

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.155.392+612.017:616.097

Гордиенко Ан.И.¹, Кубышкин А.В.¹, Гордиенко Ал.И.², Кубышкин В.А.¹

Нарушения антиэндотоксиновой защиты у больных лейкозией и миелодиспластическим синдромом

¹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», 295006, г. Симферополь, Россия, бульвар Ленина, д. 5/7

² Институт гематологии и трансфузиологии НАН Украины, 04060, г. Киев, Украина, ул. М. Берