рецидива при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	5	23,8
Кровотечения из десен	4	19,0
ВСЕГО	9	42,9

У всех 21 больных (100%) отмечалась ответная реакция организма на проводимую терапию. У 16 больных (76,2%) – развилась во время лечения панцитопения, у всех 21 больных (100%) – в крови был агранулоцитоз.

Данный период осложнился развитием инфекционных нарушений у 16 больных (76,2%), геморрагических расстройств у 12 больных (57,1%), анемических проявлений средней и тяжелой степени тяжести у 18 больных (85,7%) (табл. 3.1.16).

Таблица 3.1.16

Особенности реакции наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии рецидива на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	21	100
Панцитопения	16	76,2
Агранулоцитоз	21	100
Инфекционные осложнения	16	76,2
Геморрагические осложнения	12	57,1
Анемические осложнения	18	85,7

Таким образом, у наблюдаемых больных ОНЛЛ в стадии повторного рецидива заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения. При объективном осмотре около половины больных имели различные проявления геморрагического синдрома. У большинства больных при поступлении развивался сопутствующий инфекционный процесс. У всех больных была ответная реакция на проводимое лечение. При этом у всех больных развился агранулоцитоз, а у большинства больных панцитопения с последующим возникновением анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

3.1.2. Клиническая картина больных острым лимфобластным лейкозом

ОЛЛ – это лейкозы, возникающие из клетки – предшественницы лимфопоэза [Савченко В.Г. и др., 1998; Волкова М.А., 2001; Cortes J. et al., 1995]. Всего под наблюдением находилось 73 больных ОЛЛ 30 мужчин (41,1%) и 43 женщины (58,9%). Средний возраст заболевших составил $35,4 \pm 1,7$ лет. У 25 из них (34,3%) заболевание ОЛЛ диагностировалось в стадии первичной атаки, у 26 больных (35,6%) – в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, у 22 больных (30,1%) – в стадии повторного рецидива. Продолжительность болезни в среднем составила $10,0 \pm 1,6$ месяцев.

Были выписаны из стационара после проведенного лечения 71 больной, что составило 97,3%. 2 больных ОЛЛ умерли в стационаре, что составило 2,7%. 1 больной (1,4%) умер от инфекционных осложнений, 1 больной (1,4%) умер от массивного тромбоцитопенического кровотечения.

У больных ОЛЛ число бластных клеток в костном мозге при первичной атаке выявлялось в диапазоне от 25 до 96%. У 85% больных в костном мозге наблюдался практически тотальный бластоз (средние показатели бластов $93,0 \pm 3,2$ %). При ремиссии ОЛЛ количество бластов регистрировалось в диапазоне от 0,5 до 4,1% (среднее количество – $2,5 \pm 1,5$ %). При повторном рецидиве у больных в костном мозге наблюдалось от 26 до 89% бластов.

У 7 из 73 больных (9,6%) заболевание ОЛЛ начиналось с анемических проявлений, у 4 больных (5,5%) – с геморрагических нарушений, у 8 больных (11%) – с гиперпластических изменений, у 10 больных (13,7%) – с инфекционных поражений, у 44 больных (60,3%) – имелись комбинированные нарушения (табл. 3.1.17).

Таблица 3.1.17

Варианты начала заболевания ОЛЛ у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	7	9,6
Геморрагический	4	5,5
Гиперпластический	8	11
Инфекционный	10	13,7
Смешанный	44	60,3
ВСЕГО	73	100

У 61 больного (83,6%) – при поступлении выявлялась лихорадка. Все 73 больных (100%) жаловались на слабость и снижение работоспособности, 53 больных (72,6%) - на головокружение, а 20 больных (27,4%) – на шум в ушах.

У 24 больных (32,9%) при поступлении при осмотре были выявлены различные проявления геморрагического синдрома: у 13 больных (17,8%) – подкожные кровоизлияния, у 3 больных (4,1%) – кровотечения из десен, у 7 больных (9,6%) – носовые кровотечения, у 1 больной (1,4%) - маточное кровотечение (табл. 3.1.18).

При поступлении у 52 больных (71,2%) ОЛЛ выявлялись различные проявления инфекционного процесса. Вероятно, появление сопутствующих инфекционных заболеваний было связано с уменьшением числа нейтрофилов ниже $0,2 \times 10^9$ /л [Воробьев А.И., 2002].

Таблица 3.1.18

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОЛЛ
при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	13	17,8
Кровотечения из десен	3	4,1
Носовые кровотечения	7	9,6
Маточные кровотечения	1	1,4
ВСЕГО	24	32,9

У 36 больных (49,3%) при осмотре выявлены увеличенные лимфатические узлы различных групп и локализаций, у 10 больных (13,7%) выявлялись гипертрофические изменения десен. Увеличение лимфатических узлов является характерной особенностью клинической картины больных ОЛЛ и встречается у половины больных [Кисляк Н.С., 1999]. У 38 больных (52,1%) при поступлении диагностировалась гепатомегалия, у 20 больных (27,4%) - спленомегалия. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными [Волкова М.А., 2001; Jehn U, Heinemann V., 1991]. У 13 больных (17,8%) ОЛЛ при поступлении обнаруживались отеки нижних конечностей. У 16 больных (21,9%) ОЛЛ при поступлении выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке, а 10 больных (13,7%) жаловались на сердцебиения. Вероятно, появление одышки у больных в молодом возрасте обусловлено увеличением лимфатических узлов средостения [Воробьев А.И., 2002].

Больные ОЛЛ получали адекватную химиотерапию по программам – VMFT, RACOP, HiDexa.

У всех 73 больных (100%) получена ответная реакция организма на проводимую терапию. У 41 больного (56,2%) – развилась панцитопения во время лечения, у 69 больных (94,5%) – в крови агранулоцитоз. Данный период осложнился у 36 больных (49,3%) появлением инфекционных расстройств, у 19 больных (26,0%) возникновением геморрагических нарушений и у 64 больных (87,7%) – анемических проявлений средней и тяжелой степени тяжести (табл. 3.1.19).

Таким образом, у наблюдаемых больных ОЛЛ заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине пациентов смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения. У половины больных выявлялись увеличенные лимфатические узлы и гепатомегалия. У большинства больных при поступлении диагностировались различные сопутствующие инфекционные заболевания. У всех наблюдаемых больных была ответная реакция на проводимое лечение. При этом у боль-

шинства больных развился агранулоцитоз и панцитопения с последующим появлением у пациентов анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

Таблица 3.1.19

Особенности реакции наблюдаемых больных ОЛЛ на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	73	100
Панцитопения	41	56,2
Агранулоцитоз	69	94,5
Инфекционные осложнения	36	49,3
Геморрагические осложнения	19	26
Анемические осложнения	64	87,7

У 25 больных ОЛЛ заболевание диагностировалось в стадии первичной атаки. Всего наблюдалось 10 мужчин (40%) и 15 женщин (60%). Средний возраст заболевших составил $41,7 \pm 3,3$ лет. Средняя продолжительность болезни была $2,04 \pm 0,2$ месяцев. Выписались живыми из стационара после проведенного лечения 24 больных (96%). 1 больной умер в стационаре при проведении терапии, что составило 4% от всех заболевших. Этот больной умер от массивного кровотечения.

У 5 из 25 больных (20%) ОЛЛ в стадии первичной атаки заболевание начиналось с появления анемических симптомов, у 1 больного (4%) – с гиперпластических нарушений, у 6 больных (24%) – с инфекционных поражений, у 13 больных (52%) – с развитием смешанных симптомов (табл. 3.1.20).

Таблица 3.1.20

Варианты начала заболевания ОЛЛ в стадии первичной атаки у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	5	20
Гиперпластический	1	4
Инфекционный	6	24
Смешанный	13	52
ВСЕГО	25	100

У 24 больных (96%) при поступлении выявлялась лихорадка. Все 25 больных (100%) жаловались на слабость и снижение работоспособности. 23 больных (92%) отмечали у себя головокружения, а 10 больных (40%) – шум в ушах.

У 10 больных (40%) при поступлении при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 4 больных (16%) – подкожные кровоизлияния, у 2 больных (8%) – кровотечения из десен, у 3 больных (12%) – носовые кровотечения и у 1 больной (4%) – маточное кровотечение (табл. 3.1.21).

Таблица 3.1.21

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии первичной атаки при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	4	16
Кровотечения из десен	2	8
Носовые кровотечения	3	12
Маточные кровотечения	1	4
ВСЕГО	10	40

У 17 из 25 больных (68%) ОЛЛ в стадии первичной атаки при поступлении обнаруживались различные проявления инфекционного процесса.

У 8 больных (32%) ОЛЛ в стадии первичной атаки при осмотре выявлялись увеличенные лимфатические узлы различных локализаций и групп, у 3 больных (12%) - гипертрофические изменения десен. У 12 больных (48%) ОЛЛ в стадии первичной атаки при поступлении диагностировались увеличенные размеры печени, у 6 больных (24%) - увеличенные размеры селезенки. У 5 больных (20%) при поступлении выявлялись отеки нижних конечностей. У 8 больных (32%) ОЛЛ в стадии первичной атаки при поступлении выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке, а 5 больных (20%) – жаловались на сердцебиения.

У всех 25 больных (100%) имелась ответная реакция организма на проводимую терапию. У 15 больных (60%) возникла панцитопения, у 23 больных (92%) – в крови агранулоцитоз. У 16 больных (64%) этот период осложнился развитием инфекционного процесса, у 8 больных (32%) – появились геморрагические нарушения, и у 23 больных (92%) - анемические симптомы средней и тяжелой степени тяжести (табл. 3.1.22).

Таким образом, у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии первичной атаки заболевание чаще начиналось с появления в клинической картине смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения, сопутствующий инфекционный процесс. У всех больных получена ответная реакция на проводимое лечение. При этом у большинства больных развился агранулоцитоз и панцитопения, и появились анемические, инфекционные и геморрагические осложнения.

Таблица 3.1.22

Особенности реакции наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии первичной атаки на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	25	100
Панцитопения	15	60
Агранулоцитоз	23	92
Инфекционные осложнения	16	64
Геморрагические осложнения	8	32
Анемические осложнения	23	92

У 26 больных ОЛЛ заболевание диагностировалось в стадии полной ремиссии после проведенного лечения. Всего было 11 мужчин (42,3%) и 15 женщин (57,7%). Средний возраст заболевших составил $34,6 \pm 2,6$ лет. Средняя продолжительность болезни была $11,9 \pm 2,5$ месяцев. Все 26 больных (100%) были выписаны живыми из стационара после проведенного лечения.

У 2 больных (7,7%) – заболевание начиналось с возникновения анемических симптомов, у 1 больного (3,8%) – с гиперпластического варианта, у 4 больных (15,4%) – с инфекционных поражений, у 19 больных (73,1%) – со смешанных симптомов заболевания (табл. 3.1.23).

У 19 больных (73,1%) этой группы при поступлении выявлялась лихорадка.

Таблица 3.1.23

Варианты начала заболевания ОЛЛ в стадии ремиссии у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Анемический	2	7,7
Гиперпластический	1	3,8
Инфекционный	4	15,4
Смешанный	19	73,1
ВСЕГО	26	100

Все 26 больных (100%) ОЛЛ в стадии полной ремиссии при поступлении жаловались на слабость и снижение работоспособности. 12 больных (46,2%) жаловались на головокружение, 5 больных (19,2%) – на шум в ушах. У 6 больных (23,1%) при поступлении при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 5 больных (19,2%) – подкожные кровоизлияния, у 1 больного (3,8%) – кровотечения из десен

(табл. 3.1.24).

Таблица 3.1.24

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии ремиссии при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	5	19,2
Кровотечения из десен	1	3,8
ВСЕГО	6	23,1

У 17 больных (65,4%) при поступлении диагностировались различные проявления инфекционного процесса.

У 13 больных (50%) ОЛЛ в стадии ремиссии при поступлении выявлялись увеличенные лимфатические узлы различных групп и локализаций, у 4 больных (15,4%) при осмотре выявлялись гипертрофические изменения десен. У 13 больных (50%) при поступлении выявлялась гепатомегалия, у 8 больных (30,8%) - спленомегалия. У 1 больного (3,8%) при поступлении диагностировались отеки нижних конечностей. У 6 больных (23,1%) при поступлении выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке, 3 больных (11,5%) жаловались на сердцебиение.

У всех 26 больных (100%) получена ответная реакция организма на проводимое лечение. У 15 больных (57,7%) возникла панцитопения, у 24 больных (92,3%) – агранулоцитоз в крови. У 10 больных (38,4%) этот период осложнился развитием инфекционных заболеваний, у 3 больных (11,5%) появились геморрагические нарушения, у 21 больного (80,8%) – анемические симптомы средней и тяжелой степени тяжести (табл. 3.1.25).

Таблица 3.1.25

Особенности реакции наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии ремиссии на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	26	100
Панцитопения	15	57,7
Агранулоцитоз	24	92,3
Инфекционные осложнения	10	38,5
Геморрагические осложнения	3	11,5
Анемические осложнения	21	80,8

Таким образом, у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии полной ремиссии заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине смешанных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности. У полови-

ны больных обнаруживались увеличенные лимфатические узлы и гепатомегалия. У большинства больных при поступлении выявлялся сопутствующий инфекционный процесс. У всех больных была ответная реакция на проводимую терапию. При этом у большинства больных развился агранулоцитоз и панцитопения, и этот период осложнился развитием анемических осложнений.

У 22 больных ОЛЛ заболевание диагностировалось в стадии повторного рецидива. Всего наблюдалось 9 мужчин (40,9%) и 13 женщин (59,1%). Средний возраст заболевших составил $29,1 \pm 2,6$ лет. Средняя продолжительность болезни была $16,8 \pm 3,9$ месяцев. Выписались живыми из стационара после проведенного лечения 21 больной, что составило 95,5%. 1 больной умер в стационаре при проведении терапии, что составило 4,5% от всех заболевших. Этот больной умер от тяжелых инфекционных осложнений.

У 4 больных (18,2%) ОЛЛ в стадии повторного рецидива заболевание начиналось с возникновения геморрагических симптомов, у 6 больных (27,3%) – с гиперпластических изменений, у 12 больных (54,5%) – со смешанных симптомов (табл. 3.1.26).

Таблица 3.1.26

Варианты начала заболевания ОЛЛ в стадии рецидива у наблюдаемых больных

Варианты начала заболевания	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Геморрагический	4	18,2
Гиперпластический	6	27,3
Смешанный	12	54,5
ВСЕГО	22	100

У 18 больных (81,8%) при поступлении выявлялась лихорадка. Все 22 больных (100%) жаловались на слабость и снижение работоспособности. 18 больных (81,8%) отмечали у себя головокружение, а 5 больных (22,7%) – шум в ушах.

У 8 больных (36,4%) ОЛЛ в стадии рецидива при поступлении при осмотре выявлялись различные проявления геморрагического синдрома: у 4 больных (18,2%) – подкожные кровоизлияния и у 4 больных (18,2%) – носовые кровотечения (табл. 3.1.27).

У 18 больных (81,8%) ОЛЛ в стадии рецидива выявлялись различные проявления инфекционного процесса.

У 15 больных (68,2%) при поступлении выявлялись увеличенные лимфатические узлы различных групп и локализаций, у 3 больных (13,6%) - гипертрофические изменения десен. У 13 больных (59,1%) при поступлении диагностировалась гепатомегалия, у 6 больных (27,3%) - спленомега-

лия. У 7 больных (31,8%) выявлялись отеки нижних конечностей. У 2 больных (9,1%) при поступлении выявлялась одышка при незначительной физической нагрузке и сердцебиения.

Таблица 3.1.27

Проявления геморрагического синдрома у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии рецидива при поступлении

Геморрагические проявления	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Подкожные кровоизлияния	4	18,2
Носовые кровотечения	4	18,2
ВСЕГО	8	36,4

У всех 22 больных (100%) была ответная реакция организма на проводимую терапию. У 11 больных (50%) возникла панцитопения во время лечения, у всех 22 больных (100%) - агранулоцитоз в крови. Этот период протекал с развитием инфекционных осложнений у 10 больных (45,5%), с развитием геморрагических осложнений у 8 больных (36,4%), с появлением анемических симптомов средней и тяжелой степени тяжести у 20 больных (90,9%) (табл. 3.1.28).

Таким образом, у наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии повторного рецидива заболевание чаще начиналось с появления в клинической картине пациентов смешанных симптомов.

Таблица 3.1.28

Особенности реакции наблюдаемых больных ОЛЛ в стадии рецидива на проводимую терапию

Особенности реакции	Количество наблюдаемых больных	
	Абс. число	%
Ответная реакция на терапию	22	100
Панцитопения	11	50
Агранулоцитоз	22	100
Инфекционные осложнения	10	45,5
Геморрагические осложнения	8	36,4
Анемические осложнения	20	90,9

У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения, а при объективном осмотре обнаруживались увеличенные лимфатические узлы и печень. У большинства больных при поступлении имелись различные инфекционные сопутствующие заболевания. У всех больных была ответная реакция на проводимое лечение. При этом у всех больных развился агранулоцитоз, а у половины – панцитопения. У большинства больных этот период осложнился развитием анемических осложнений.

3.1.3. Сравнительный анализ клинических картин больных острым нелимфобластным лейкозом и острым лимфобластным лейкозом

Наблюдаемые больные ОЛЛ были достоверно моложе ($35,4 \pm 1,7$), чем наблюдаемые больные ОНЛЛ ($42,7 \pm 1,5$) ($p < 0,01$). В группе больных ОНЛЛ было достоверно больше мужчин (60%) и достоверно меньше женщин (40%), чем в группе больных ОЛЛ (41,1% и 58,9% соответственно) ($p < 0,05$).

У больных ОНЛЛ заболевание достоверно чаще начиналось с возникновения анемических симптомов (21%) и бессимптомным началом заболевания (7%), чем у больных ОЛЛ (9,6% и 0% соответственно) ($p < 0,05$). У больных ОЛЛ достоверно чаще заболевание начиналось с гиперпластического варианта (11%), чем у больных ОНЛЛ (0%) ($p < 0,001$). Не было достоверных различий у больных ОЛЛ в возникновении начала заболевания с геморрагических симптомов (5,5%), с инфекционных проявлений (13,7%) и смешанных симптомов (60,3%), по сравнению с больными ОНЛЛ (3%; 16%; 53% соответственно) ($p > 0,05$).

В группе больных ОЛЛ достоверно чаще при поступлении выявлялась у пациентов лихорадка (83,6%), чем в группе больных ОНЛЛ (70%) ($p < 0,05$). У больных ОНЛЛ достоверно больше было пациентов с нормальной температурой тела (30%), чем у больных ОЛЛ (16,4%) ($p < 0,05$).

Не было достоверных различий у больных ОЛЛ в жалобах на слабость (100%), снижение работоспособности (100%), головокружении (72,6%), по сравнению с больными ОНЛЛ (99%; 99%; 70% соответственно) ($p > 0,05$).

Больные ОНЛЛ достоверно чаще жаловались на шум в ушах (44%), одышку при незначительной физической нагрузке (40%) и сердцебиения (28%), чем больные ОЛЛ (27,4%; 21,9%; 13,7% соответственно) ($p < 0,05$). Вероятно, это было связано с тем, что больные ОНЛЛ были достоверно старше больных ОЛЛ, и возможно имели сопутствующие кардиологические заболевания.

У больных ОНЛЛ достоверно чаще при поступлении при осмотре выявлялись проявления геморрагического синдрома (62%), чем у больных ОЛЛ (32,9%) ($p < 0,05$). У больных ОНЛЛ достоверно чаще встречались подкожные кровоизлияния (33%), кровотечения из десен (19%), чем у больных ОЛЛ (17,8%; 4,1% соответственно) ($p < 0,05$). Не было достоверных различий у больных ОЛЛ по носовым кровотечениям (9,6%) и маточным кровотечениям (1,4%), по сравнению с больными ОНЛЛ (8%; 2% соответственно) ($p > 0,05$).

У больных ОЛЛ при поступлении чаще выявлялись сопутствующие инфекционные заболевания (71,2%), чем у больных ОНЛЛ (66%), хотя разница не была достоверной ($p > 0,05$).

У больных ОЛЛ при поступлении достоверно чаще выявлялась лимфоденопатия (49,3%), чем у больных ОНЛЛ (17%) ($p < 0,001$). У больных ОНЛЛ достоверно чаще выявлялись неизмененные лимфатические узлы (83%), по сравнению с больными ОЛЛ (50,7%) ($p < 0,001$). Не было достоверных различий в гепатомегалии, выявляемой при поступлении у больных ОЛЛ (52,1%) и у больных ОНЛЛ (46%) ($p > 0,05$). Не было достоверных различий в нормальных размерах печени у больных ОЛЛ (47,9%) и больных ОНЛЛ (54%) ($p > 0,05$). У больных ОЛЛ достоверно чаще при поступлении выявлялась спленомегалия (27,4%), чем у больных ОНЛЛ (8%) ($p < 0,001$). У больных ОНЛЛ достоверно чаще выявлялись нормальные размеры селезенки (92%), чем у больных ОЛЛ (72,6%) ($p < 0,001$). Не было достоверных различий в выявляемости отеков при поступлении у больных ОЛЛ (17,8%) и у больных ОНЛЛ (12%) ($p > 0,05$).

Не было достоверных различий у больных ОЛЛ (100%) и у больных ОНЛЛ (99%) по ответной реакции организма больного на проводимую терапию ($p > 0,05$). Не было достоверных различий у больных ОЛЛ по возникновению панцитопении (56,2%) и агранулоцитоза (94,5%) после проведения терапии и у больных ОНЛЛ (59%; 93% соответственно) ($p > 0,05$). Не было достоверных различий у больных ОЛЛ и у больных ОНЛЛ по возникновению инфекционных осложнений (49,3%; 60%), геморрагических нарушений (26%; 35%) и анемических симптомов (87,7% и 84% соответственно) ($p > 0,05$).

Таким образом, у наблюдаемых больных ОНЛЛ чаще были варианты, когда заболевание начиналось с появления в клинической картине пациентов анемических симптомов и бессимптомного начала. А у наблюдаемых больных ОЛЛ были чаще случаи гиперпластического варианта начала заболевания. У больных ОЛЛ при поступлении чаще выявлялись лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, увеличенная селезенка. У больных ОНЛЛ при поступлении чаще обнаруживались шум в ушах, одышка, сердцебиения, проявления геморрагического синдрома.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА И МЕТАБОЛИЗМА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ

4.1. Особенности состояния иммунного статуса и уровней активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови на разных стадиях острого нелимфобластного лейкоза

ОНЛЛ – наиболее частое заболевание среди ОЛ [Воробьев А.И., 2002; Bisset L.R. et al., 2004]. По статистическим данным, он встречается в 6 раз чаще, чем ОЛЛ [Воробьев А.И., 2002; Осипова Е.Ю. с соавт., 2003; Bisset L.R. et al., 2004]. Не смотря на то, что заболевание диагностируется в любом возрасте, его частота возрастает по мере старения человека [Ковалева Л.Г., 1990; Волкова М.А., 2001]. В настоящее время остаются малоизученными многие патогенетические аспекты возникновения, прогрессирования данной патологии и развития осложнений. В этой связи изучение механизмов нарушения иммунной реактивности у больных ОНЛЛ позволит не только оценить иммунопатогенез заболевания, но и послужит основой для разработки эффективных методов прогноза и терапии.

При исследовании состояния клеточного иммунитета у лиц контрольной группы и больных ОНЛЛ установлено, что на стадии первой атаки у больных снижается процентное количество $CD3^+ - CD4^+$ -клеток (табл. 4.1.1). 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. Кроме того, понижено абсолютное количество $CD19^+ - HLA-DR^+$ -лимфоцитов (табл. 4.1.2). Причем, снижение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, $CD3^+$ -, $CD4^+$ -, $CD8^+$ -, $CD16^+$ -, $CD19^+$ -, $HLA-DR^+$ - лимфоцитов и снижение относительного уровня $CD16^+$ -клеток выявляется не только относительно показателей кон-

трольной 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, что свидетельствует о снижении доли активированных Т-лимфоцитов (табл. 4.1.2). Выраженное снижение CD3⁺- и CD19⁺-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. 4.1.3). 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 группы и группы, больных при первичной атаке. На данной стадии заболевания обнаружено снижение уровня относительного синтеза IgG относительно показателей у больных на стадии ремиссии.

Иммунная система комплексно реагирует на нарушения гомеостаза в организме, изменяется реактивность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В связи с этим необходимо использовать системные методы статистического анализа, в качестве которого мы применяли нейросетевое моделирование. С помощью данного метода была исследована взаимосвязь между системой исследуемых показателей иммунного статуса и уровнем содержания бластных клеток в костном мозге в зависимости от стадии заболевания. При первичной атаке обнаружена достоверная взаимосвязь между относительным уровнем CD3⁺-лимфоцитов ($r=0,40$; $P<0,05$), уровнем активности фермента ГЗФДГ ($r=-0,54$; $P<0,01$) и количеством бластных клеток в костном мозге. При ремиссии обнаружена достоверная взаи-

связь между абсолютными количествами лимфоцитов ($r=0,31$; $P<0,05$),

Таблица 4.1.1

Показатели Т-клеточного иммунитета у больных на разных стадиях ОНЛЛ (Ме, С₂₅-С₇₅)

Показатели	Контроль, N=118		Атака, N=30		Ремиссия, N=49		Рецидив, N=21	
	1		2		3		4	
	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,85 – 7,75	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	31,0 – 45,0	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	1,61 – 2,83	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	60,0 – 72,0	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		p ₁ <0,001	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 – 1,88	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 – 49,0	34,0	28,0 – 40,0	31,0	26,5 – 40,0	30,0	19,0 – 43,0
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,84	0,55 – 1,27	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	20,0 – 34,0	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	0,38 – 0,89	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	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – -//- с показателями больных на стадии первичной атаки; p₃ – -//- с показателями больных на стадии ремиссии ОНЛЛ.

Таблица 4.1.2

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы у больных на разных стадиях ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118 1		Атака, N=30 2		Ремиссия, N=49 3		Рецидив, N=21 4	
	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	22,0	15,0 – 31,0	14,0	8,0 – 23,5	13,0	5,0 – 19,5
					p _{1,2} <0,05		p ₁ <0,01 p 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 p ₂ <0,01		p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 16,0	12,0	9,0 – 15,0	12,0	7,0 – 16,0	10,0	7,0 – 29,0
CD19 ⁺ , (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 ₁ <0,001 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
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 ₁ <0,001 p ₂ <0,01		p ₁ <0,05	
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/CD19 ⁺	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 ⁺ /CD19 ⁺	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

Примечание: то же, что и для табл. 4.2.1.

Таблица 4.1.3

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	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, (г/л)	1,91	1,33 – 3,20	2,00	0,62 – 4,35	1,56	0,68 – 3,70	0,96	0,56 – 2,49
							p ₁ <0,01	
IgM, (г/л)	1,20	0,50 – 1,80	1,25	0,60 – 1,90	1,02	0,64 – 2,00	0,64	0,40 – 0,91
							p _{1,2,3} <0,05 p ₃ <0,01	
IgG, (г/л)	10,30	8,18 – 14,12	13,68	6,70 – 32,50	7,66	5,90 – 14,52	6,10	3,89 – 7,33
					p _{1,2} <0,05		p _{1,2} <0,001	
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	6,73	3,85 – 13,46	5,03	2,15 – 21,48	8,71	4,08 – 62,48	6,34	3,07 – 15,74
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,07	1,65 – 11,00	4,01	1,39 – 10,37	8,84	2,23 – 33,20	4,36	1,42 – 12,16
					p ₁ <0,05			
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	38,84	25,29 – 66,67	68,73	15,93–156,25	80,89	28,10–254,86	36,14	15,11 – 85,85
					p ₁ <0,001		p ₃ <0,05	

Примечание: то же, что и для табл. 4.2.1.

CD3⁺- лимфоцитов ($r=0,32$; $P<0,05$), CD8⁺-лимфоцитов ($r=0,31$; $P<0,05$), количеством IgA в крови ($r=-0,29$; $P<0,05$) и количеством бластов. При повторном рецидиве обнаружена достоверная взаимосвязь между абсолютным содержанием лейкоцитов в крови ($r=0,52$; $P<0,05$), лейко-В-клеточным коэффициентом ($r=0,48$; $P<0,05$) и содержанием бластных клеток в костном мозге.

Установлено, что у больных на стадии первичной атаки наиболее значимыми показателями нейропредикторной модели являются уровень процентного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов, содержание IgG в крови, лейко-В-клеточный коэффициент, относительное количество лимфоцитов в крови и уровень относительного синтеза IgA (рис. 4.1.1).

При ремиссии заболевания наиболее информативными показателями являются уровень относительного синтеза IgG, показатель процентного

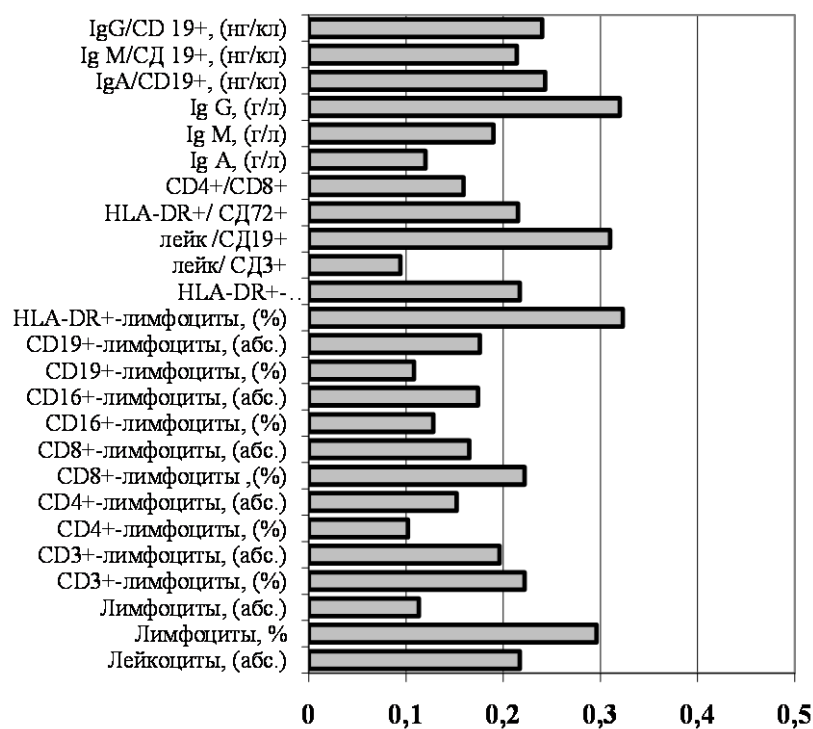


Рис. 4.1.1. Информативность показателей иммунного статуса в нейропредикторной модели определения уровня бластных клеток на стадии атаки ОНЛЛ.

содержания CD19⁺-лимфоцитов, содержание IgM в крови, уровень относительного количества CD4⁺-лимфоцитов и уровень относительного синтеза IgA (рис. 4.1.2). При рецидиве заболевания наиболее информативными показателями являются индекс активации Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, уровень относительного содержания HLA-DR⁺-и CD16⁺-лимфоцитов, содержание IgA в крови (рис. 4.1.3). Таким образом, мы вы-

явили, что огромное влияние на содержание бластных клеток в костном мозге при первичной атаке и повторном рецидиве ОНЛЛ играет относительный уровень HLA-DR⁺-лимфоцитов, а при первичной атаке и ремиссии – уровень относительного синтеза IgA.

В целом, при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОНЛЛ обнаружено, что наименьшие его изменения выявляются у больных при первичной атаке, более значимые – при ремиссии заболевания и наиболее выраженные – при рецидиве заболевания.

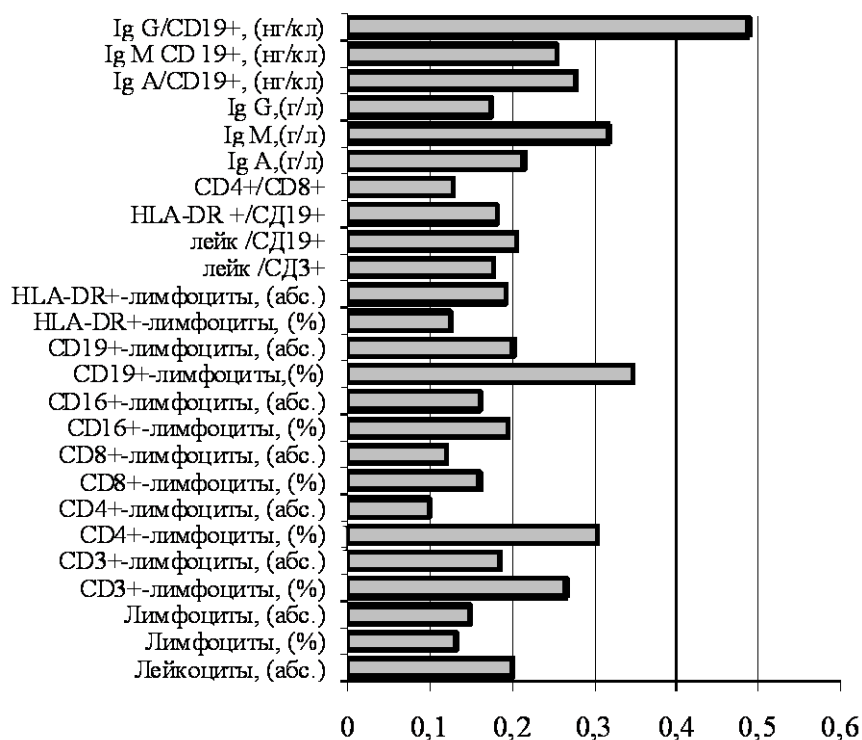


Рис. 4.1.2. Информативность показателей иммунного статуса в нейропредикторной модели определения уровня бластных клеток на стадии ремиссии ОНЛЛ.

Таким образом, состояние клеточного иммунитета у больных ОНЛЛ при первичной атаке характеризуется снижением процентного содержания Т- и CD4⁺-лимфоцитов. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что на стадии первой атаки заболевания никаких отклонений от нормы не зарегистрировано. В модели нейросетевого предиктора на данной стадии заболевания наиболее значимыми являются следующие показатели - уровень процентного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов, содержание IgG в крови, лейко-В-клеточный коэффициент, относительное количество лимфоцитов в крови и уровень относительного синтеза IgA. Обнаружена корреляционная связь между процентным уровнем CD3⁺-лимфоцитов и активностью фермента ГЗФДГ и уровнем бластных клеток в костном мозге, что указывает о значимости этих показателей.

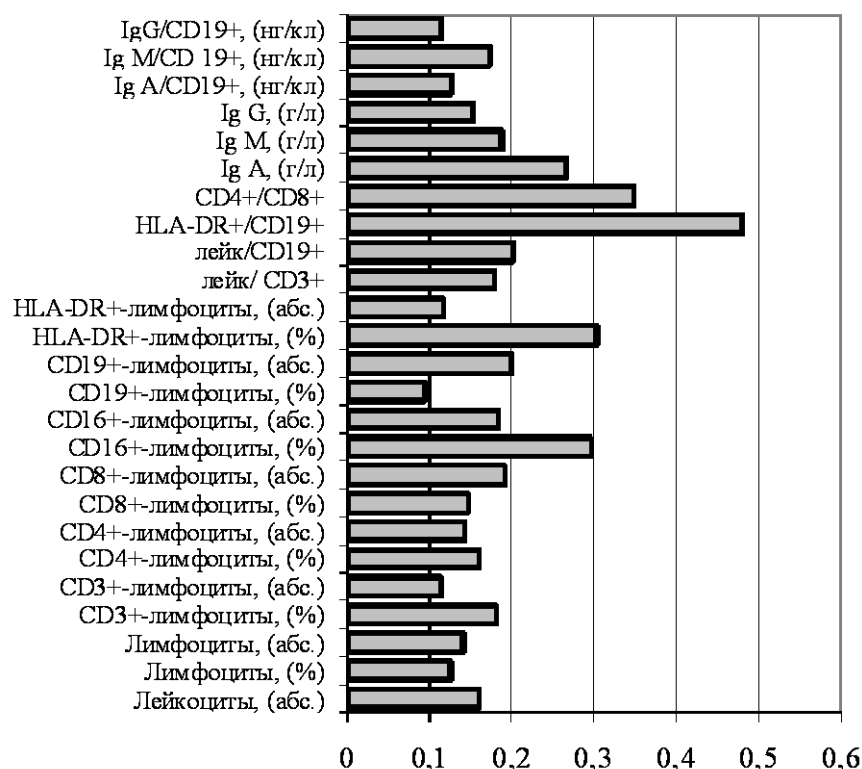


Рис. 4.1.3. Информативность показателей иммунного статуса в нейропредикторной модели определения уровня бластных клеток на стадии рецидива ОНЛЛ.

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 свидетельствует повышенный индекс активации Т-лимфоцитов. При ремиссии заболевания выявлено снижение концентрации IgG в крови. В нейропредикторной модели наиболее значимыми показателями здесь являются уровень относительного синтеза IgG, показатель процентного содержания CD19⁺-лимфоцитов, содержание IgM в крови, уровень относительного количества CD4⁺-лимфоцитов и уровень относительного синтеза IgA. На данной стадии заболевания обнаружена корреляционная связь между абсолютными количествами лимфоцитов, Т-клеток, цитотоксических лимфоцитов, концентрацией IgA и уровнем бластных клеток в костном мозге, что свидетельствует о значимости всех этих показателей. Такое состояние иммунной системы, по-видимому, связано с тем, что больные на поддержание ремиссии поступают в стационар вскоре после проведенного основного лечения цитостатиками и, к этому времени полностью еще не восстанавливается иммунная система организ-

ма.

При рецидиве ОНЛЛ состояние клеточного иммунитета характеризуется снижением абсолютного количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови, снижением относительного и абсолютного содержания Т-, CD4⁺-, НК-клеток и снижением абсолютного количества цитотоксических лимфоцитов и клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. При рецидиве заболевания снижаются в крови концентрации всех исследуемых иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG. В нейросетевой модели наиболее значимыми показателями являются индекс активации Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, уровень относительного содержания HLA-DR⁺-и CD16⁺-лимфоцитов, содержание IgA в крови. На данной стадии заболевания обнаружена корреляционная связь между абсолютным количеством лейкоцитов крови, лейко-В-клеточным коэффициентом и уровнем бластных клеток в костном мозге, что свидетельствует также о важности этих параметров.

Для определения наиболее значимых показателей иммунного статуса, характеризующих стадии ОНЛЛ, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в контрольной группе и больных людей нами применен дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 2,30, F to remove = 1,50, Number of steps = 25). Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых параметров иммунного статуса. Установлено, что линейная дискриминантная функция состоит из 11 переменных (λ Уилкса=0,265, $P < 0,001$). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в табл. 4.1.4. Наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели являются процентный уровень CD3⁺-лимфоцитов, концентрация IgG в крови, индекс активации Т-лимфоцитов и абсолютное содержание CD16⁺-клеток. Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в табл. 4.1.5.

Первая линейная дискриминантная функция осуществляет классификацию показателей иммунного статуса между контрольной группой и больными на разных стадиях ОНЛЛ. Вторая линейная дискриминантная функция классифицирует лиц на стадии ремиссии заболевания и больных на стадиях первой атаки и рецидива ОНЛЛ. Третья линейная дискриминантная функция осуществляет классификацию между больными на стадиях первой атаки и рецидива заболевания. Обращает внимание, что в зависимости от задачи классификации большинство коэффициентов меняют знак от функции к функции, что свидетельствует об изменении доли участия данного параметра при классификации. Только коэффициенты показателя абсолютного количества лимфоцитов и показателя содержания IgG в крови остаются одинаковыми по знаку во всех функциях, в первом случае – отрицательный, во втором – положительный. Это свидетельствует о значимости данных параметров для всех функций.

Таблица 4.1.4

Величины и статистическая достоверность Уилксовской и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели больных ОНЛЛ и контрольной группы

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	P
Лимфоциты, (%)	0,300	0,882	0,000269
Лимфоциты, абс	0,291	0,908	0,002207
CD3 ⁺ , (%)	0,327	0,810	0,000001
CD4 ⁺ , абс	0,288	0,919	0,005066
CD16 ⁺ , абс	0,307	0,862	0,000050
CD19 ⁺ , (%)	0,296	0,893	0,000682
CD19 ⁺ , абс	0,286	0,926	0,008760
Лейкоциты/CD3 ⁺	0,283	0,935	0,017102
HLA-DR/CD19	0,307	0,862	0,000050
IgG, (г/л)	0,317	0,836	0,000005
IgA/CD19	0,277	0,955	0,070917

Таблица 4.1.5

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций показателей иммунного статуса при классификации по стадиям ОНЛЛ

Показатели	Функция 1	Функция 2	Функция 3
Лимфоциты, %	-0,0122	0,0250	-0,0424
Лимфоциты, абс	-0,3135	-0,0929	-0,8246
CD3 ⁺ , (%)	0,0702	0,0154	-0,0279
CD4 ⁺ , абс	1,3930	-0,9614	0,0926
CD16 ⁺ , абс	1,4983	3,6773	-0,3919
CD19 ⁺ , (%)	0,0098	-0,0291	-0,1251
CD19 ⁺ , абс	-1,2502	0,1153	5,5192
Лейкоциты/CD3 ⁺	-0,0144	0,1182	-0,0959
HLA-DR/CD19 ⁺	-0,1828	-0,0123	0,0077
IgG, (г/л)	0,0112	0,0704	0,0016
IgA/CD19 ⁺	-0,0022	0,0019	0,0020
Константа	-4,2060	-3,6458	5,9155

При классификации обнаружено, что 97,2% примеров из контрольной группы определены правильно, однако два человека (2,8%) были определены, как группа больных в ремиссии. В группе больных с первичной атакой ОНЛЛ 41,4% лиц были распознаны правильно, 8 больных (27,6%) отнесены в контрольную группу, 8 больных (27,6%) – в группу ремиссии, 1 больной (3,4%) – в группу рецидива. У больных на стадии ремиссии заболевания 60% лиц определены правильно, 10 больных (22,2%)

отнесены к контрольной группе, 4 больных (8,9%) – к группе первичной атаки и 4 больных (8,9%) – к группе рецидива. У больных на стадии повторного рецидива ОНЛЛ 60% больных распознаны, верно, 1 больной (5%) отнесен к контрольной группе, 5 больных (25%) – к группе ремиссии и 2 больных (10%) – к группе первичной атаки. Таким образом, классификатором было определено, что 72,7% лиц из всех представленных случаев распознаны правильно.

Рассмотрим состояние иммунного статуса в группах больных на стадии первичной атаки ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.1.6 – 4.1.8). В группе больных на стадии атаки, правильно распознанных классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившимися уровень достоверности с контрольными показателями, являются концентрация IgG в крови и уровень его относительного синтеза. В группе больных, отнесенных к контролю – относительно контрольных значений повышены абсолютное количество лимфоцитов, процентный уровень CD3⁺- клеток, абсолютное содержание CD16⁺-лимфоцитов, снижены концентрация IgG и показатель его относительного синтеза, при этом оба последних показателя снижены также относительно значений группы правильно распознанных больных. В группе отнесенных к ремиссии – относительно контрольных показателей снижены относительный и абсолютный уровни CD4⁺- клеток, относительно контрольных показателей и показателей больных, отнесенных к группе контроля – снижены относительный и абсолютный уровни CD3⁺- клеток, концентрация IgG в крови, повышен уровень относительного синтеза IgG, относительно всех групп - снижен процентный уровень CD16⁺- клеток и повышен уровень относительного синтеза IgA, относительно показателей больных, отнесенных к группе контроля – снижено абсолютное количество лимфоцитов.

Рассмотрим состояние иммунного статуса в группах больных на стадии ремиссии ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.1.9 – 4.1.11). В группе больных на стадии ремиссии, правильно распознанных классификатором, единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности с контрольными показателями, является уровень относительного синтеза IgA. В оставшихся группах больных на стадии ремиссии ОНЛЛ, сформированных классификатором, зафиксированы следующие изменения. В группе больных, отнесенных к контролю – относительно контрольных значений, снижены абсолютное количество лимфоцитов, относительный уровень CD3⁺-, абсолютное количество CD8⁺-, CD16⁺-лимфоцитов и концентрация IgG в крови, относительно правильно распознанных больных - снижены показатели относительного синтеза IgA и IgM. В группе больных, отнесенных к атаке – снижено процентное количество лимфоцитов в крови, CD4⁺-клеток, повышен лейко-Т-клеточный коэффициент, снижена концен-

трация IgA и повышена IgG в крови,

Таблица 4.1.6

Показатели Т-клеточного иммунитета в группах больных на стадии атаки ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Ме, С₂₅-С₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии атаки					
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=13 2		Распознанные, как группа контроля N=8 3		Распознанные, как группа ремиссии N=8 4	
	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,75	4,90 - 7,75	7,00	2,50 - 11,00	6,89	4,70 - 8,90	6,30	3,70 - 7,50
Лимфоциты, (%)	38,00	31,00 - 45,00	39,00	20,00 - 81,00	46,50	29,00- 69,5	33,00	22,00- 48,50
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,17	1,63 - 2,85	2,38	1,20 - 4,29	3,82	2,32 - 4,57	1,54	1,06 - 2,73
					p ₁ <0,05		p ₃ <0,05	
CD3 ⁺ , (%)	67,00	60,00 - 72,00	55,00	36,00 - 62,00	68,00	60,50- 71,5	49,00	37,50- 58,00
			p ₁ <0,001				p _{1,3} <0,01	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 - 1,88	1,08	0,37 - 2,57	2,47	1,52 - 2,79	0,86	0,50 - 1,18
					p ₁ <0,05		p _{1,3} <0,01	
CD4 ⁺ , (%)	44,00	34,00 - 49,00	33,00	22,00 - 43,00	36,50	34,00- 40,0	32,00	21,50- 39,00
			p ₁ <0,05				p ₁ <0,05	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,85	0,55 - 1,27	0,64	0,36 - 1,50	1,42	0,79 - 1,96	0,40	0,19 - 0,84
							p ₁ <0,01	
CD8 ⁺ , (%)	27,00	20,00 - 34,00	23,00	21,00 - 32,00	27,00	20,50- 35,0	25,00	20,50- 32,00
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 - 0,89	0,63	0,25 - 0,90	0,92	0,66 - 1,04	0,43	0,24 - 0,70

Таблица 4.1.7

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы у больных на стадии атаки ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии атаки					
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=13 2		Распознанные, как группа контроля N=8 3		Распознанные, как группа ремиссии N=8 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , (%)	20,00	17,00 - 23,00	23,00	17,00 - 34,00	20,00	16,00 - 26,00	17,50	7,00 - 31,00
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31 - 0,60	0,70	0,24 - 0,94	0,77	0,45 - 1,15	0,25	0,12 - 0,43
					p ₁ <0,05		p _{1,3,4} <0,05	
CD19 ⁺ , (%)	13,50	9,00 - 16,00	14,00	8,00 - 24,00	11,00	9,50 - 13,00	12,50	11,00 - 15,00
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,28	0,18 - 0,39	0,33	0,06 - 1,08	0,41	0,20 - 0,55	0,19	0,10 - 0,39
HLA-DR ⁺ , (%)	15,00	12,00 - 20,00	13,00	8,50 - 28,50	16,00	11,00 - 20,50	18,00	11,50 - 37,00
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,24 - 0,50	0,59	0,15 - 0,83	0,58	0,26 - 0,82	0,26	0,23 - 0,61
Лейк./CD3 ⁺	4,15	3,33 - 5,21	4,27	3,51 - 9,09	3,38	2,26 - 5,22	6,97	3,95 - 9,75
Лейк./CD19 ⁺	20,83	16,45 - 29,76	29,76	7,52 - 62,50	21,89	13,62 - 31,56	26,48	12,95 - 41,67
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,94 - 1,54	1,31	0,88 - 1,97	1,21	1,04 - 1,93	1,26	0,96 - 1,90
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13 - 1,95	1,30	0,90 - 1,80	1,45	0,98 - 1,70	1,30	1,15 - 1,55

Примечание: то же, что и для табл. 4.2.8.

Таблица 4.1.8

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на стадии атаки ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии атаки					
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно но N=13 2		Распознанные, как группа контроля N=8 3		Распознанные, как группа ремиссии N=8 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, (г/л)	1,88	1,32 - 3,20	3,40	1,20 - 4,80	1,40	0,32 - 3,65	2,15	1,26 - 3,68
IgM, (г/л)	1,20	0,50 - 1,80	1,55	0,77 - 2,20	1,20	0,70 - 1,88	0,95	0,71 - 1,38
IgG, (г/л)	10,3	8,10- 14,14	30,00	15,35- 45,00	6,70	5,35 - 9,15	24,80	9,35 - 31,25
			p ₁ <0,001		p _{1,2} <0,01		p _{1,3} <0,05	
IgA/CD19 ⁺ , (нГ/клетку)	6,51	3,83- 13,26	4,90	2,50 - 15,92	2,48	0,90 - 11,43	15,14	4,33 - 23,24
							p _{1,2,3} <0,05	
IgM/CD19 ⁺ , (нГ/клетку)	4,07	1,64- 11,00	3,30	1,13 - 33,10	2,72	1,41 - 7,78	6,16	3,44 - 9,64
IgG/CD19 ⁺ , (нГ/клетку)	37,7	25,0-66,67	90,23	15,93-709,2	17,41	10,00- 39,77	119,20	52,63- 190,13
			p ₁ <0,05		p _{1,2} <0,05		p _{1,3} <0,05	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с контрольными величинами, распознанными правильно; p₂ - статистически достоверные различия больных, распознанных правильно в стадии атаки; p₃ - статистически достоверные различия больных в стадии атаки, отнесенные классификатором к группе контроля.

Таблица 4.1.9

Показатели Т-клеточного иммунитета в группах больных на стадии ремиссии ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии ремиссии							
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=27 2		Распознанные, как группа контроля N=10 3		Распознанные, как группа атаки N=4 4		Распознанные, как группа рецидива N=4 5	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,75	4,90- 7,75	4,10	2,50 - 6,40	5,05	4,20 - 7,10	7,1	5,50 - 12,75	3,15	1,25 - 4,30
			p ₁ <0,001						p _{1,4} <0,01	
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0- 45,0	28,0	23,00- 42,00	29,5	25,00 - 37,00	22,0	16,00 - 33,50	68,5	48,50 - 80,50
			p ₁ <0,01				p ₁ <0,05		p _{1,2,3,4} <0,05	
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,17	1,63- 2,85	1,43	0,70 - 2,05	1,8	1,48 - 2,01	1,56	1,13 - 3,06	1,62	0,79 - 2,43
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05					
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0- 72,0	54,5	40,00- 63,00	66,5	64,00 - 70,00	57,0	46,00 - 63,50	56,0	42,50 - 70,50
			p ₁ <0,001							
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01- 1,88	0,69	0,39 - 0,89	1,08	0,72 - 1,30	0,99	0,70 - 1,35	1,0	0,27 - 1,61
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05					
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0- 49,0	30,0	24,00- 39,00	38,5	37,00 - 45,00	28,0	21,50 - 36,0	34,0	29,50 - 45,00
			p ₁ <0,001				p ₁ <0,05			
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,85	0,55- 1,27	0,43	0,28 - 0,51	0,63	0,46 - 0,70	0,55	0,37 - 0,67	0,69	0,29 - 0,94
			p ₁ <0,001							
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0- 34,0	21,0	15,00- 31,00	24,0	22,00 - 27,00	26,5	22,00 - 30,50	23,0	11,50 - 31,00
			p ₁ <0,05							
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38- 0,89	0,23	0,13 - 0,45	0,39	0,22 - 0,50	0,46	0,34 - 0,63	0,27	0,09 - 0,52
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05				p ₁ <0,05	

Таблица 4.1.10

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы у больных на стадии ремиссии ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии ремиссии							
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=27 2		Распознанные, как группа контроля N=10 3		Распознанные, как группа атаки N=4 4		Распознанные, как группа рецидива N=4 5	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	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	11,0	7,00 - 24,0	15,5	10,00 - 23,0	17,0	12,50- 26,50	12,0	6,00 - 23,00
			p ₁ <0,05							
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31- 0,60	0,12	0,07 - 0,27	0,25	0,15 - 0,48	0,23	0,16 - 0,86	0,15	0,09 - 0,22
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05				p ₁ <0,01	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0-16,00	10,0	4,00 - 16,00	11,5	10,00 - 13,00	16,5	13,00- 21,50	17,0	6,00 - 38,00
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,28	0,18- 0,39	0,07	0,03 - 0,24	0,19	0,17 - 0,24	0,20	0,18 - 0,62	0,18	0,05 - 0,49
			p ₁ <0,001							
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0- 20,0	13,0	7,00 - 24,00	16,0	12,00 - 20,00	15,5	14,00- 21,00	20,5	8,50 - 36,50
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,24- 0,50	0,12	0,09 - 0,18	0,29	0,16 - 0,37	0,24	0,23 - 0,43	0,22	0,07 - 0,60
			p ₁ <0,001							
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33- 5,21	6,74	5,70 - 7,94	5,58	3,86 - 6,49	9,21	5,67- 13,20	2,61	1,95 - 6,86
			p ₁ <0,001				p ₁ <0,05		p ₄ <0,05	
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,8	16,5-29,8	39,4	20,58- 71,43	29,5	22,32- 41,67	28,3	18,0- 40,06	10,4	6,31 - 34,62
			p ₁ <0,001						p ₂ <0,05	
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,94 - 1,54	1,67	1,29 - 2,50	1,40	1,07 - 1,50	1,16	0,84 - 1,28	1,20	0,65 - 11,60
			p ₁ <0,01							
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13- 1,95	1,65	0,90 - 2,10	1,50	1,40 - 1,85	1,05	0,90 - 1,20	1,85	1,30 - 3,35

Таблица 4.1.11

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на стадии ремиссии ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии ремиссии								
	Распознанные правильно N=116		Распознанные правильно N=27		Распознанные, как группа контроля N=10		Распознанные, как группа атаки N=4		Распознанные, как группа рецидива N=4		
	1	2	3	4	5	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, (г/л)	1,88	1,32 - 3,20	2,40	0,65 - 4,90	1,37	0,75 - 3,70	1,09	0,71 - 1,15	0,98	0,54 - 2,50	
											p ₁ <0,01
IgM, (г/л)	1,20	0,50 - 1,80	1,07	0,64 - 1,90	0,93	0,77 - 2,03	2,29	1,20 - 2,40	0,92	0,54 - 1,30	
IgG, (г/л)	10,3	8,10- 14,14	7,42	5,90 - 10,50	7,20	4,19 - 9,07	45,0	24,8 - 45,0	18,19	11,64 - 22,40	
											p ₁ <0,01
IgA/CD19 ⁺ , (нг/кл)	6,51	3,83- 13,26	30,8	5,56 - 104,17	6,92	4,22 - 19,20	3,37	1,55 - 5,44	7,75	3,43 - 22,06	
											p ₁ <0,01
IgM/CD19 ⁺ , (нг/кл)	4,07	1,64- 11,00	16,8	3,56 - 44,82	4,92	2,32 - 9,58	11,7	5,48 - 12,9	4,57	1,95 - 21,81	
											p ₂ <0,05
IgG/CD19 ⁺ , (нг/кл)	37,7	25,0-66,67	93,1	57,67-362,50	28,9	22,65-50,68	224,3	102,9-253,8	143,2	25,82- 455,86	
											p ₁ <0,001

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с контрольными величинами, распознанными правильно; p₂ - статистически достоверные различия больных, распознанными правильно в стадии ремиссия; p₃ - статистически достоверные различия больных в стадии ремиссии, отнесенные классификатором к группе контроля; p₄ - статистически достоверные различия больных в стадии ремиссии, отнесенные классификатором к группе атаки.

при этом последний показатель повышен во всех группах, относительно показателей правильно распознанных больных, - снижен уровень относительного синтеза IgA, относительно «правильной» группы больных и больных, отнесенных к контролю – повышен уровень относительного синтеза IgG. В группе больных, отнесенных к рецидиву – относительно контрольных значений, - снижено общее количество лейкоцитов, повышен относительный уровень лимфоцитов в крови, снижен абсолютный уровень CD8⁺-, CD16⁺- клеток, при этом снижение лейкоцитов крови отмечается также относительно группы больных, отнесенных к атаке, а повышенное относительное количество лимфоцитов отмечено, по сравнению со всеми группами. Относительно правильно распознанных больных, в данной группе – снижен лейко-В-клеточный коэффициент и уровень относительного синтеза IgM, повышен уровень относительного синтеза IgA. Относительно показателей больных, отнесенных к группе контроля – здесь повышен уровень относительного синтеза IgG, а относительно показателей больных, отнесенных к атаке – снижен лейко-Т-клеточный коэффициент и концентрация IgG.

Рассмотрим состояние иммунного статуса в группах больных на стадии рецидива ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.1.12 – 4.1.14). В группе больных на стадии рецидива, правильно распознанных классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившимися уровень достоверности различий с контрольными показателями, являются относительные уровни CD19⁺-, HLA-DR⁺-клеток, лейко-В-клеточный коэффициент и индекс относительного синтеза IgG. В оставшихся группах были зафиксированы следующие изменения. В группе больных, отнесенных к ремиссии, – снижены абсолютное количество лимфоцитов, относительное и абсолютное количество CD3⁺-, CD16⁺-, CD19⁺-, HLA-DR⁺-клеток, абсолютное количество CD4⁺-, CD8⁺-лимфоцитов и концентрация IgG в крови. При этом снижение относительного количества CD19⁺- HLA-DR⁺-клеток и абсолютного количества CD19⁺- лимфоцитов обнаружено также и относительно показателей правильно распознанных больных. Относительно всех групп у этих больных повышены лейко-В-клеточный коэффициент и уровни относительного синтеза IgA, IgM, IgG. Относительно правильно распознанных больных – повышена концентрация IgM.

Дискриминантный анализ изучения нашей выборки позволил построить модель, которая выделила имеющиеся заданные группы больных на подгруппы, используя значения коэффициентов и констант, линейных дискриминантных функций показателей иммунного статуса и оценила все имеющиеся параметры иммунного статуса с контрольными значениями. Наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с рецидивом (4 параметра) и наименьшее – у больных с ремиссией (1 показатель).

Таблица 4.1.12

Показатели Т-клеточного иммунитета в группах больных на стадии рецидива ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии рецидива			
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=13 2		Распознанные, как ремиссия N=5 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,75	4,90 - 7,75	2,60	1,20 - 6,00	4,00	2,60 - 6,30
			p ₁ <0,01			
Лимфоциты, (%)	38,00	31,00-45,00	44,00	30,00 - 83,00	37,00	27,00 - 40,00
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,17	1,63 - 2,85	1,37	0,94 - 2,52	1,48	1,30 - 1,66
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,01	
CD3 ⁺ , (%)	67,00	60,00-72,00	50,00	43,00 - 60,00	60,00	55,00 - 61,00
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,05	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 - 1,88	0,75	0,30 - 1,79	0,79	0,67 - 0,94
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,01	
CD4 ⁺ , (%)	44,00	34,00-49,00	19,00	16,00 - 30,00	30,00	30,00 - 37,00
			p ₁ <0,01			
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,85	0,55 - 1,27	0,25	0,10 - 0,61	0,39	0,37 - 0,51
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
CD8 ⁺ , (%)	27,00	20,00 - 34,00	31,00	15,00 - 33,00	25,00	23,00 - 33,00
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 - 0,89	0,16	0,12 - 0,51	0,35	0,32 - 0,39
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,05	

Таблица 4.1.13

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы у больных на стадии рецидива ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии рецидива			
	Распознанные правильно, N=116 1		Распознанные правильно, N=13 2		Распознанные, как ремиссия, N=5 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , (%)	20,00	17,00 - 23,00	10,00	4,00 - 26,50	13,00	5,00 - 13,00
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,01	
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31 - 0,60	0,14	0,03 - 0,23	0,08	0,06 - 0,17
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
CD19 ⁺ , (%)	13,50	9,00 - 16,00	26,00	9,00 - 37,00	7,00	3,00 - 8,00
			p ₁ <0,01		p _{1,2} <0,01	
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,28	0,18 - 0,39	0,27	0,10 - 0,55	0,04	0,04 - 0,12
					p _{1,2} <0,001	
HLA-DR ⁺ , (%)	15,00	12,00 - 20,00	33,00	7,00 - 41,00	7,00	7,00 - 8,00
			p ₁ <0,05		p _{1,2} <0,001	
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,24 - 0,50	0,22	0,11 - 0,56	0,09	0,07 - 0,13
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,001	
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33 - 5,21	4,06	2,71 - 6,94	6,01	3,91 - 6,73
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,83	16,45 - 29,76	9,58	6,18 - 40,00	46,30	22,32 - 90,09
			p ₁ <0,05		p _{1,2} <0,05	
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,94 - 1,54	1,14	0,78 - 1,25	1,50	1,14 - 1,67
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13 - 1,95	1,00	0,50 - 1,50	1,20	1,10 - 1,30

Таблица 4.1.14

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на стадии рецидива ОНЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии рецидива			
	Распознанные правильно N=116 1		Распознанные правильно N=13 2		Распознанные, как ремиссия N=5 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
IgA, (г/л)	1,88	1,32 - 3,20	1,04	0,33 - 2,49	2,00	0,96 - 2,60
			p ₁ <0,01			
IgM, (г/л)	1,20	0,50 - 1,80	0,57	0,23 - 0,69	1,64	0,90 - 1,80
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
IgG, (г/л)	10,30	8,10 - 14,14	5,76	3,70 - 6,67	6,10	4,30 - 8,60
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	6,51	3,83 - 13,26	5,48	1,82 - 6,34	21,62	19,11 - 30,05
					p _{1,2} <0,01	
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,07	1,64 - 11,00	2,14	0,84 - 4,56	18,72	13,23 - 24,73
					p _{1,2} <0,01	
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	37,70	25,03 - 66,67	22,72	10,93 - 45,62	93,41	85,85 - 96,85
			p ₁ <0,05		p _{1,2} <0,01	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с контрольными величинами, распознанными правильно; p₂ – статистически достоверные различия больных, распознанными правильно в стадии рецидива.

Дискриминантный анализ, аналогично нейросетевой модели, подтвердил значимость следующих параметров у больных ОНЛЛ при первичной атаке - концентрации IgG в крови, при ремиссии – уровня относительного синтеза IgA, при рецидиве – относительного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов. Дополнительно данный анализ изучения определил значимыми следующие показатели: при атаке – уровень относительного синтеза IgG, при рецидиве - относительное содержание CD19⁺-лимфоцитов, лейко-V-клеточный индекс и уровень относительного синтеза IgG.

В настоящее время доказано, что уровень иммунореактивности определяется не только морфологическим составом клеток иммунной системы и концентрацией иммуноглобулинов в сыворотке крови, но и уровнем метаболических процессов в клетках иммунной системы, которые в значительной степени определяют функциональную активность иммуноцитов [Грязева Н.И. с соавт., 2000; Куртасова Л.М. с соавт., 2001; Bortell R. et al., 2001; Arai T. et al., 2003; Brunner C. et al., 2003].

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ в зависимости от стадии заболевания установлено, что активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона и показателей при ремиссии заболевания, у больных при повторном рецидиве (табл. 4.1.15). Активность ферментов ЛДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДИЦДГ снижена относительно контрольных значений у всех групп больных. Уровень активности НАДН-ЛДГ снижен относительно контрольных величин у больных при первичной атаке и повторном рецидиве ОНЛЛ. Активность фермента ГР снижена относительно контрольного значения у больных при первичной атаке и ремиссии, у больных при повторном рецидиве активность данного фермента достоверно выше, чем у больных оставшихся групп.

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клеток иммунной системы. Следовательно, анализ активности ферментов позволяет не только количественно оценить уровни их деятельности, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, ГЗФДГ осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Brown L.J. et al., 2002; Garcia-Solis P. et al., 2002; Swierczynski J. et al., 2003]. Снижение активности данного фермента с одной стороны, отражает пониженный уровень реакций липидного катаболизма, в то же время с другой стороны, эта пониженная субстратная стимуляция гликолиза может привести к снижению интенсивности анаэробного окисления глюкозы. По-видимому, снижение активности анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ и отражают пониженный уровень терминальных стадий гликолиза.

Лимфоциты являются клетками, где энергетические реакции

Таблица 4.1.15

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у больных на разных стадиях ОНЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118		Атака, N=25		Ремиссия, N=36		Рецидив, N=17	
	1		2		3		4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Г6ФДГ	4,32	0,90 - 13,87	5,25	0,91 - 10,13	6,21	0,040 - 66,51	3,72	1,69 - 27,90
ГЗФДГ	0,63	0,00 - 1,96	0,01	0,00 - 0,88	0,06	0,00 - 2,37	0,00	0,00 - 0,02
							p _{1,3} <0,01	
ЛДГ	38,43	14,85 - 98,98	4,81	0,39 - 15,38	10,52	0,75 - 28,17	2,81	0,04 - 12,62
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
НАДФМДГ	2,84	0,64 - 12,75	2,33	0,13 - 20,87	3,05	0,99 - 22,23	1,32	0,25 - 6,21
НАДФГДГ	0,59	0,00 - 2,56	0,22	0,00 - 2,17	0,46	0,00 - 1,63	0,06	0,00 - 0,62
НАДФИЦДГ	33,33	14,70 - 63,63	1,27	0,40 - 4,07	1,21	0,47 - 5,60	1,76	0,54 - 3,17
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
МДГ	70,43	17,99- 144,34	22,63	17,63 - 40,35	26,66	10,32 - 48,77	22,41	19,42 - 41,27
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,001		p ₁ <0,05	
НАДГДГ	5,64	0,47 - 16,76	3,60	0,82 - 10,41	3,67	1,19 - 8,83	4,73	0,97 - 9,62
НАДИЦДГ	4,05	1,00 - 12,93	0,49	0,00 - 2,47	0,04	0,00 - 0,92	0,69	0,00 - 4,07
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₁ <0,01	
НАДН-ЛДГ	72,87	8,56 - 196,34	0,17	0,00 - 113,67	27,95	0,00 - 312,20	6,76	0,00 - 63,30
			p ₁ <0,01				p ₁ <0,01	
НАДН-МДГ	128,37	35,45- 357,11	72,08	28,35- 246,88	126,81	43,39- 359,03	101,55	22,01- 232,51
ГР	19,64	1,67 - 113,62	8,67	0,00 - 41,07	9,57	0,00 - 26,87	47,41	8,65 - 79,65
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,05		p _{2,3} <0,01	
НАДН-ГДГ	49,94	13,93 - 83,36	24,00	7,75 - 62,04	33,84	1,34 - 104,46	24,14	9,82 - 82,81
НАДФН-ГДГ	52,87	29,59 - 84,88	91,73	16,64- 126,78	86,78	23,85- 167,77	94,13	30,90- 257,39

Примечание: то же, что и для табл. 4.2.1.

определяются интенсивностью как анаэробных, так и аэробных процессов [Захарова Л.Б. с соавт., 1999; Грязева Н.И. с соавт., 2000; Bortell R. et al., 2001]. При этом цикл трикарбоновых кислот не только определяет интенсивность дыхательной цепи митохондрий (за счет наработки необходимых интермедиатов), но и является связующим звеном между белковым, углеводным и липидным обменами [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Hardin C.D. et al., 2003; Lu S. et al., 2003].

Анализ уровней митохондриальных дегидрогеназ в лимфоцитах крови позволяет выявить дисбаланс ферментативной активности в цикле Кребса: снижение активности МДГ и НАДИЦДГ. Можно предположить, что к подобному состоянию интенсивности исследуемых дегидрогеназ цикла приводит относительное повышение оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена через глутаматдегидрогеназы – снижение активности НАДГДГ и НАДФГДГ (приток субстратов) и сохранение на уровне контрольного диапазона НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ (отток субстратов). Известно, что данные дегидрогеназные реакции осуществляют интеграцию реакций цикла трикарбоновых кислот с реакциями аминокислотного и азотного обмена [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Lee K.H. et al., 2004; Stanley C.A., 2004].

Ферментативные реакции лимонного цикла в лимфоцитах крови у больных гемобластозами могут испытывать субстратную недостаточность. Связано это с тем, что обнаружено снижение уровней активности ряда исследуемых оксидоредуктаз, осуществляющих синтез интермедиатов для цикла Кребса. Например, в лимфоцитах у больных онкологическими заболеваниями снижен уровень аэробной реакции ЛДГ. Данное ингибирование совместно со сниженной интенсивностью гликолиза значительно понизит уровень концентрации интермедиатов для цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, снижение активности НАДН-МДГ – ключевой реакции малат-аспартатного цикла – также может способствовать ингибированию аэробных процессов [Arai T. et al., 2003; Bjork A. et al., 2003; Kotlyar A.V. et al., 2004].

Таким образом, у больных при первичной атаке ОНЛЛ выявляется усиленное напряжение метаболизма митохондриального компартмента клеток иммунной системы крови за счет снижения активности аэробной реакции ЛДГ. Снижение активности ЛДГ и НАДН-ЛДГ приводят к снижению интенсивности терминальных реакций гликолиза и снижению уровня концентрации интермедиатов для цикла Кребса. Также возникает субстратная недостаточность в лимонном цикле лимфоцитов. У больных данной группы относительно контрольных показателей снижается уровень вспомогательной дегидрогеназной реакции цикла Кребса (НАДФИЦДГ), следовательно, имеется недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента. При этом обнаружено, что снижаются активности ферментов НАДИЦДГ и МДГ в лимфоцитах и пониженные их

уровни активности отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Aoshima M. et al., 2003]. Причем, ингибирование реакций цикла Кребса не связано с оттоком субстратов на реакции аминокислотного обмена, что определяется нормальным уровнем НАДФН-ГДГ. Также особенностью метаболизма клеток иммунной системы у этих больных является снижение активности ГР – одного из ключевых ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы. Снижение активности ГР отражает понижение перекисных процессов в клетках крови у больных при первичной атаке ОНЛЛ.

У больных в ремиссии ОНЛЛ восстанавливается активность фермента НАДН-ЛДГ, при этом активность фермента ЛДГ остается сниженной. Следовательно, у больных этой группы также снижена интенсивность гликолиза. Остальные метаболические изменения в лимфоцитах крови аналогичны нарушениям у больных при первичной атаке.

У больных при повторном рецидиве снижается активность фермента ГЗФДГ и восстанавливается активность фермента ГР, по сравнению с другими группами больных. Пониженный уровень активности ГЗФДГ характеризует снижение интенсивности переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Brown L.J. et al., 2002; Garcia-Solis P. et al., 2002; Swierczynski J. et al., 2003]. Подобное состояние реакций, стимулирующих анаэробное окисление глюкозы, соответственно может привести к ингибированию гликолиза, что подтверждается сниженной активностью анаэробной реакции ЛДГ. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных на данной стадии осуществляется на терминальных реакциях (снижение активности НАДН-ЛДГ). Снижение наработки пирувата в гликолизе может быть компенсировано уровнем активности аэробной реакции ЛДГ. Однако в лимфоцитах крови активность аэробной реакции ЛДГ снижена, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество данного субстрата, что, соответственно, приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Действительно, пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Aoshima M. et al., 2003]. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции (НАДФИЦДГ). Также особенностью метаболизма клеток иммунной системы крови у больных ОНЛЛ при рецидиве является восстановление активности ГР – одного из ключевых ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы. Восстановление активности ГР отражает повыше-

ние перекисных процессов в клетках крови у больных при повторном рецидиве и возможность реагирования внутриклеточных антиоксидантных систем [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Erat M., Ciftci M., 2003; Tramer F. et al., 2004].

Таким образом, при ОНЛЛ обнаружены значительные изменения состояния иммунного статуса и активности ферментов у больных с повторным рецидивом. Так, на стадии первичной атаки выявлены самые незначительные изменения, в виде снижения относительного уровня Т-лимфоцитов и $CD4^+$ -клеток, при этом состояние гуморального звена иммунной системы соответствует контрольным показателям. На стадии ремиссии заболевания выявлены более выраженные изменения, в виде снижения всех параметров клеточного иммунитета и содержания IgG в крови. На стадии рецидива сохраняются сниженные параметры клеточного иммунитета, и снижаются все показатели гуморального звена иммунитета.

С помощью метода нейропредикторного моделирования было установлено, что большое влияние на содержание бластных клеток в костном мозге при первичной атаке и повторном рецидиве ОНЛЛ играет относительный уровень $HLA-DR^+$ -лимфоцитов, а при первичной атаке и ремиссии – уровень относительного синтеза IgA.

С использованием дискриминантного анализа установлено, что наиболее значимыми показателями иммунного статуса при классификации по стадиям ОНЛЛ являются уровни относительного содержания Т- и В-лимфоцитов, абсолютные количества $CD4^+$ -клеток, NK- и В-лимфоцитов, лейко-Т-клеточный коэффициент, индекс активации Т-лимфоцитов, содержание IgG и уровень относительного синтеза IgA. Только 72,7% лиц из всех представленных случаев были распознаны классификатором, как правильные. Наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с «правильным» рецидивом, а наименьшее – у больных с «правильной» ремиссией. В группе больных с «правильной» атакой параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности с контрольными показателями, явились концентрация IgG в крови и уровень его относительного синтеза. В группе больных с «правильной» ремиссией единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности с контрольными показателями, являлся уровень относительного синтеза IgA. В группе больных с «правильным» рецидивом параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности различий с контрольными показателями, являлись относительные уровни $CD19^+$ - $HLA-DR^+$ -клеток, лейко-В-клеточный коэффициент и индекс относительного синтеза IgG.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ вне зависимости от стадии заболевания нарушалась активность НАД-, НАДФ-и НАДН-зависимых дегидрогеназ. При этом наибольшие изменения в активности ферментов лимфоцитов наблюдались

у больных при повторном рецидиве ОНЛЛ. При первичной атаке у больных выявлялось снижение интенсивности терминальных реакций гликолиза и снижение уровня концентрации интермедиатов для цикла Кребса. Также имелось снижение уровня вспомогательной дегидрогеназной реакции цикла Кребса и снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. При этом ингибирование реакций цикла Кребса не связано с оттоком субстратов на реакции аминокислотного обмена. Особенностью метаболизма лимфоцитов крови у больных этой группы являлось снижение перекисных процессов в клетках при сохранении возможности реагирования их внутриклеточных антиоксидантных систем. У больных в ремиссии ОНЛЛ также снижена интенсивность гликолиза. Остальные метаболические изменения в лимфоцитах крови аналогичны нарушениям у больных при первичной атаке. У больных при повторном рецидиве ОНЛЛ снижается интенсивность переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, при этом ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных на данной стадии осуществляется на терминальных реакциях. В митохондриальный компартмент у больных этой группы поступает пониженное количество субстрата, что, соответственно, приводит к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, снижается интенсивность субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента определяется здесь снижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции. Однако особенностью метаболизма клеток иммунной системы у больных данной группы является восстановление перекисных процессов в клетках крови с возможностью реагирования внутриклеточных антиоксидантных систем.

4.2. Особенности состояния иммунного статуса и уровней активности внутриклеточных ферментов лимфоцитов крови на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза

В последние годы отмечается значительный рост распространенности ОЛ среди других онкологических заболеваний крови, а ОЛЛ среди ОЛ [Воробьев А.И., 2002; Климов В.С. с соавт., 2004; Писарева Л.Ф. с соавт., 2004; Bisset L.R. et al., 2004; Nakamura H. et al., 2004]. Многочисленные проведенные исследования посвящены изучению клинических и лечебных аспектов ведения больных ОЛЛ [Ковалева Л.Г., 1990; Осипова Е.Ю. с соавт., 2003; Ермаков Б.Л. с соавт., 2004; Faray S.S. et al., 2002; Bisset L.R. et al., 2004]. Однако остаются малоизученными многие патогенетические аспекты данной патологии. В частности недостаточно исследованы иммунологические механизмы, способствующие возникновению осложнений, не оценена их роль в прогрессировании ОЛЛ. Все это определяет чрезвычайную актуальность дальнейшего изучения патогенеза ОЛЛ с позиций меха-

низмов иммунореактивности.

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у лиц контрольной группы и больных ОЛЛ установлено, что на стадии первой атаке у больных повышается абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови и снижается процентное количество $CD3^+$ -клеток (табл. 4.2.1). 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 $CD16^+$ -, $CD19^+$ - и $HLA-DR^+$ -лимфоцитов (табл. 4.2.2). Причем, снижение абсолютного содержания $CD3^+$ -, $CD8^+$ -, $CD16^+$ -, $CD19^+$ - и $HLA-DR^+$ -лимфоцитов, а также абсолютного и процентного уровня $CD4^+$ -клеток выявляется как относительно показателей контрольной группы, так и больных на стадии первой атаки заболевания.

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 [Bisset L.R. et al., 2004; Nakamura H. et al., 2004]. 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. 4.2.2). 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. Выраженное снижение $CD3^+$ - и $CD19^+$ -лимфоцитов на стадии ремиссии привело к увеличению величин лейко-Т- и лейко-В-клеточного коэффициентов. Величина лейко-Т-клеточного коэффициента у больных на стадии ремиссии повышена как относительно контрольного уровня, так и значений, которые выявляется у больных при рецидиве ОЛЛ.

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. 4.2.3). 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 Ig M. При исследовании корреляционной взаимосвязи между показателями иммунного статуса и содержанием бластных клеток в костном мозге в зависимости от стадии заболевания обнаружено, что единственная статистически достоверная взаимосвязь обнаруживается только при атаке ОЛЛ: процентный уровень CD3⁺-лимфоцитов и количество бластов ($r=-0,47$, $P<0,05$).

С помощью метода нейроредикторного моделирования была исследована информативность показателей иммунного статуса в определении содержания бластных клеток в костном мозге у больных на разных стадиях ОЛЛ. Установлено, что у больных на стадии первичной атаки наиболее значимыми показателями нейроредикторной модели являются уровень процентного содержания CD3⁺-лимфоцитов, уровень относительного синтеза IgM, абсолютное количество HLA-DR⁺-, CD3⁺- и CD16⁺-клеток (рис. 4.2.1).

При ремиссии заболевания наиболее информативными показателями модели являются уровень иммунорегуляторного индекса, абсолютное содержание CD19⁺-лимфоцитов, величина лейко-Т-клеточного соотношения, процентное количество HLA-DR⁺-клеток и уровень индекса активации Т-лимфоцитов (рис. 4.2.2).

Характерная гистограмма информативности показателей иммунного статуса выявляется при рецидиве ОЛЛ (рис. 4.2.3). Наиболее значимым показателем модели нейросетевого предиктора является уровень сывороточной концентрации IgM. Уровень лейко-Т-клеточного индекса, содержание лейкоцитов в периферической крови, процентное содержание лимфоцитов и CD3⁺-клеток также являются наиболее информативными показателями модели, но со значительно меньшей величиной значимости.

На основе сформированных нейросетевых предикторов нами проведен вычислительный эксперимент, который позволил оценить различия в системе взаимосвязей исследуемых показателей иммунного статуса и их информативность в зависимости от стадии ОЛЛ. Для этого осуществлялось тестирование базы данных по иммунному статусу каждой группы обследуемых по всем сформированным нейроредикторным сетям. Обнаружено, что при тестировании показателей иммунного статуса больных на стадии атаки ОЛЛ по собственной нейросети количество бластных клеток практически соответствовала исходному уровню (рис. 4.2.4).

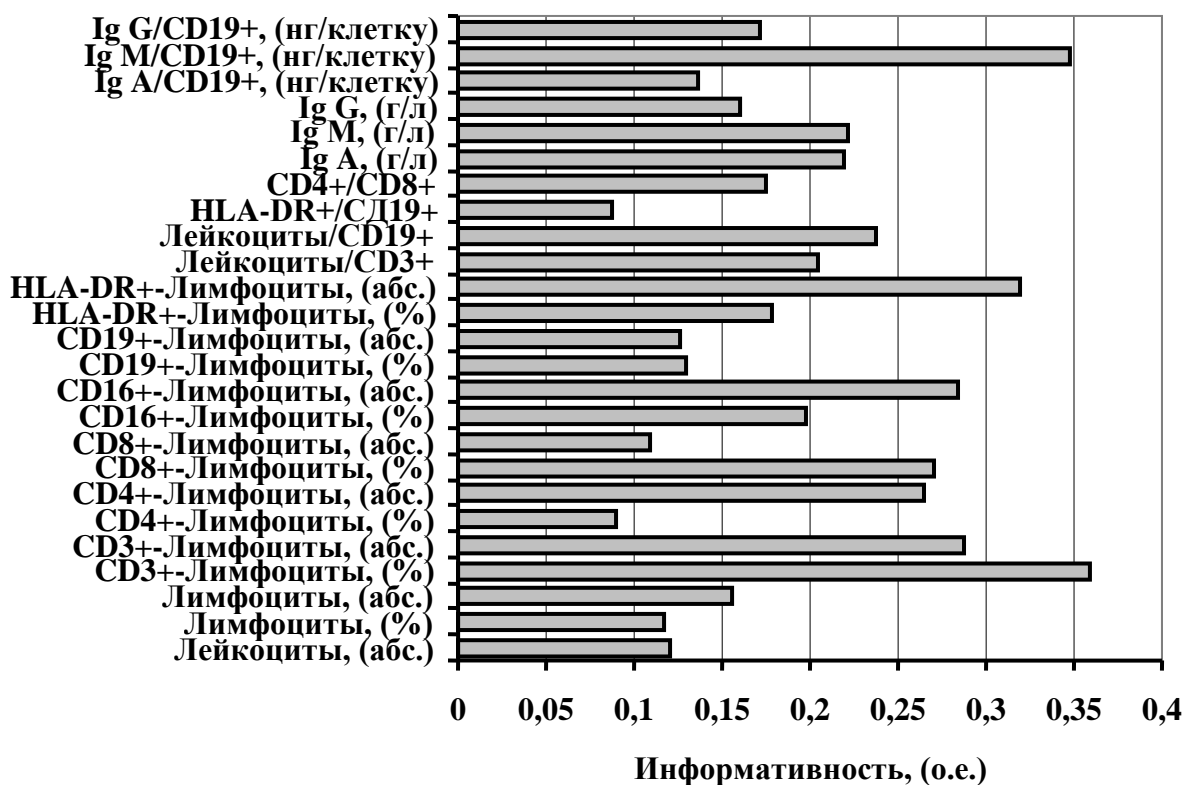


Рис. 4.2.1. Информативность показателей иммунного статуса в нейропредикторной модели определения уровня бластных клеток на стадии атаки ОЛЛ.

В то же время, при вычислении количества бластных клеток у лиц на данной стадии заболевания по нейросети больных на стадии ремиссии заболевания установлено значительное снижение бластов в костном мозге, тогда как при вычислении по нейросети, сформированной по иммунологическим данным рецидива заболевания, - выявлено практическое соответствие фактическим значениям.

Во-первых, исходный уровень бластных клеток при ремиссии заболевания и вычисленный по базе данных больных ОЛЛ на стадии атаки и нейросетевого предиктора, сформированного по базе больных на стадии ремиссии, статистически не различается. Во-вторых, между исходным уровнем бластных клеток при атаке ОЛЛ и вычисленными с помощью нейросетей, сформированных для каждой стадии заболевания, установлена только одна статистически достоверная взаимосвязь: между исходным и вычисленным уровнем бластов по нейросети больных на стадии атаки ($r=0,98$, $P<0,001$). В-третьих, фактическое количество бластных клеток при рецидиве ОЛЛ и вычисленное по базе данных больных на стадии атаки заболевания и нейропредикторной сети, сформированной на стадии рецидива, также статистически достоверно не различается. Кроме того, при данном тестировании в 30,4% примеров выявляется совпадение уровней содержания бластных клеток в костном мозге.

Таблица 4.2.1

Показатели Т-клеточного иммунитета у больных на разных стадиях ОЛЛ (Ме, С₂₅-С₇₅)

Показатели	Контроль, N=118 1		Атака, N=25 2		Ремиссия, N=26 3		Рецидив, N=22 4	
	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅	Ме	С ₂₅ -С ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,85 – 7,75	6,70	3,60 – 12,00	5,95	3,70 – 7,20	5,90	5,30 – 7,10
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0 – 45,0	37,0	21,0 – 70,0	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	1,61 – 2,83	3,42	1,47 – 6,10	1,58	1,03 – 2,18	2,26	2,11 – 3,41
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,01		p ₃ <0,01	
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0 – 72,0	59,0	40,0 – 70,0	55,0	50,0 – 64,0	59,0	50,0 – 64,0
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₁ <0,05	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 – 1,88	1,44	0,80 – 3,25	0,73	0,56 – 1,09	1,33	1,09 – 1,92
					p ₁ <0,001 p ₂ <0,01		p ₃ <0,01	
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0 – 49,0	31,0	27,0 – 45,0	35,0	30,0 – 38,0	42,0	38,0 – 52
					p ₁ <0,001		p ₂ <0,05 p ₃ <0,001	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,84	0,55 – 1,27	0,76	0,45 – 2,34	0,43	0,31 – 0,92	1,10	0,89 – 1,30
					p ₁ <0,001 p ₂ <0,05		p ₃ <0,001	
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0 – 34,0	27,0	16,0 – 38,0	20,5	16,0 – 27,0	29,0	20,0 – 34,0
					p ₁ <0,01 p ₂ <0,05		p ₃ <0,05	
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 – 0,89	0,80	0,35 – 2,45	0,29	0,20 – 0,52	0,74	0,36 – 0,90
					p _{1,2} <0,001		p ₃ <0,001	

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

Таблица 4.2.2

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы, у больных на разных стадиях ОЛЛ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=118 1		Атака, N=25 2		Ремиссия, N=26 3		Рецидив, N=22 4	
	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 ₁ <0,001 p ₂ <0,01		p ₃ <0,05	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 16,0	12,0	4,0 – 22,0	13,0	3,0 – 15,0	13,0	3,0 – 17,0
CD19 ⁺ , (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 ₁ <0,001 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 ₁ <0,01 p ₂ <0,05		p ₃ <0,01	
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		p ₃ <0,01	
Лейкоциты/CD19 ⁺	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 ⁺ /CD19 ⁺	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 <0,05		p ₁ <0,05		p ₁ <0,001 p _{2,3} <0,05	
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 ₁ <0,05				p ₂ <0,05	

Примечание: то же, что и для табл. 4.3.1.

Таблица 4.2.3

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	
	1		2		3		4	
	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
					p ₁ <0,05		p _{1,2} <0,001	
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
							p _{1,2} <0,01 p ₃ <0,05	
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
					p ₁ <0,001 p ₂ <0,05		p ₃ <0,05	
IgA/CD19 ⁺ , (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
							p ₁ <0,05	
IgM/CD19 ⁺ , (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
							p ₃ <0,05	
IgG/CD19 ⁺ , (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

Примечание: то же, что и для табл. 4.3.1.

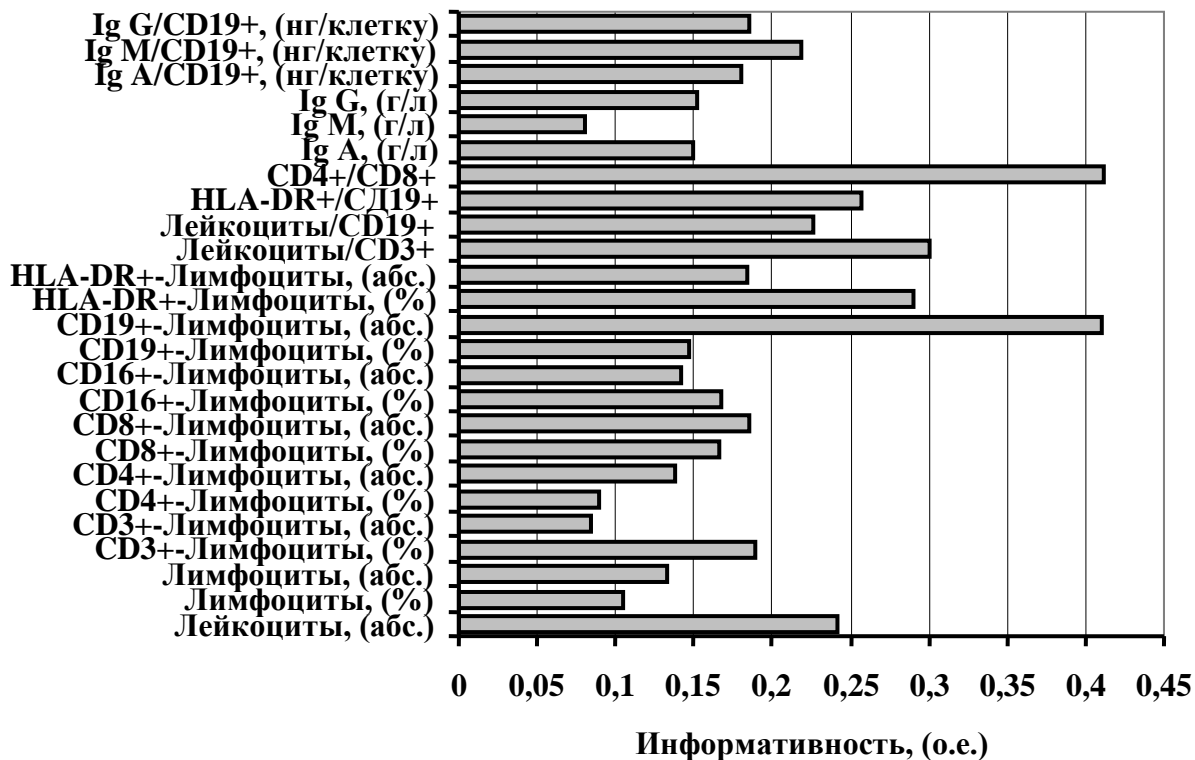


Рис. 4.2.2. Информативность показателей иммунного статуса в нейропредикторной модели определения уровня бластных клеток на стадии ремиссии ОЛЛ.

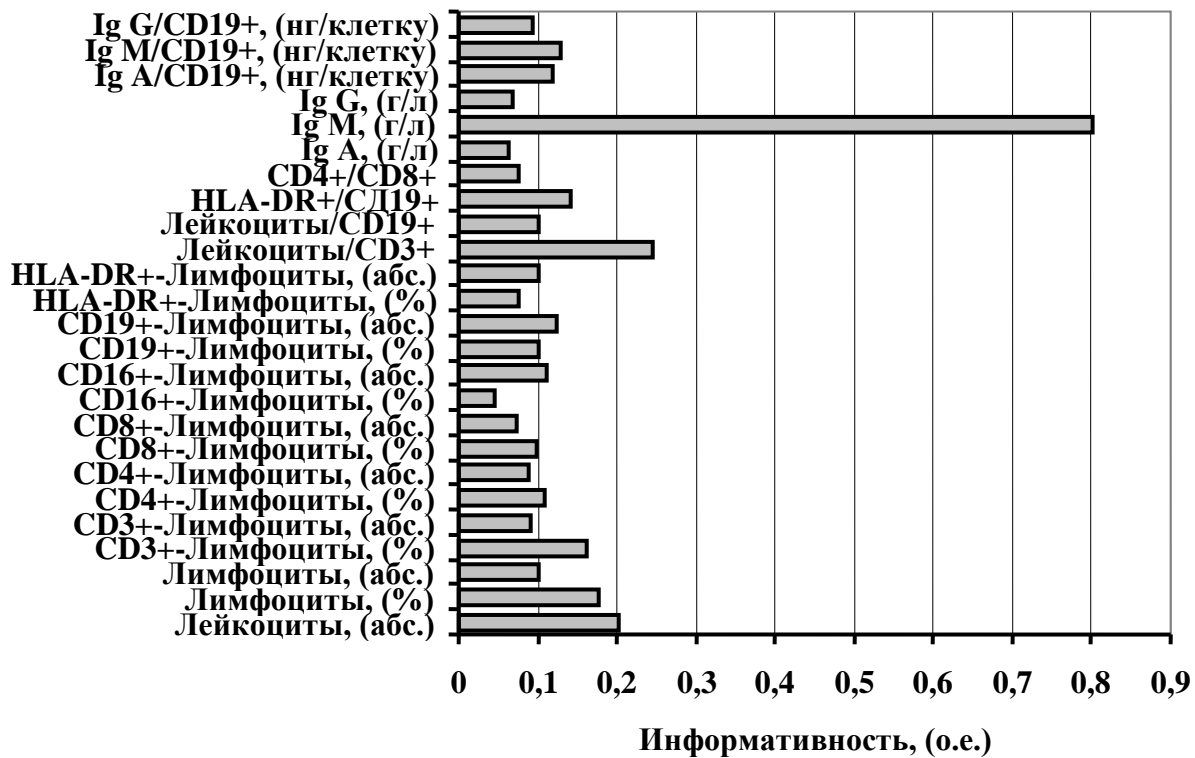


Рис. 4.2.3. Информативность показателей иммунного статуса на стадии рецидива ОЛЛ.

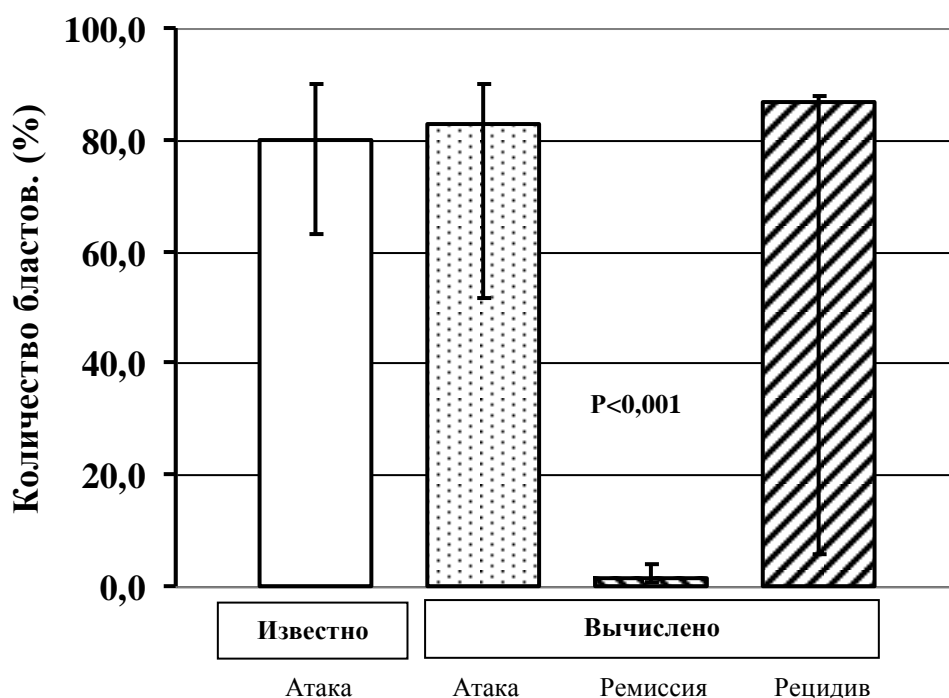


Рис. 4.2.4. Известное и вычисленное содержание бластных клеток у больных на стадии атаки ОЛЛ.

На рис. 4.2.5 и 4.2.6 представлены результаты тестирования базы данных больных соответственно на стадиях ремиссии и рецидива ОЛЛ по сформированным для каждой стадии нейропредикторным сетям. Результаты и их анализ аналогичны представленному анализу для больных, находящихся на стадии первичной атаки заболевания. Следовательно, именно взаимосвязи показателей иммунного статуса и их значимость в модели нейросетевого предиктора влияют в значительной степени на характерный уровень содержания бластных клеток в костном мозге у больных ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания.

В целом, при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОЛЛ наименьшие его изменения выявлены при первичной атаке, более выраженные – при повторном рецидиве заболевания и наиболее значимые – на стадии ремиссии. Так, состояние клеточного иммунитета у больных на стадии первичной атаки характеризуется только повышением абсолютного содержания лимфоцитов и снижением процентной концентрации Т-клеток. Необходимо отметить, что именно процентный уровень Т-лимфоцитов является наиболее значимым в модели нейросетевого предиктора на данной стадии заболевания. И только на данной стадии ОЛЛ обнаружена корреляционная взаимосвязь между процентным количеством Т-клеток и уровнем содержания бластных клеток в костном мозге больных людей. Причем, отрицательный характер данной корреляционной связи указывает на наличие эффекторного влияния клеточного иммунитета на лейкозные клетки.

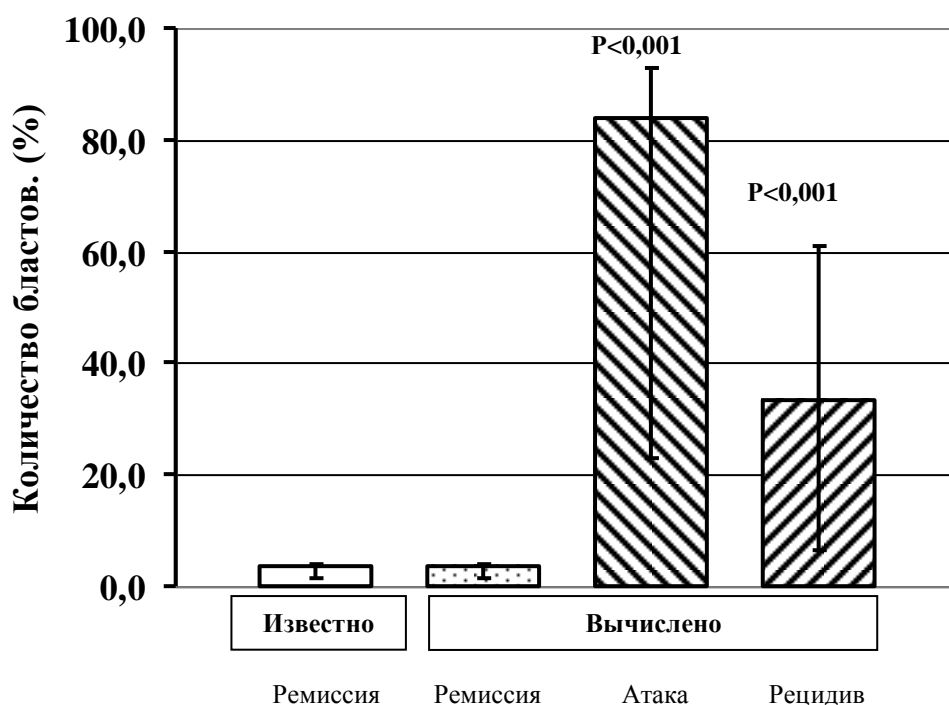


Рис. 4.2.5. Известное и вычисленное содержание бластных клеток у больных на стадии ремиссии ОЛЛ. Примечание: указана достоверность с фактическим количеством бластных клеток при ремиссии ОЛЛ.

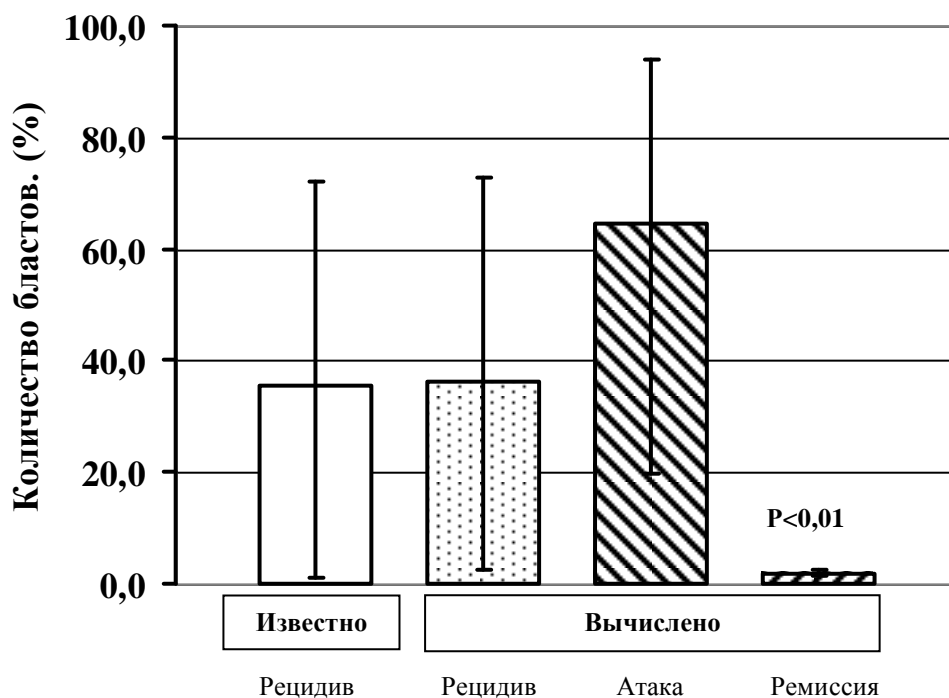


Рис. 4.2.6. Известное и вычисленное содержание бластных клеток у больных на стадии рецидива ОЛЛ.

У больных на стадии атаки ОЛЛ выявляется повышение величины индекса активации Т-лимфоцитов и снижения уровня иммунорегуляторного индекса. Как уже отмечалось, маркер HLA-DR экспрессируется на всех В-лимфоцитах и активированных Т-лимфоцитах [Bisset L.R. et al., 2004; Nakamura H. et al., 2004]. 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 ОЛЛ, что определяется с помощью нейропредикторного моделирования. При исследовании состояния гуморального звена иммунной системы обнаружено, что на стадии первой атаки заболевания никаких отклонений от нормы не зарегистрировано. Дополнительно в нейросетевой модели на стадии атаки ОЛЛ значимы показатели уровня относительного синтеза IgM, абсолютных количеств CD3⁺-, CD16⁺-лимфоцитов.

При ремиссии ОЛЛ на фоне снижения процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови понижается относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов и абсолютный уровень НК-клеток, В-лимфоцитов и лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. Необходимо отметить, что популяция НК-клеток является основной в системе защиты от малигнизированных клеток и снижения их содержания на стадии ремиссии может быть одной из серьезных причин развития рецидива заболевания [Wu J., Lanier L.L., 2003]. Снижение количество 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 ОЛ 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. Единственным показателем иммунного статуса, величина которого восстанавливается при ремиссии ОЛЛ, является иммунорегуляторный индекс. При этом величина иммунорегуляторного индекса является наиболее значимой в модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень содержания бластных клеток. При ремиссии заболевания установлено выраженное снижение концентрации IgA и IgG. На данной стадии в нейросетевой модели также выявлены важными абсолютные количества CD19⁺-клеток, индексы лейко-Т-клеточный и активации Т-лимфоцитов.

При рецидиве ОЛЛ большинство исследуемых параметров иммунно-

го статуса восстанавливается до контрольного уровня. На данной стадии патологического процесса сохраняется только снижение относительного содержания Т-лимфоцитов. Причем, данный показатель входит в систему наиболее информативных параметров модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень бластных клеток. 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. При рецидиве ОЛЛ сохраняется понижение в содержании IgA, до уровня нормы восстанавливается уровень IgG в сыворотке крови, и понижается концентрация IgM. В нейросетевой модели также существенными являются на данной стадии показатели концентрации IgM, лейко-Т-клеточный индекс, содержание лейкоцитов в крови и относительный уровень лимфоцитов.

Для определения наиболее значимых показателей иммунного статуса, характеризующих стадии ОЛЛ, и оценки равномерности распределения исследуемых показателей в контрольной группе и больных людей нами применен дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 2,30, F to remove = 1,50, Number of steps = 25). Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых параметров иммунного статуса. Установлено, что линейная дискриминантная функция состоит из 9 переменных (λ Уилкса=0,259, $P < 0,001$). Величины и статистическая достоверность Уилксовой и частичной λ представлены в табл. 4.3.4. Величины λ Уилкса всех включенных в модель параметров иммунного статуса характеризуются высоким уровнем дискриминантной силы. Частичная λ характеризует вклад конкретного параметра в процесс дискриминации. Следовательно, можно заключить, что наиболее значимыми параметрами дискриминантной модели являются процентный уровень HLA-DR⁺-лимфоцитов, абсолютное содержание CD16⁺-клеток и относительное количество CD4⁺-лимфоцитов (по убыванию значимости).

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в табл. 4.2.5. Первая линейная дискриминантная функция осуществляет классификацию показателей иммунного статуса между контрольной группой и больными на разных стадиях ОЛЛ. Вторая линейная дискриминантная функция классифицирует лиц на стадии ремиссии заболевания и больных на стадиях первой атаки и рецидива ОЛЛ. Третья линейная дискриминантная функция осуществляет классификацию между больными на стадиях первой атаки и рецидива заболевания. Обращает внимание, что в зависимости от задачи классификации большинство коэффициентов меняют знак от функции к функции, 6 из 9 переменных (66,7%). Например, коэффициент показателя относительного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов первой линейной дискриминантной функции положительный, тогда как во второй и третьей функции он отрицательный.

Таблица 4.2.4

Величины и статистическая достоверность Уилксовской и частичной λ для иммунологических параметров дискриминантной модели больных ОЛЛ и контрольной группы

Показатели	λ Уилкса	Частичная λ	P
Лимфоциты, (%)	0,282	0,921	0,0146785
CD3 ⁺ , (%)	0,295	0,880	0,0009835
CD4 ⁺ , (%)	0,307	0,845	0,0000844
CD8 ⁺ , (%)	0,294	0,883	0,0011816
CD16 ⁺ , (%)	0,277	0,937	0,0414075
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,319	0,813	0,0000081
HLA-DR ⁺ , (%)	0,329	0,789	0,0000013
Лейкоциты/CD19 ⁺	0,279	0,929	0,0244001
IgG, (г/л)	0,300	0,864	0,0003295

Таблица 4.2.5

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций показателей иммунного статуса при классификации по стадиям ОЛЛ

Показатели	Функция 1	Функция 2	Функция 3
Лимфоциты, (%)	0,0101	0,0256	0,0153
CD3 ⁺ , (%)	-0,0567	0,0428	-0,0313
CD4 ⁺ , (%)	-0,0482	-0,0571	0,0830
CD8 ⁺ , (%)	0,0487	0,0728	0,0123
CD16 ⁺ , (%)	-0,0330	-0,0011	0,0568
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,3118	1,4247	-0,4439
HLA-DR ⁺ , (%)	0,0723	-0,0604	-0,0247
Лейкоциты/CD19 ⁺	0,0057	-0,0045	-0,0020
IgG, (г/л)	0,0226	0,0186	0,0623
Константа	2,3981	-3,0184	-3,5054

В то же время, коэффициент показателя абсолютного количества CD16⁺-клеток в первой и второй линейной дискриминантной функции положителен, тогда как в третьей становится отрицательным. Можно предположить, что смена знака коэффициента линейной дискриминантной функции определяется долей участия данного параметра при классификации. Только 3 параметра (33,3%) имеют одинаковый знак во всех исследуемых функциях. Это относительное содержание лимфоцитов, CD8⁺-клеток и концентрация IgG в крови, все это свидетельствует о важности этих параметров во всех исследуемых группах больных.

При классификации обнаружено, что все примеры из контрольной группы определены правильно. В то же время, в группе больных с первой атакой ОЛЛ 6 лиц (24,0 %) были определены как контрольная группа, 1 человек (4,0 %) отнесен в группу больных на стадии ремиссии заболевания

и 5 больных (20,0 %) – в группу больных с рецидивом заболевания. 56 % больных на стадии первой атаки ОЛЛ определены правильно. У больных на стадии ремиссии заболевания при классификации 6 человек (23,1 %) определены как лица контрольной группы и 1 обследуемый (3,8 %) отнесен в группу больных с рецидивом ОЛЛ. 73,1 % больных на стадии ремиссии заболевания классифицированы правильно. У больных на стадии рецидива ОЛЛ по 5 человек (по 22,7 %) классифицированы как лица контрольной группы и больные на стадии ремиссии заболевания. 54,6 % больных с рецидивом ОЛЛ классифицированы правильно. Таким образом, в целом 79,1% всех исследуемых случаев были распознаны классификатором правильно.

Рассмотрим состояние иммунного статуса в группах больных на стадии первичной атаки ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.2.6 – 4.2.8). Обнаружено, в группе больных на стадии первичной атаки ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившимися уровнем достоверности различий с контрольными показателями, являются абсолютный уровень $CD3^{+}$, $CD8^{+}$, $CD16^{+}$ -клеток, относительный уровень $CD4^{+}$ -клеток и индекс активации Т-лимфоцитов. В то же время, у больных, отнесенных классификатором к контрольной группе, относительно контрольных величин выявлено снижение относительного содержания $CD16^{+}$ - и $HLA-DR^{+}$ -лимфоцитов крови. Относительно больных, правильно распознанных классификатором, у этих лиц снижены абсолютное количество лимфоцитов в крови и относительный уровень $CD16^{+}$ -клеток. У больных, отнесенных классификатором к группе рецидива, относительно контрольных величин выявлено повышение относительного содержания $CD16^{+}$ -, $CD19^{+}$ -, $HLA-DR^{+}$ - лимфоцитов и индекса активации Т-лимфоцитов, при этом показатель $CD16^{+}$ - клеток также повышен относительно параметра больных, отнесенных к группе контроля, и снижен лейко-В-клеточный коэффициент. Относительно больных, правильно распознанных классификатором, у этих лиц снижено абсолютное количество лимфоцитов в крови и повышен относительный уровень $CD4^{+}$ -клеток. Особенности в величинах параметров гуморального звена иммунной системы у больных не обнаружено.

Мы провели анализ состояния иммунного статуса в группах больных на стадии ремиссии ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.2.9 – 4.2.10). Обнаружено, в группе больных на стадии ремиссии ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности различий с контрольными показателями, является индекс активации Т-лимфоцитов.

В то же время, у больных, отнесенных классификатором к контрольной группе, относительно контрольных величин выявлено снижение

Таблица 4.2.6

Показатели Т-клеточного иммунитета в группах больных на стадии атаки ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118		Больные на стадии атаки					
	1		Распознанные правильно, N=14 2		Распознанные, как контроль, N=6 3		Распознанные, как рецидив, N=5 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,85 – 7,75	10,80	3,60 – 50,00	6,40	5,00 – 12,00	5,60	2,25 – 6,70
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0 – 45,0	54,0	20,0 – 89,0	24,5	21,0 – 65,0	37,0	34,0 – 70,0
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,16	1,61 – 2,83	5,83	3,42 – 13,00	1,46	1,40 – 2,40	2,48	1,67 – 3,74
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05		p ₂ <0,05	
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0 – 72,0	53,0	40,0 – 58,0	65,5	60,0 – 75,0	70,0	67,0 – 79,0
			p ₁ <0,01					
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 – 1,88	2,76	0,80 – 5,50	1,04	0,94 – 1,44	1,17	0,99 – 2,95
			p ₁ <0,05					
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0 – 49,0	27,0	20,0 – 33,0	42,5	27,0 – 52,0	62,0	38,0 – 62,0
			p ₁ <0,001				p ₂ <0,05	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,84	0,55 – 1,27	1,71	0,45 – 3,00	0,60	0,55 – 0,76	1,03	0,69 – 2,32
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0 – 34,0	24,0	15,0 – 37,0	29,0	27,0 – 32,0	45,0	42,0 – 48,0
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 – 0,89	1,92	0,35 – 2,93	0,43	0,38 – 0,65	0,80	0,35 – 1,65
			p ₁ <0,01					

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – -//- с показателями больных на стадии первичной атаки, правильно распознанных классификатором.

Таблица 4.2.7

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих состояние клеточного звена иммунной системы, у больных на стадии атаки ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118		Больные на стадии атаки					
	1		Распознанные правильно, N=14 2		Распознанные, как кон- троль, N=6 3		Распознанные, как реци- див, N=5 4	
	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	18,0	8,0 – 25,0	15,0	7,0 – 20,0	23,0	23,0 – 35,0
					p ₁ <0,05		p _{1,3} <0,01	
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31 – 0,60	1,17	0,36 – 3,15	0,25	0,17 – 0,30	0,86	0,38 – 0,87
			p ₁ <0,05		p ₂ <0,05			
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 16,0	8,0	3,0 – 17,0	11,5	10,0 – 14,0	27,0	18,0 – 27,0
							p ₁ <0,05	
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,27	0,18 – 0,39	0,72	0,15 – 1,50	0,22	0,13 – 0,32	0,30	0,27 – 1,01
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0 – 20,0	10,5	5,0 – 20,0	10,5	8,0 – 17,0	51,0	32,0 – 52,0
					p ₁ <0,05		p ₁ <0,05	
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,23 – 0,47	1,09	0,22 – 2,50	0,22	0,12 – 0,29	0,53	0,26 – 1,94
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33 – 5,22	4,18	2,50 – 9,09	5,64	4,05 – 6,35	3,72	1,81 – 6,49
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,83	16,45 – 29,24	31,25	10,89 – 109,89	34,40	12,25 – 50,00	8,36	5,67 – 10,89
							p ₁ <0,05	
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,93 – 1,53	1,46	1,25 – 2,73	1,21	0,75 – 1,55	1,93	1,78 – 1,93
							p ₁ <0,05	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13 – 1,95	1,10	0,75 – 1,30	1,45	1,40 – 1,60	1,50	1,30 – 1,50
			p ₁ <0,05					

Таблица 4.2.8

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на стадии атаки ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118		Больные на стадии атаки					
	1		Распознанные пра- вильно, N=14 2		Распознанные, как контроль, N=6 3		Распознанные, как рецидив, N=5 4	
	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	1,64	1,50 – 2,13	2,65	0,90 – 5,00	1,22	1,15 – 1,50
IgM, (г/л)	1,20	0,50 – 1,80	0,90	0,72 – 1,90	2,10	1,04 – 2,80	0,93	0,60 – 1,10
IgG, (г/л)	10,30	8,18 – 14,12	12,00	5,52 – 26,00	9,05	6,10 – 26,00	14,90	9,70 – 25,00
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	6,73	3,85 – 13,46	4,00	1,65 – 8,01	5,89	2,86 – 27,62	4,53	3,96 – 5,00
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,07	1,65 – 11,00	1,42	0,73 – 12,50	7,78	5,31 – 21,65	3,67	0,59 – 4,87
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	38,84	25,29 – 66,67	19,267	11,70–100,00	39,76	19,22–108,33	23,62	22,56 – 32,35

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – -//- с показателями больных на стадии первичной атаки, правильно распознанных классификатором; p₃ – -//- с показателями больных, распознанных классификатором как лица контрольной группой.

относительного и абсолютного содержания лимфоцитов крови. Относительно больных, правильно распознанных классификатором, у исключенных лиц повышен процентный уровень $CD3^+$ - и $CD8^+$ -клеток. Особенности в величинах параметров гуморального звена иммунной системы у больных ОЛЛ, отнесенных классификатором к контрольной группе, не обнаружено.

Анализ состояния иммунного статуса в группах больных на стадии повторного рецидива ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (табл. 4.2.11 – 4.2.13), показал, что в группе больных на стадии рецидива ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившимися уровнем достоверности различий с контрольными показателями, являются относительные уровни $CD3^+$ -, $CD16^+$ -, $HLA-DR^+$ -клеток, абсолютное содержание $HLA-DR^+$ -лимфоцитов, концентрация IgG в крови и уровень относительного синтеза IgA. В то же время, у больных, отнесенных классификатором к контрольной группе, относительно контрольных величин, выявлено снижение концентрации IgA и IgG, при чем снижение последнего относительно и правильно распознанной группы. Относительно больных, правильно распознанных классификатором, у этих лиц снижены относительный и абсолютный уровни $HLA-DR^+$ -клеток и индекс активации Т-лимфоцитов.

У больных, отнесенных классификатором к группе ремиссии, относительно всех групп снижено относительное количество $CD3^+$ -клеток, повышено относительное количество $CD16^+$ -лимфоцитов, относительно контрольной группы и группы больных, отнесенных к контролю, повышены абсолютный уровень $CD16^+$ -клеток, лейко-Т-клеточный коэффициент и индекс активации Т-лимфоцитов, концентрация IgA в крови, относительно контрольной и «правильной» групп – понижена концентрация IgG в крови, относительно группы больных, отнесенной к контролю – повышен абсолютный уровень $HLA-DR^+$ -лимфоцитов.

Таким образом, дискриминантный анализ нашей выборки показал, что наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с рецидивом (6 параметров) и наименьшее – у больных с ремиссией (1 показатель). Дискриминантный анализ, аналогично нейросетевой модели, выявил наиболее значимыми у больных ОЛЛ показатели: при первичной атаке – абсолютные концентрации $CD3^+$ -, $CD16^+$ -клеток, при ремиссии – индекс активации Т-лимфоцитов, при рецидиве – относительный уровень $CD3^+$ -лимфоцитов. Дополнительно этот метод обнаружил выжными параметрами у больных ОЛЛ при первичной атаке – абсолютного уровня $CD8^+$ -клеток, относительного показателя $CD4^+$ -лимфоцитов, индекса активации Т-лимфоцитов, при рецидиве - относительных концентраций $CD16^+$ -, $HLA-DR^+$ -клеток, абсолютного уровня $HLA-DR^+$ -лимфоцитов, содержания IgG и уровня относительного синтеза IgA.

При исследовании состояния метаболического статуса (табл. 4.2.14) лимфоцитов крови у больных ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания установлено, что активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона на стадиях первой атаки и рецидива заболевания. Кроме того, обнаружено, что при ремиссии ОЛЛ активность данного фермента достоверно выше, чем при рецидиве заболевания.

Таблица 4.2.9

Состояние фенотипического состава лимфоцитов крови в группах больных на стадии ремиссии ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118 1		Больные на стадии ремиссии			
			Распознанные прав- вильно N=19 2		Отнесенные к группе контроля N=6 3	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,80 - 5,75	5,90	3,70 - 7,20	6,35	3,40 - 6,73
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0 - 45,0	27,0	20,0 - 37,0	24,5	23,0 - 27,0
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,05	
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,16	1,61 - 2,83	1,61	1,03 - 2,18	1,33	0,92 - 1,75
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,05	
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0 - 72,0	54,0	41,0 - 60,0	68,5	64,0 - 73,0
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,01	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 - 1,88	0,72	0,52 - 1,09	0,84	0,64 - 1,03
			p ₁ <0,001			
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0 - 49,0	32,0	26,0 - 36,0	39,0	37,0 - 48,0
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,84	0,55 - 1,27	0,38	0,30 - 0,92	0,48	0,42 - 0,70
			p ₁ <0,001			
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0 - 34,0	19,0	13,0 - 26,0	29,0	23,0 - 33,0
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05	
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 - 0,89	0,25	0,17 - 0,37	0,36	0,30 - 0,59
			p ₁ <0,001			
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0 - 23,0	14,0	6,0 - 30,0	17,5	13,0 - 28,0
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31 - 0,60	0,16	0,06 - 0,76	0,18	0,15 - 0,70
			p ₁ <0,01			
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 - 16,0	13,0	3,0 - 15,0	13,0	12,0 - 20,0
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,27	0,18 - 0,39	0,11	0,04 - 0,28	0,13	0,11 - 0,35
			p ₁ <0,01			
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0 - 20,0	13,0	8,0 - 25,0	20,0	12,0 - 21,0
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,23 - 0,47	0,21	0,09 - 0,31	0,19	0,14 - 0,35
			p ₁ <0,05			

Примечание: то же, что и для табл. 4.2.10.

Таблица 4.2.10

Величины коэффициентов, характеризующих активность клеточного иммунитета, и состояние гуморального иммунитета в группах больных на стадии ремиссии ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль		Больные на стадии ремиссии			
	N=118		Распознанные правильно		Отнесенные к группе контроля	
	1		N=19		N=6	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33 – 5,22	7,25	5,41–11,90	6,03	5,29 – 6,99
			p ₁ <0,001			
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,83	16,45–29,2	34,97	19,2–166,7	32,36	19,2–62,11
			p ₁ <0,01			
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,93 – 1,53	1,46	1,12 – 2,33	1,37	1,00 – 1,67
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13 – 1,95	1,50	1,25 – 2,00	1,40	1,18 – 1,50
IgA, (г/л)	1,91	1,33 – 3,20	0,98	0,68 – 2,14	3,45	1,40 – 4,20
			p ₁ <0,01			
IgM, (г/л)	1,20	0,50 – 1,80	1,00	0,40 – 1,45	1,71	1,00 – 2,44
IgG, (г/л)	10,30	8,18–14,12	7,30	5,14 – 9,50	7,09	4,30–10,00
			p ₁ <0,001			
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	6,73	3,85–13,46	10,75	3,21–30,04	19,52	1,98–38,94
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,07	1,65–11,00	6,42	2,50–15,58	6,90	3,80–25,14
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	38,84	25,29–66,7	45,13	29,0–131,7	51,74	28,57–74,5

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с контрольными величинами; p₂ – статистически достоверные различия с показателями правильно распознанных классификатором больных на стадии ремиссии.

Таблица 4.2.11

Показатели Т-клеточного иммунитета в группах больных на стадии рецидива ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118		Больные на стадии рецидива					
	1		Распознанные правильно, N=12 2		Распознанные, как контроль, N=5 3		Распознанные, как ремиссия, N=5 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,73	4,85 – 7,75	5,60	5,20 – 6,20	7,10	4,00 – 7,20	6,40	5,90 – 20,00
Лимфоциты, (%)	38,0	31,0 – 45,0	43,5	27,0 – 70,0	32,0	30,0 – 50,0	37,0	14,0 – 37,0
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,16	1,61 – 2,83	2,81	1,53 – 3,92	2,25	2,16 – 2,27	2,37	2,18 – 2,80
CD3 ⁺ , (%)	67,0	60,0 – 72,0	61,0	47,0 – 79,0	62,0	60,0 – 64,0	50,0	41,0 – 50,0
							p _{1,3} <0,01 p ₂ <0,05	
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,39	1,01 – 1,88	1,38	0,84 – 3,10	1,41	1,38 – 1,44	1,15	1,09 – 1,18
CD4 ⁺ , (%)	44,0	34,0 – 49,0	41,5	38,0 – 62,0	49,0	38,0 – 52,0	42,0	38,0 – 42,0
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,84	0,55 – 1,27	1,19	0,58 – 2,43	1,12	1,11 – 1,17	0,99	0,92 – 1,06
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0 – 34,0	31,0	23,5 – 42,0	33,0	21,0 – 34,0	16,0	16,0 – 29,0
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,57	0,38 – 0,89	0,82	0,37 – 1,65	0,73	0,67 – 0,75	0,38	0,35 – 0,81

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – -//- с показателями больных на стадии рецидива, правильно распознанных классификатором; p₃ – -//- с показателями больных, распознанных классификатором как лица контрольной группой.

Таблица 4.2.12

Содержание CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови и величины коэффициентов, характеризующих активность клеточного иммунитета, у больных на стадии рецидива ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118 1		Больные на стадии рецидива					
			Распознанные правильно, N=12 2		Распознанные, как кон- троль, N=5 3		Распознанные, как ремис- сия, N=5 4	
	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	23,0	14,5 – 30,5	14,0	14,0 – 25,0	35,0	30,0 – 35,0
							p ₁ <0,001	p _{2,3} <0,05
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,45	0,31 – 0,60	0,59	0,16 – 0,90	0,30	0,19 – 0,32	0,83	0,76 – 0,84
							p ₁ <0,001	p ₃ <0,01
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 16,0	13,0	5,0 – 27,0	13,0	7,0 – 13,0	15,0	3,0 – 15,0
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,27	0,18 – 0,39	0,27	0,13 – 1,06	0,28	0,22 – 0,29	0,33	0,09 – 0,33
HLA-DR ⁺ , (%)	15,0	12,0 – 20,0	29,5	22,0 – 52,0	12,0	8,0 – 12,0	37,0	10,0 – 37,0
			p ₁ <0,01		p ₂ <0,05			
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,35	0,23 – 0,47	0,63	0,31 – 2,04	0,26	0,26 – 0,27	0,81	0,31 – 0,81
			p ₁ <0,05		p ₂ <0,05		p ₃ <0,05	
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,15	3,33 – 5,22	4,04	1,81 – 6,91	5,04	3,45 – 5,21	5,41	5,41 – 17,42
							p _{1,3} <0,01	
Лейкоциты/CD19 ⁺	20,83	16,45 – 29,24	19,90	5,29 – 66,84	25,64	17,86 – 25,64	18,02	18,02 – 238,10
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,29	0,93 – 1,53	2,00	1,93 – 2,50	1,14	0,92 – 1,22	2,47	2,47 – 3,33
			p ₁ <0,001		p ₂ <0,05		p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,13 – 1,95	1,50	1,48 – 1,70	1,50	1,50 – 1,50	2,60	1,30 – 2,60

Таблица 4.2.13

Состояние гуморального иммунитета крови у больных на стадии рецидива ОЛЛ, сформированных при классификации с помощью дискриминантного анализа (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль N=118		Больные на стадии рецидива					
	1		Распознанные правильно, N=12 2		Распознанные, как контроль, N=5 3		Распознанные, как ремиссия, N=5 4	
	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	0,83	0,40 – 1,23	0,95	0,75 – 1,00	1,05	1,05 – 1,40
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01		p _{1,3} <0,05	
IgM, (г/л)	1,20	0,50 – 1,80	0,44	0,20 – 1,16	0,47	0,38 – 0,82	0,38	0,38 – 1,16
			p ₁ <0,05					
IgG, (г/л)	10,30	8,18 – 14,12	36,90	20,00 – 44,40	7,60	5,90 – 8,30	7,60	4,20 – 7,60
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05 p ₂ <0,01		p _{1,2} <0,01	
IgA/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	6,73	3,85 – 13,46	3,35	0,38 – 10,31	2,90	2,67 – 3,59	3,21	3,21 – 15,04
IgM/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	4,07	1,65 – 11,00	1,50	0,19 – 18,62	1,67	1,38 – 3,55	1,15	1,15 – 12,47
IgG/CD19 ⁺ , (нг/клетку)	38,84	25,29 – 66,67	196,07	18,90–333,56	26,34	25,98 – 33,83	23,21	23,21 – 45,13

Примечание: то же, что и для табл. 4.3.11.

Независимо от стадии заболевания в лимфоцитах крови больных снижена активность ЛДГ и МДГ. Только на стадии первой атаки у больных ОЛЛ снижена активность НАДГДГ. В то же время, активность НАДИЦДГ в лимфоцитах крови у больных лиц на стадиях атаки и ремиссии снижена относительно контрольного диапазона. Обнаружено повышение активности данного фермента у больных при рецидиве заболевания по сравнению с уровнем, выявленным при первичной атаке.

Исследование активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови позволило установить, что у больных ОЛЛ независимо от стадии заболевания при сравнении с контрольным диапазоном снижен уровень НАДФИЦДГ. При этом снижение активности фермента при рецидиве заболевания проявляется и по сравнению с уровнем обнаруженным при первой атаке. Активность ГР в лимфоцитах крови снижена только при ремиссии и рецидиве заболевания. При исследовании активности НАДН-зависимых реакций оксидоредуктаз в лимфоцитах крови установлено, что независимо от стадии ОЛЛ снижен уровень НАДН-ЛДГ относительно контрольного диапазона. Обнаружено, что при ремиссии и рецидиве заболевания активность НАДН-МДГ в лимфоцитах ниже, чем в контроле и у больных на стадии атаки. Только при рецидиве ОЛЛ обнаружено снижение активности НАДН-ГДГ в лимфоцитах крови относительно контрольного диапазона.

Таким образом, наибольшие изменения в клеточном метаболизме зарегистрированы у больных с повторным рецидивом ОЛЛ. У больных с первичной атакой ОЛЛ снижена активности ГЗФДГ, которая определяет пониженный уровень переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, что, соответственно, отражается на интенсивности анаэробного окисления глюкозы.

Сниженный уровень гликолиза в лимфоцитах крови больных характеризуется понижением активности анаэробной реакции ЛДГ. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется на терминальных реакциях (характеризуется сниженными уровнями активности НАДН-ЛДГ). Пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу у больных с первичной атакой. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента у этих больных также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций (НАДФИЦДГ) и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена (понижение активности НАДГДГ).

У больных в стадии ремиссии ОЛЛ восстанавливается до нормальных значений активность фермента ГЗФДГ и НАДГДГ, дополнительно снижается активность ферментов НАДН-МДГ и ГР. Следовательно, у больных дополнительно к нарушениям в циклах Кребса и лимонном цикле

Таблица 4.2.14

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах в крови 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	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Г6ФДГ	4,32	0,90 – 13,87	1,88	0,00 – 21,74	2,25	0,00 – 6,15	4,27	1,42 – 8,36
ГЗФДГ	0,63	0,00 – 1,96	0,00	0,00 – 0,60	0,06	0,00 – 0,85	0,00	0,00 – 0,00
			p ₁ <0,05				p ₁ <0,001 p ₃ <0,05	
ЛДГ	38,43	14,85 – 98,98	3,87	0,30 – 14,96	3,34	0,64 – 13,92	4,02	0,00 – 8,80
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
НАДФМДГ	2,84	0,64 – 12,75	1,15	0,00 – 5,78	1,01	0,01 – 7,30	2,02	0,78 – 9,16
НАДФГДГ	0,59	0,00 – 2,56	0,18	0,00 – 2,38	0,07	0,00 – 0,32	0,32	0,14 – 7,63
НАДФИЦДГ	33,33	14,70 – 63,63	0,45	0,16 – 1,27	0,56	0,22 – 3,09	1,27	0,27 – 7,93
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	
МДГ	70,43	17,99–144,34	15,25	6,24 – 30,00	11,53	4,65 – 39,25	25,10	4,65 – 37,74
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
НАДГДГ	5,64	0,47 – 16,76	1,70	0,50 – 5,05	2,00	0,22 – 4,66	4,34	1,37 – 31,17
			p ₁ <0,05					
НАДИЦДГ	4,05	1,00 – 12,93	0,01	0,00 – 0,49	0,24	0,00 – 2,41	1,79	0,24 – 12,10
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,01		p ₂ <0,05	
НАДН-ЛДГ	72,87	8,56 – 196,34	0,00	0,00 – 118,48	0,00	0,00 – 5,15	0,00	0,00 – 64,02
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
НАДН-МДГ	128,37	35,45–357,11	141,42	32,00–228,54	3,78	0,00 – 71,46	86,35	0,00 – 137,18
					p ₁ <0,001 p ₂ <0,01		p _{1,2} <0,05	
ГР	19,64	1,67 – 113,62	8,54	1,24 – 42,20	0,44	0,00 – 11,53	1,24	0,00 – 24,34
					p ₁ <0,01		p ₁ <0,05	
НАДН-ГДГ	49,94	13,93 – 83,36	22,38	1,68 – 48,42	15,25	0,84 – 27,34	8,73	0,55 – 50,51
							p ₁ <0,05	
НАДФН-ГДГ	52,87	29,59 – 84,88	42,37	12,26–107,15	39,21	11,44–157,23	56,94	48,90 – 69,45

Примечание: то же, что и для табл. 4.1.1.

присоединяется снижение перекисных процессов в клетках крови, так как наблюдается снижение активности ГР – одного из ключевых ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Erat M., Ciftci M., 2003; Tramer F. et al., 2004].

У больных при повторном рецидиве ОЛЛ дополнительно к изменениям у больных при ремиссии присоединяется снижение активности ферментов ГЗФДГ и НАДН-ГДГ. Таким образом, пониженный уровень активности ГЗФДГ характеризует снижение интенсивности переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Brown L.J. et al., 2002; Garcia-Solis P. et al., 2002; Swierczynski J. et al., 2003]. Подобное состояние реакций, стимулирующих анаэробное окисление глюкозы, соответственно приводит к ингибированию гликолиза, что подтверждается сниженной активностью анаэробной реакции ЛДГ. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется только на терминальных реакциях (характеризуется уровнями активности НАДН-ЛДГ и НАДН-МДГ).

Снижение выработки пирувата в гликолизе может быть компенсировано уровнем активности аэробной реакции ЛДГ. Однако в лимфоцитах крови активность аэробной реакции ЛДГ снижена, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество данного субстрата, что, соответственно, приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Действительно, пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу [Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1998; Кнорре Д.Г., Мызина С.Д., 1998; Aoshima M. et al., 2003].

Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций (НАДФИЦДГ) и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена (понижение активности НАДН-ГДГ). Снижение активности ГР приводит к понижению перекисных процессов в клетках крови у больных ОЛЛ в стадии рецидива.

Таким образом, на стадии первичной атаки выявлены минимальные изменения в системе клеточного иммунитета, в то время как состояние гуморального звена иммунной системы полностью соответствует контрольному уровню. На стадии ремиссии заболевания установлено наиболее выраженное нарушение состояния иммунного статуса, характеризующееся понижением величин параметров клеточного и гуморального иммунитета, что, по-видимому, связано с обследованием больных после проведенной химиотерапии. Можно предположить, что выраженное снижение количе-

ства Т-лимфоцитов и НК-клеток также может являться причиной развития рецидива заболевания. Большинство исследователей указывают, что важную роль в выживаемости при гемобластозах, ОЛ и ХЛ играют клетки - натуральные киллеры (НК-клетки). От фенотипа НК-клеточных рецепторов и их динамического баланса зависит реакция организма в ранней защите от рака и инфекций [Verheyden S., Bernier M., Demanet C., 2004; Walzer T. et al., 2005; Wodnar-Filipowicz A., Kalberer C.P., 2006]. На стадии рецидива ОЛЛ выявляется восстановление большинства параметров клеточного и гуморального иммунитета. Однако сохраняется снижение уровня Т-лимфоцитов в периферической крови. Иммунопатогенетической особенностью данной стадии является повышение относительного количества НК-клеток, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на увеличение уровня бластных клеток в костном мозге.

С помощью дискриминантного анализа установлено, что наиболее значимыми показателями иммунного статуса при классификации по стадиям ОЛЛ являются уровни относительного содержания Т-лимфоцитов, CD4⁺-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, клеток с экспрессией HLA-DR-маркера, а также величины процентного и абсолютного содержания НК-клеток и лейко-Т-клеточного коэффициента. При этом установлено, что не все больные на стадиях атаки, ремиссии и рецидива ОЛЛ распознаются классификатором правильно. В целом 79,1% всех исследуемых случаев были распознаны классификатором правильно. Наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с рецидивом (6 параметров) и наименьшее – у больных с ремиссией (1 показатель).

В группе больных на стадии первичной атаки ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности различий с контрольными показателями, были абсолютный уровень CD3⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-клеток, относительный уровень CD4⁺-клеток и индекс активации Т-лимфоцитов. В группе больных на стадии ремиссии ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности различий с контрольными показателями, был индекс активации Т-лимфоцитов. В группе больных на стадии рецидива ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности различий с контрольными показателями, являются относительные уровни CD3⁺-, CD16⁺-, HLA-DR⁺-клеток, абсолютное содержание HLA-DR⁺- лимфоцитов, концентрация IgG в крови и уровень относительного синтеза IgA.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОЛЛ вне зависимости от стадии заболевания нарушалась активность НАД-, НАДФ-и НАДН-зависимых дегидрогеназ, при этом наибольшие изменения в активности ферментов лимфоцитов наблюдались

у больных при повторном рецидиве. У больных с первичной атакой ОЛЛ снижен уровень переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, что, соответственно, отражается на интенсивности анаэробного окисления глюкозы. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется на терминальных реакциях. Снижается интенсивность субстратного потока по лимонному циклу у больных с первичной атакой. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента у этих больных также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена. У больных в стадии ремиссии ОЛЛ дополнительно к нарушениям в циклах Кребса и лимонном цикле присоединяется снижение перекисных процессов в клетках крови. У больных при повторном рецидиве ОЛЛ снижается интенсивность переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Подобное состояние реакций, стимулирующих анаэробное окисление глюкозы, соответственно приводит к ингибированию гликолиза. При этом ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется только на терминальных реакциях. Кроме того, у больных снижается интенсивность субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена. У больных снижаются перекисные процессы в клетках крови.

4.3. Прогнозирование развития инфекционных и геморрагических осложнений у больных острыми лейкозами после проведения химиотерапии

Неблагоприятность исходов больных ОЛ во многом обусловлена возникновением инфекционных и геморрагических осложнений после проведения химиотерапии. Данный вид осложнений возникает у больных ОЛ вне зависимости от вида заболевания и стадии, значительно ухудшает качество их жизни и влияет на исход болезни. Учитывая полученные нами данные по метаболическому статусу лимфоцитов больных ОЛ по стадиям, мы предлагаем способы прогнозирования инфекционных и геморрагических осложнений после химиотерапии у данных больных. Предлагаемый метод позволяет точно оценить функциональное состояние иммунной системы больных ОЛ до начала химиотерапии и, положительно повлиять на исход заболевания.

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что наиболее ранние

признаки нарушений, следует искать на уровне клетки, где начинается формирование ответной реакции на онковоздействие, что в свою очередь позволяет составить представление о метаболической стратегии иммунного ответа, избранной организмом. Доказано, что в зависимости от уровня активности основных метаболических процессов в клетках иммунной системы наиболее информативными показателями внутриклеточного метаболизма являются дегидрогеназы. Это позволяет использовать их в качестве показателей, характеризующих метаболическое и функциональное состояние клеток у больных ОЛ в прогнозе инфекционных и геморрагических осложнений после химиотерапии. Сущность способа заключается в исследовании активности ферментов лимфоцитов периферической крови больных острым лейкозом до проведения химиотерапии. Для этого из венозной крови больных выделяют лимфоциты, а затем с помощью биолюминесцентного метода определяют активность дегидрогеназ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), НАДФ-зависимой декарбоксилирующей малатдегидрогеназы (НАДФМДГ) и/или НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ).

Г6ФДГ осуществляет дегидрирование глюкозо-6-фосфата с помощью кофермента НАДФ. Г6ФДГ катализирует инициализирующую и ключевую реакцию пентозофосфатного цикла. Пентозофосфатный цикл имеет огромное значение для системы внутриклеточного метаболизма. Он предоставляет восстановленные НАДФН для реакций биосинтеза жирных кислот, холестерина и др. За счет пентозофосфатного цикла приблизительно на 50% покрывается потребность клеток в НАДФН. Кроме того, продуктами пентозофосфатного цикла являются также различные пентозофосфаты, которые необходимы для реакций синтеза нуклеиновых кислот и ряда коферментов.

НАДФМДГ осуществляет окисление малата до пирувата. Фермент локализуется в цитоплазматическом компартменте и является конкурентом для Г6ФДГ за кофактор. НАДФМДГ является ключевым ферментом липидного анаболизма. Кроме того, данная оксидоредуктаза осуществляет шунтирующую реакцию для цикла трикарбоновых кислот, тем самым, стимулируя интенсивность аэробных реакций.

НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа (НАДФГДГ, КФ 1.4.1.4) осуществляет восстановительное аминирование 2-оксоглутаровой кислоты, в качестве кофермента используя НАДФН.

Данный метод апробирован на 70 больных ОНЛЛ и 65 больных ОЛЛ (в возрасте от 17-87 лет). Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре. Наличие или отсутствие инфекционных и/или геморрагических осложнений после терапии диагностировались клинически и по анализам крови.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических методов вариационной статистики.

существовали подсчет медианы (Me) и полный размах выборки в виде минимального и максимального значения выборки.

О возможности возникновения инфекционных и геморрагических осложнений у больных прогнозировали по сочетанию величин активности двух дегидрогеназ в лимфоцитах крови. При сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 10,02 до 32,74 мкЕ и НАДФМДГ в пределах от 8,29 до 15,37 мкЕ прогнозировалось развитие инфекционных осложнений у больных ОЛ после химиотерапии, а при сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 0,01 до 4,45 мкЕ и НАДФМДГ в пределах от 0,01 до 3,21 мкЕ прогнозировалось отсутствие осложнений. При сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 10,02 до 66,51 мкЕ и НАДФГДГ в пределах от 84,27 до 257,39 мкЕ прогнозировалось развитие геморрагических осложнений, а при сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 0,01 до 4,45 мкЕ и НАДФГДГ в пределах от 0,01 до 52,86 мкЕ прогнозировалось отсутствие геморрагических осложнений.

По результатам обследования у 131 больного ОЛ из 135 обнаружено совпадение прогноза с развитием либо отсутствием инфекционных осложнений. У 4 больных прогноз не совпал, таким образом, отмечено совпадение прогноза в 97,0%, чувствительность теста 0,97. Совпадение прогноза с развитием либо отсутствием геморрагических осложнений наблюдалось в 95,6%, у 129 из 135 больных ОЛ. Только у 6 больных в данной группе прогноз не совпал, чувствительность теста 0,96.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОЛ остаются самыми распространенными заболеваниями среди всех опухолевых заболеваний крови. Многочисленные проведенные исследования посвящены изучению клинических и лечебных аспектов ведения этих больных. В настоящее время остаются малоизученными многие патогенетические аспекты возникновения, прогрессирования этих заболеваний, развития осложнений. В связи с этим целью настоящего исследования было установить особенности клинических проявлений, иммунопатогенеза и механизмов нарушения метаболического статуса лимфоцитов у больных ОЛ.

Всего под нашим наблюдением находилось 173 больных ОЛ: 90 мужчин (52%), 83 женщины (48%). Средний возраст заболевших составил $39,6 \pm 1,2$ года. У 57,8% от всех заболевших больных диагностировался ОНЛЛ, М2- иммуновариант. У 42,2% от всех заболевших, выявлялся пре-пре-В-ОЛЛ. У 31,8% больных заболевание выявлялось в стадии первичной атаки, у 43,4% человек – в стадии полной ремиссии, после проведенного лечения, у 24,8% больных – в стадии повторного рецидива. Средняя продолжительность болезни ОЛ составила $12,3 \pm 1,5$ месяцев. 96,5% больных выписались живыми из стационара после проведенного лечения. 3,5% от всех заболевших умерли в стационаре во время проводимой терапии. По нашим данным, у большинства больных ОЛ заболевание начиналось с возникновения комбинации клинических симптомов, при поступлении выявлялись гипертермия, выраженный астеновегетативный синдром, сопутствующее инфекционное заболевание. При объективном осмотре у половины больных выявлялись проявления геморрагического синдрома, гепатомегалия. Спленомегалия наблюдалась только в единичных случаях. У одной трети больных при поступлении выявлялись увеличенные лимфатические узлы. У большинства больных была получена ответная реакция на проводимую терапию, при этом практически у всех больных развился агранулоцитоз, у большинства больных выявлялась панцитопения с последующим развитием анемических, инфекционных и геморрагических

осложнений.

Из всех больных с ОЛ под наблюдением находились 100 больных ОНЛЛ: 60 мужчин (60%) и 40 женщин (40%). Средний возраст заболевших составил $42,7 \pm 1,5$ лет. У 30% больных заболевание было выявлено в стадии первичной атаки. У 49% заболевание было в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, и у 21% больных – в стадии повторного рецидива. Средняя продолжительность болезни составила $14,0 \pm 2,3$ месяца. 96% пациентов после проведенного лечения были выписаны живыми из стационара. 4% больных умерли в стационаре во время проводимой терапии. У большинства больных ОНЛЛ начало заболевания протекало с возникновения комбинированных клинических признаков, при поступлении выявлялись гипертермия выше 38°C , выраженный астеновегетативный синдром, геморрагический синдром, наиболее частым проявлением, которого были подкожные кровоизлияния, сопутствующее инфекционное заболевание. В незначительном количестве случаев выявлялись измененные лимфатические узлы у больных ОНЛЛ. Практически в половине случаев у больных ОНЛЛ выявлялась гепатомегалия. Практически у всех наблюдаемых больных была ответная реакция организма на проводимую терапию. У большинства больных развились агранулоцитоз и панцитопения с последующим возникновением анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

Наряду с больными ОНЛЛ мы наблюдали и 73 больных ОЛЛ: 30 мужчин (41,1%) и 43 женщины (58,9%). Средний возраст заболевших составил $35,4 \pm 1,7$ лет. У 34,3% больных заболевание ОЛЛ диагностировалось в стадии первичной атаки, у 35,6% больных – в стадии полной ремиссии после проведенного лечения, у 30,1% больных – в стадии повторного рецидива. Продолжительность болезни в среднем составила $10,0 \pm 1,6$ месяцев. 97,3% больных были выписаны живыми из стационара после проведенного лечения. 2,7% больных ОЛЛ умерли в стационаре. У наблюдаемых больных ОЛЛ заболевание чаще начиналось с возникновения в клинической картине пациентов комбинированных симптомов. У большинства больных при поступлении выявлялись лихорадка, слабость, снижение работоспособности, головокружения, сопутствующие инфекционные заболевания. У половины больных выявлялись увеличенные лимфатические узлы, гепатомегалия. У всех наблюдаемых больных была ответная реакция на проводимое лечение. При этом у большинства больных развился агранулоцитоз и панцитопения с последующим появлением у пациентов анемических, инфекционных и геморрагических осложнений.

В целом, наблюдаемые больные ОЛЛ были достоверно моложе ($35,4 \pm 1,7$), чем наблюдаемые больные ОНЛЛ ($42,7 \pm 1,5$). В группе больных ОНЛЛ было достоверно больше мужчин (60%) и достоверно меньше женщин (40%), чем в группе больных ОЛЛ (41,1% и 58,9% соответственно). У пациентов ОНЛЛ заболевание достоверно чаще начиналось с возникнове-

ния анемических симптомов (21%) и бессимптомного начала заболевания (7%), чем у больных ОЛЛ (9,6% и 0% соответственно). У больных ОЛЛ достоверно чаще заболевание начиналось с гиперпластического варианта (11%), чем у больных ОНЛЛ (0%). В группе больных ОЛЛ достоверно чаще при поступлении выявлялась у пациентов лихорадка (83,6%), чем в группе больных ОНЛЛ (70%). Больные ОНЛЛ достоверно чаще жаловались на шум в ушах (44%), одышку при незначительной физической нагрузке (40%) и сердцебиения (28%), чем больные ОЛЛ (27,4%; 21,9%; 13,7% соответственно). Вероятно, это было связано с тем, что больные ОНЛЛ были достоверно старше больных ОЛЛ, и возможно имели сопутствующие кардиологические заболевания. У пациентов ОНЛЛ достоверно чаще при поступлении при осмотре выявлялись проявления геморрагического синдрома (62%), чем у больных ОЛЛ (32,9%). У больных ОНЛЛ достоверно чаще встречались подкожные кровоизлияния (33%), кровотечения из десен (19%), чем у больных ОЛЛ (17,8%; 4,1% соответственно). У наблюдаемых больных ОЛЛ при поступлении достоверно чаще выявлялась лимфоденопатия (49,3%), чем у больных ОНЛЛ (17%). У больных ОЛЛ достоверно чаще при поступлении выявлялась спленомегалия (27,4%), чем у больных ОНЛЛ (8%).

Таким образом, у наблюдаемых больных ОНЛЛ чаще были варианты, когда заболевание начиналось с появления в клинической картине пациентов анемических симптомов и бессимптомного начала. А у наблюдаемых больных ОЛЛ были чаще случаи гиперпластического варианта начала заболевания. У больных ОЛЛ при поступлении чаще выявлялись лихорадка, увеличенные лимфатические узлы, увеличенная селезенка. У больных ОНЛЛ при поступлении чаще обнаруживались шум в ушах, одышка, сердцебиения, проявления геморрагического синдрома.

В настоящее время большинство литературных данных касается диагностики, лечения, иммунофенотипирования ОЛ. Нами впервые был изучен клеточный, гуморальный иммунитет больных в зависимости от стадий заболеваний, оценены Т-, В-звенья иммунитета в зависимости от прогрессирования болезни, оценены иммунодефицитные состояния при ОЛ, изучен иммунопатогенез данных заболеваний и оценена роль лимфоцитов в заболеваниях с позиций их метаболической активности. Нами предложены корреляционные взаимосвязи между показателями иммунного статуса и содержанием бластных клеток у больных ОЛ, способы прогнозирования инфекционных и геморрагических осложнений у больных ОЛ после химиотерапии, а также во всех группах для анализа использовался дискриминантный анализ.

С помощью метода нейропредикторного моделирования была исследована взаимосвязь между показателями иммунного статуса и содержанием бластных клеток в костном мозге в зависимости от стадии ОНЛЛ. При первичной атаке обнаружена достоверная взаимосвязь между относитель-

ным уровнем CD3⁺-лимфоцитов, уровнем активности фермента ГЗФДГ и количеством бластных клеток в костном мозге. При ремиссии обнаружена достоверная взаимосвязь между абсолютными количествами лимфоцитов, CD3⁺-лимфоцитов, CD8⁺-лимфоцитов, количеством IgA в крови и количеством бластов. При повторном рецидиве обнаружена достоверная взаимосвязь между абсолютным содержанием лейкоцитов в крови, лейко-В-клеточным коэффициентом и содержанием бластных клеток в костном мозге.

Установлено, что у больных на стадии первичной атаки ОНЛЛ наиболее значимыми показателями нейроредикторной модели являются уровень процентного содержания HLA-DR⁺-лимфоцитов, содержание IgG в крови, лейко-В-клеточный коэффициент, относительное количество лимфоцитов в крови и уровень относительного синтеза IgA. При ремиссии заболевания наиболее информативными показателями являются уровень относительного синтеза IgG, показатель процентного содержания CD19⁺-лимфоцитов, содержание IgM в крови, уровень относительного количества CD4⁺-лимфоцитов и уровень относительного синтеза IgA. При рецидиве заболевания наиболее информативными показателями являются индекс активации Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, уровень относительного содержания HLA-DR⁺-и CD16⁺-лимфоцитов, содержание IgA в крови.

Таким образом, установлено, что огромное значение на содержание бластных клеток в костном мозге при первичной атаке и повторном рецидиве ОНЛЛ играет относительный уровень HLA-DR⁺-лимфоцитов, а при первичной атаке и ремиссии – уровень относительного синтеза IgA, так как данные параметры выявляются в обеих группах одновременно.

В целом, при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОНЛЛ наименьшие его изменения выявляются у больных при первичной атаке, более значимые – при ремиссии заболевания и наиболее выраженные – при рецидиве заболевания. Состояние клеточного иммунитета у больных ОНЛЛ при первичной атаке характеризуется снижением процентной концентрации Т-клеток и CD4⁺-лимфоцитов. В модели нейросетевого предиктора на данной стадии заболевания обнаружена корреляционная связь между процентным уровнем Т-лимфоцитов и уровнем бластных клеток в костном мозге, что свидетельствует о значимости этого показателя. 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. В модели нейросетевого предиктора на данной стадии заболевания обнаружена корреляционная связь между абсолютными количествами лимфоцитов, Т-клеток, цитотоксических лимфоцитов и уровнем бластных клеток в костном мозге, что свидетельствует о значимости всех этих показателей. Такое состояние иммунной системы связано с тем, что больные проходят поэтапное лечение своего заболевания, и на поддержание ремиссии они поступают в стационар вскоре после проведенного основного лечения цитостатиками и, по-видимому, полностью не восстанавливается к этому времени иммунная система организма. 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. В модели нейросетевого предиктора на данной стадии заболевания обнаружена корреляционная связь между абсолютным количеством лейкоцитов крови, лейко-В-клеточным коэффициентом и уровнем бластных клеток в костном мозге, что свидетельствует о важности этих параметров. 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 всех исследуемых иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG. Необходимо отметить, что сывороточная концентрация IgA у больных на стадии ремиссии заболевания является наиболее информативной в модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень бластных клеток в костном мозге.

Дискриминантный анализ изучения выборки больных ОНЛЛ и контрольной группы позволил построить модель, которая поделила имеющиеся заданные группы больных на подгруппы, используя значения коэффициентов и констант, линейных дискриминантных функций показателей иммунного статуса и оценила все имеющиеся параметры иммунного статуса с контрольными значениями. Наиболее значимыми показателями иммунного статуса при классификации по стадиям ОНЛЛ являются уровни относительного содержания Т- и В-лимфоцитов, абсолютные количества CD4⁺-клеток, NK- и В-лимфоцитов, лейко-Т-клеточный коэффициент, индекс активации Т-лимфоцитов, содержание IgG и уровень относительного синтеза IgA. Только 72,7% лиц из всех представленных случаев были распознаны классификатором, как правильные.

Наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с «правильным» рецидивом, а наименьшее – у больных с «правильной» ремиссией. В группе больных с «правильной» атакой параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности с контрольными показателями, явились

концентрация IgG в крови и уровень его относительного синтеза. В группе больных с «правильной» ремиссией единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности с контрольными показателями, являлся уровень относительного синтеза IgA. В группе больных с «правильным» рецидивом параметрами иммунного статуса, изменившимися уровнем достоверности различий с контрольными показателями, являлись относительные уровни CD19⁺- HLA-DR⁺-клеток, лейко-В-клеточный коэффициент и индекс относительного синтеза IgG.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ вне зависимости от стадии заболевания нарушалась активность НАД-, НАДФ-и НАДН-зависимых дегидрогеназ, при этом наибольшие изменения в активности ферментов лимфоцитов наблюдались у больных при повторном рецидиве ОНЛЛ. При первичной атаке у больных ОНЛЛ выявлялось снижение интенсивности терминальных реакций гликолиза и снижение уровня концентрации интермедиатов для цикла Кребса. Также имелось снижение уровня вспомогательной дегидрогеназной реакции цикла Кребса и снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. При этом ингибирование реакций цикла Кребса не связано с оттоком субстратов на реакции аминокислотного обмена. Также особенностью метаболизма клеток иммунной системы у больных данной группы являлось снижение перекисных процессов в клетках при сохранении возможности реагирования их внутриклеточных антиоксидантных систем.

У больных в ремиссии также снижена интенсивность гликолиза. Остальные метаболические изменения в лимфоцитах крови аналогичны нарушениям у больных при первичной атаке.

У больных при повторном рецидиве снижается интенсивность переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, при этом ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных на данной стадии осуществляется на терминальных реакциях. В митохондриальный компартмент у больных этой группы поступает пониженное количество субстрата, что, соответственно, приводит к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Кроме того, снижается интенсивность субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется здесь снижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции. Однако особенностью метаболизма клеток иммунной системы у больных данной группы является восстановление перекисных процессов в клетках крови с возможностью реагирования внутриклеточных антиоксидантных систем.

Иммунологические нарушения и метаболические особенности лимфоцитов по стадиям, выявленные у больных ОНЛЛ, способствуют возник-

новению, прогрессированию заболевания и появлению осложнений (табл. 1.).

Таблица 1

Иммунопатогенетические особенности ОНЛЛ

Стадия	Иммунологические особенности	Метаболические особенности лимфоцитов
Атака	Т- иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т- лимфоцитов и CD4 ⁺ - клеток.	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - снижение перекисных процессов в клетке.
Ремиссия	Т- иммунодефицит: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических Т- лимфоцитов; - снижение содержания НК-клеток; - снижение содержания В-лимфоцитов с нарушением их функциональной активности; - снижение концентрации IgG.	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - снижение перекисных процессов в клетке.
Рецидив	Комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В- системы иммунитета: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических лимфоцитов; - снижение содержания НК-клеток; - снижение концентрации IgA, IgM, IgG.	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном и липидном обменах): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - восстановление перекисных процессов в клетке;

		- снижение липидного катаболизма.
--	--	-----------------------------------

На стадии атаки и ремиссии ОНЛЛ развивается Т-клеточный иммунодефицит, на стадии рецидива – комбинированный иммунодефицит с поражением Т- и В- систем иммунитета. Особенностью ОНЛЛ является истощение содержания НК-клеток, которое способствует прогрессированию заболевания и развитию рецидива. На всех стадиях ОНЛЛ наблюдается выраженное уменьшение интенсивности внутриклеточных метаболических процессов лимфоцитов, снижаются митохондриальный транспорт, гликолиз, метаболизм в лимонном цикле. Особенностью атаки и ремиссии ОНЛЛ является снижение перекисных процессов в лимфоцитах. При рецидиве – восстанавливаются перекисные процессы в лимфоцитах, однако снижается внутриклеточный липидный катаболизм.

У больных ОЛЛ при исследовании корреляционной взаимосвязи между показателями иммунного статуса и содержанием бластных клеток в костном мозге в зависимости от стадии заболевания обнаружено, что единственная статистически достоверная взаимосвязь обнаруживается только при атаке ОЛЛ: процентный уровень CD3⁺-лимфоцитов и количество бластов. С помощью метода нейроредикторного моделирования была исследована информативность показателей иммунного статуса в определении содержания бластных клеток в костном мозге у больных на разных стадиях ОЛЛ. Установлено, что у больных на стадии первичной атаки наиболее значимыми показателями нейроредикторной модели являются уровень процентного содержания CD3⁺-лимфоцитов, уровень относительного синтеза IgM, абсолютное количество HLA-DR⁺-, CD3⁺- и CD16⁺-клеток. При ремиссии заболевания наиболее информативными показателями модели являются уровень иммунорегуляторного индекса, абсолютное содержание CD19⁺-лимфоцитов, величина лейко-Т-клеточного соотношения, процентное количество HLA-DR⁺-клеток и уровень индекса активации Т-лимфоцитов. Наиболее значимым показателем модели нейросетевого предиктора у больных при повторном рецидиве является уровень сывороточной концентрации IgM. Уровень лейко-Т-клеточного индекса, содержание лейкоцитов в периферической крови, процентное содержание лимфоцитов и CD3⁺-клеток также являются наиболее информативными показателями модели, но со значительно меньшей величиной значимости.

В целом, при исследовании особенностей иммунного статуса больных ОЛЛ наименьшие его изменения выявлены при первичной атаке, более выраженные – при повторном рецидиве заболевания и наиболее значимые – на стадии ремиссии. Так, состояние клеточного иммунитета у больных на стадии первичной атаки характеризуется только повышением абсолютного содержания лимфоцитов и снижением процентной концентрации Т-клеток. Необходимо отметить, что именно процентный уровень Т-лимфоцитов является наиболее значимым в модели нейросетевого пре-

диктора на данной стадии заболевания. И только на данной стадии ОЛЛ обнаружена корреляционная взаимосвязь между процентным количеством Т-клеток и уровнем содержания бластных клеток в костном мозге больных людей. Причем, отрицательный характер данной корреляционной связи указывает на наличие эффекторного влияния клеточного иммунитета на лейкозные клетки. У больных на стадии атаки ОЛЛ выявляется повышение величины индекса активации Т-лимфоцитов и снижения уровня иммунорегуляторного индекса. 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 ОЛЛ, что определяется с помощью нейропредикторного моделирования.

При ремиссии ОЛЛ на фоне снижения процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в периферической крови понижается относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов и абсолютный уровень НК-клеток, В-лимфоцитов и лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер HLA-DR. Необходимо отметить, что популяция НК-клеток является основной в системе защиты от малигнизированных клеток и снижения их содержания на стадии ремиссии может быть одной из серьезных причин развития рецидива заболевания [Wu J., Lanier L.L., 2003]. Снижение количество 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 ОЛ имеют последовательную схему лечения, и, как правило, для поддержания ремиссии они поступают в стационар в то время, когда еще не восстановились изменения крови от проведенной ранее химиотерапии. Единственным показателем иммунного статуса, величина которого восстанавливается при ремиссии ОЛЛ, является иммунорегуляторный индекс. При этом величина иммунорегуляторного индекса является наиболее значимой в модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень содержания бластных клеток.

При рецидиве ОЛЛ большинство исследуемых параметров иммунного статуса восстанавливается до контрольного уровня. На данной стадии патологического процесса сохраняется только снижение относительного содержания Т-лимфоцитов. Причем, данный показатель входит в систему наиболее информативных параметров модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень содержания бластных клеток. 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. 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. Необходимо подчеркнуть, что сывороточная концентрация IgM у больных на стадии рецидива заболевания является наиболее информативной в модели нейросетевого предиктора, определяющего уровень бластных клеток в костном мозге.

Дискриминантный анализ изучения выборки больных ОЛЛ и контрольной группы позволил построить модель, которая выделила имеющиеся заданные группы больных на подгруппы, используя значения коэффициентов и констант, линейных дискриминантных функций показателей иммунного статуса и оценила все имеющиеся параметры иммунного статуса с контрольными значениями. Наиболее значимыми показателями иммунного статуса при классификации по стадиям ОЛЛ являются уровни относительного содержания Т-лимфоцитов, CD4⁺-клетки, цитотоксических Т-лимфоцитов, клеток с экспрессией HLA-DR-маркера, а также величины процентного и абсолютного содержания NK-клеток и лейко-Т-клеточного коэффициента. При этом установлено, что не все больные на стадиях атаки, ремиссии и рецидива ОЛЛ распознаются классификатором правильно. В целом 79,1% всех исследуемых случаев были распознаны классификатором правильно.

Наибольшее число параметров, изменивших уровень достоверности различий с контрольными показателями, были у больных с рецидивом и наименьшее – у больных с ремиссией. В группе больных на стадии первичной атаки ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности различий с контрольными показателями, были абсолютный уровень CD3⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-клеток, относительный уровень CD4⁺-клеток и индекс активации Т-лимфоцитов. В группе больных на стадии ремиссии ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, единственным параметром иммунного статуса, изменившим уровень достоверности различий с контрольными показателями, был индекс активации Т-лимфоцитов. В группе больных на стадии рецидива ОЛЛ, которые правильно распознаны классификатором, параметрами иммунного статуса, изменившими уровень достоверности различий с контрольными показателями, являются относительные уровни CD3⁺-, CD16⁺-, HLA-DR⁺-клеток, абсолютное содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов, концентрация IgG в крови и уровень относительного синтеза IgA.

При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОЛЛ вне зависимости от стадии заболевания нарушалась

активность НАД-, НАДФ-и НАДН-зависимых дегидрогеназ, при этом наибольшие изменения в активности ферментов лимфоцитов наблюдались у больных при повторном рецидиве. У больных с первичной атакой ОЛЛ снижен уровень переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, что, соответственно, отражается на интенсивности анаэробного окисления глюкозы. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется на терминальных реакциях. Также снижается интенсивность субстратного потока по лимонному циклу у больных с первичной атакой. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента у этих больных также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена.

У больных в стадии ремиссии ОЛЛ дополнительно к нарушениям в циклах Кребса и лимонном цикле присоединяется снижение перекисных процессов в клетках крови.

У больных при повторном рецидиве ОЛЛ дополнительно к изменениям у больных при ремиссии снижается интенсивность переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Подобное состояние реакций, стимулирующих анаэробное окисление глюкозы, соответственно приводит к ингибированию гликолиза. При этом можно предположить, что ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных осуществляется только на терминальных реакциях. Снижение наработки пирувата, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество данного субстрата, что, соответственно, приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Снижена интенсивность субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательных дегидрогеназных реакций и нарушением взаимосвязей между реакциями цикла Кребса и процессами аминокислотного обмена. Снижены перекисные процессы в клетках крови у больных ОЛЛ в стадии рецидива.

Иммунологические и метаболические особенности лимфоцитов по стадиям, выявленные у больных ОЛЛ ответственны за возникновение и прогрессирование заболевания (табл. 2).

На всех стадиях ОЛЛ у больных развивается Т-клеточный иммунодефицит. Снижение Т- лимфоцитов и уменьшение соотношения CD4⁺- к цитотоксическим лимфоцитам способствует появлению атаки ОЛЛ. Особенностью рецидива ОЛЛ является увеличение НК- клеток. На всех стадиях ОЛЛ наблюдается выраженное уменьшение интенсивности внутриклеточных метаболических процессов лимфоцитов, снижаются митохондри-

альный транспорт, гликолиз, метаболизм лимонной кислоты.

Таблица 2

Иммунопатогенетические особенности ОЛЛ

Стадия	Иммунологические особенности	Метаболические особенности лимфоцитов
Атака	Т- иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т-лимфоцитов; - уменьшение в крови соотношения CD4 ⁺ -клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам.	Уменьшение интенсивности метаболических и увеличение пластических процессов (наибольшие нарушения в углеводном, липидном и белковом обменах): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - нормальные перекисные процессы в клетке; - снижение липидного катаболизма; - увеличение переаминирования.
Ремиссия	Т- иммунодефицит: - снижение содержания Т-, CD4 ⁺ , цитотоксических Т-лимфоцитов; - снижение содержания NK- клеток; - снижение содержания В- лимфоцитов; - снижение концентрации IgA и IgG.	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - снижение перекисных процессов в клетке.
Рецидив	Т- иммунодефицит: - снижение относительного содержания Т-лимфоцитов; - повышение относительного содержания NK- клеток; - снижение концентрации IgA и IgM.	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном, липидном и белковом обменах): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма в лимонном цикле; - снижение перекисных процессов в клетке; - снижение липидного катаболизма; - нарушение взаимосвязей цикла Кребса с аминокислотным обменом.

Особенностью атаки ОЛЛ являются нормальные перекисные процессы в лимфоцитах, снижается внутриклеточный липидный катаболизм и увеличивается переаминирование. На стадиях ремиссии и рецидива – снижаются перекисные процессы в лимфоцитах. Дополнительно при рецидиве

– снижается внутриклеточный липидный катаболизм, и нарушаются взаимосвязи цикла Кребса с аминокислотным обменом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г/Е.М. Аксель, М.И. Давыдов//Москва, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2002.- С.85-106.
2. Аллогенная трансплантация костного мозга при хронических миелодических лейкозах/Л.С. Любимова, В.Г. Савченко, Л.П. Менделеева и др.//Тер. арх.- 2004.- Т.76, №7.- С.18-24.
3. Анализ полиморфизма ген глутатион-S-трансферазы в популяциях Волго-Уральского региона/Ю.В. Вахитова, З.М. Султанаева, Т.В. Викторова и др.//Генетика.- 2001.-Т.37, №2.- С.13-15.
4. Анализ результатов программ терапии острых нелимфобластных лейкозов М0-М2, М4-М7 ФАБ-вариантами (по данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, РАМН/О.Ю. Баранова, М.А. Волкова, М.А. Френкель и др.//Гематол. и трансфузиол.- 2003.- №2.- С.3-10.
5. Антицитозина терапия первичного миелодиспластического синдрома/К.М. Абдулкадыров, С.В. Грицаев, С.С. Бессмельцев и др.//Вопр. онкол.- 2003.- Т.49, №4.- С.464-466.
6. Антонов, В.Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности/В.Г. Антонов, В.К. Козлов//Цитокины и воспаление.-2004.-Т.3, №1.-С.8-19.
7. Аутоантитела к щитовидной железе при гемобластозах и цитопениях/А.П. Шинкаркина, Ю.Е. Виноградова, А.М. Поверенный//Тер. арх.- 2003.- Т.75, №2.- С. 62-65.
8. Барышников, А.Ю. Взаимоотношения опухоли и иммунной системы организма/А.Ю. Барышников//Практическая онкология.- 2003.- Т.4, №3.- С.127-130.
9. Березов, Т.Т. Биологическая химия/Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин.-

М.: Медицина, 1998.- 704с.

10. Возможности высоко-разрешающей компьютерной томографии в диагностике легочных повреждений после трансплантации костного мозга при заболеваниях крови/Л.Н. Готман, И. Костина, Е.С. Вишневская и др.//Тер. арх.- 2004.- Т.76, №4.- С.45-50.

11. Волкова, М.А. Клиническая онкогематология/М.А. Волкова.- М.: Медицина, 2001.- 576с.

12. Волкова, С.А. Сравнительная эффективность удобной миелосупрессивной хемотерапии и терапии, включающей интерферон альфа у больных хроническим миелоидным лейкозом/С.А. Волкова, М.В. Пряткова, Н.Н. Боровков//Клин. Мед.- 2004.- Т.82, №3.- С. 45-50.

13. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии Т. 1/А.И. Воробьев.- М.: Ньюдиамед, 2002.- 280с.

14. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии. Т. 2/А.И. Воробьев.- М.: Ньюдиамед, 2003.- 280с.

15. Домникова, Н.П. Клинические характеристики респираторной инфекции у больных с гематологической опухолью и нейтропенией/Н.П. Домникова, Е.В. Бриакотнина//Клин. мед.- 2004.- Т.82, №1.- С.42-44.

16. Зуева, Е.Е. Иммунофенотипирование в диагностике острого лейкоза (лекция)/Е.Е. Зуева, Б.В. Афанасьев, А.А. Тотольян//Клин. лаб. диагн.- 2004.- №7.- С.25-32.

17. Иммуноферментная техника анализа цистатина С в сыворотке больных гемобластозами/О.Н. Потеряева, Т.А. Усова, О.А. Левина и др.//Клин. лаб. диагн.- 2003.- №7.- С.35-38.

18. Инфекционные осложнения после трансплантации аутологичных гемопоэтических кроветворных клеток пациентам с гематологическими опухолями/Л.П. Менделеева, Н.Е. Митищ, Г.А. Клясова и др.//Тер. арх.- 2005.- Т.77, №7.- С.33-39.

19. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета/С.А. Кетлинский//Иммунология.- 2002.- №2.- С.77-79.

20. Клинико-иммунологические характеристики лимфоидных опухолей у детей/Л.А. Махонова, Н.Н. Тупициню А.В. Киселев и др.//Вестн. Росс. Акад. Наук.- 2002.- №1.- С.14-18.

21. Ковалева, Л.Г. Острые лейкозы/Л.Г. Ковалева.- М.: Медицина, 1990.- 272с.

22. Козлов, В.К. Иммунотерапия рекомбинантными цитокинами в лечении онкологических больных/В.К. Козлов, О.Е. Молчанов, Г.М. Жаринов//Успехи клинической иммунологии и аллергологии.- М.: Региональное отделение РАЕН, 2002.- С.263-279.

23. Крючкова, И.В. Характеристика иммунных нарушений при развитии инфекционных осложнений у больных гемобластозами на программной полихимиотерапии: Автореф. дис. ... к.м.н./И.В. Крючкова.- Новоси-

бирск, 2000.- 16с.

24.Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых как нерешенная проблема/В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Исаев и др.//Тер. архив.- 2001.- №7.- С.6-15.

25.Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей согласно ALL-BFM-90m протокола в Российской Федерации и Республике Беларусь/Н.В. Мякова, О.В. Алейникова, Р. Хартманн и др.//Вопр. онкол.- 2002.- Т.48, №3.- С. 347-351.

26.Липосомальный даунорубин и интерферон-альфа в комбинации с ретиноевой кислотой – новый режим лечения острого промиелоцитарного лейкоза/В.Г. Савченко, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Исаев и др.//Тер арх.- 2002.- Т.74, №7.- С.11-18.

27.Максимова, Н.В.Изменения в зрительном органе у детей острым лимфобластным лейкозом в ремиссии/Н.В. Максимова, О.Г. Желудкова, И.Д. Бородина//Вестн. офтал.- 2005.- Т.121, №3.- С.33-34.

28.Менделеева, Л.П. Аллогенная трансплантация костного мозга при острых лейкозах и хроническом миелоидном лейкозе/Л.П. Менделеева//Тер. арх.- 2003.-Т.75, №7.- С.89-94.

29.Митюшкина, Т.А. Основные принципы диагностики и лечения инфекций центральной нервной системы у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями/Т.А. Митюшкина//Вопр. онкол.- 2002.- Т.48, №3.- С. 274-282.

30.Моисеев, С.И. Возможности химиотерапии острых лимфобластных лейкозов у взрослых/С.И. Моисеев, К.М. Абдулкадыров, И.С. Мартынкевич//Гематол. и трансфузиол.- 2001.- №2.- С.9-14.

31.Определение минимальной резидуальной болезни у больных острым миелоидным лейкозом/И.В. Гальцева, В.Г. Савченко, С.М. Куликов и др.//Тер. арх.- 2003.- Т.75, №7.- С.8-14.

32.Острые лимфобластные лейкозы с абберациями BCR-ABL генов/Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко, М.А. Верниук и др.//Тер. арх.- 2005.- Т.77, №7.- С.11-16.

33.Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов/М.И. Лосева, Т.И. Поспелова, Г.С. Солдатов и др.- Новосибирск: Арт-Авеню, 2005.- 364с.

34.Первичные результаты мультицентрового рандомизированного исследования лечения острых промиелоцитарных лейкозов/Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко, И.А. Демидова и др.//Тер. арх.- 2004.- Т.76, №7.- С.11-18.

35.Петухов, В.И. Острый лейкоз: какой из двух типов клеточной смерти (некроз или апоптоз) может быть ответственен за гибель пациентов во время интенсивной терапии?/В.И. Петухов, Б.Н. Павлов//Тер. арх.- 2002.- Т.74, №12.- С.100-104.

36.Погорелов, В.М. Введение в аналитическую цитохимию острого

- лейкоза (лекция)/В.М. Погорелов, О.А. Дягилева, Г.И. Козинетс//Клин. лаб. диагн.- 2005.- №8.- С.25-32.
- 37.Поспелова, Т.И. Типы метаболизма при гемобластозах/Т.И. Поспелова, И.Н. Нечунаева.- Новосибирск, 2004.- 232с.
- 38.Потапова, Г.И. Роль аденозиндезаминазы и метаболизма пуринов и пиримидинов в нарушении функции иммунных клеток при злокачественном росте/Г.И. Потапова, С.Н. Храмцова//Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер.Онкология.- 1993.- Т.23.- С.85-168.
- 39.Почечное повреждение при гемобластозах/Е.Г. Ворожейкина, В.Г. Савченко, В.А. Варшавский и др.//Тер. арх.- 2005.- Т.77, №7.- С. 16-22.
- 40.Пролесковская, И.В. Иммунологические подтипы детского Т - клеточного острого лимфобластного лейкоза и их прогностическое значение/И.В. Пролесковская, С.Е. буглова, О.В. Алейникова//Вопр. онкол.- 2002.- Т.48, №3.- С. 322-326.
- 41.Ретроспективный анализ морфологических, цитохимических, цитогенетических, электронно-микроскопических и биохимических особенностей бластных клеток при остром промиелоцитарном лейкозе/К.М. Абдулкадыров, В.В. Куралева, Т.И. Попова и др.//Клин. мед.- 2004.- Т.82, №8.- С.51-56.
- 42.Робинсон, М.В. Морфология и метаболизм лимфоцитов/М.В. Робинсон, Л.Б. Топоркова, В.А. Труфакин.- Новосибирск: Наука, 1986.- 127с.
- 43.Савченко, А.А. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биоломинесцентным методом/А.А. Савченко, Л.Н. Сунцова//Лаб.дело.- 1989.- №11.- С.23-25.
- 44.Хайтов Р.М. Иммунология/Р.М. Хайтов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович.- М.: Медицина, 2000.- 432с.
- 45.Andrey, J. Therapeutic advances in the treatment of hairy cell leukemia/J. Andrey, A. Saven//Leuk. Res.- 2001.- N25.- P.361-368.
- 46.Characterization of the gammadelta T cell response to acute leukemia/P.F. Meeh, M. King, R.L. O'Brien et al.//Cancer Immunol Immunother.- 2006.- V.55, N9.- P. 1072-1080.
- 47.Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies/S.H. Chiou, B.C. Sheu, W.C. Chang et al.//J. Reprod. Immunol.- 2005.- Vol.67, №1-2.- P. 35-50.
- 48.Detection of immune-complexed 9-O-acetylated sialoglycoconjugates in the sera of patients with pediatric acute lymphoblastic leukemia/S. Bandyopadhyay, K. Mukherjee, M. Chatterjee et al.//J. Immunol. Methods.- 2005.- Vol.297, N1-2.- P.13-26.
49. Dynlacht, B.D. E2F and p53 make a nice couple: converging pathways in apoptosis/B.D. Dynlacht//Cell Death Differ.- 2005.- Vol.12, №4.- P.313-314.
- 50.Emergence of antitumor cytolytic T cells is associated with maintenance of hematologic remission in children with acute myeloid leukemia/D. Montagna, R. Maccario, F. Locatelli et al.//Blood.- 2006.-V.1, N108(12).- P.

3843-3850.

51.Hematologic and molecular spontaneous remission following sepsis in acute monoblastic leukemia with translocation (9;11): a case report and review of the literature/C.I. Muller, M. Trepel, R. KunzmannA. et al.//Eur. J. Haematol.- 2004.- Vol.73, N1.- P.62-66.

52.Hypermethylation of the human calcitonin gene as a molecular marker in acute lymphoid leukemia/D.V. Marinich, A.L. Uss, L.A. Smirnova et al.//Vopr. Med. Khim.- 2001.- Vol.47, N5.- P.537-546.

53.Increased population of CD4(+)CD25(high), regulatory T cells with their higher apoptotic and proliferating status in peripheral blood of acute myeloid leukemia patients/X. Wang, J. Zheng, J. Liu et al.//Eur. J. Haematol.- 2005.- Vol.75, N6.- P.468-476.

54.Michallet, M. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for hematological malignancies/M. Michallet, N. Dhedin, A.S. Michallet//Bull. Cancer.- 2001.- Vol.88, N9.- P.908-926.

55.Ottmann, O.G. Imatinib in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: current status and evolving concepts/O.G. Ottmann, B. Wassmann//Best Pract. Res. Clin. Haematol.- 2002.- Vol.15, N4.- P.757-769.

56.Peshikova, M.V. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-B-cell non-Hodgkin lymphomas/M.V. Peshikova, I.I. Dolgushin, N.N. Rusanova//Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.- 2002.-N1.- P.70-71.

57.Salih, H.R. Alterations in Fas (CD 95/Apo-1) and Fas ligand (CD178) expression in acute promyelocytic leukemia during treatment with ATRA/H.R. Salih, P.A. Kiener//Leuk. Lymphoma.- 2004.- Vol.45, N1.- P.55-59.

58.Verheyden, S.. Identification of natural killer cell receptor phenotypes associated with leukemia/S. Verheyden, M. Bernier, C. Demanet//Leukemia.- 2004.-V.18, N12.- P. 2002-2007.

59.Winterbourn, C.C. Myeloperoxidase/C.C. Winterbourn, M.C. Vissers, A.J. Kettle//Curr. Opin. Hematol.- 2000.- Vol.7, N1.- P.53-58.

60.Wodnar-Filipowicz, A. Function of natural killer cells in immune defence against human leukaemia/A. Wodnar-Filipowicz, C.P. Kalberer//Swiss Med Wkly.- 2006.- V.136, N23-24.- P. 359-364.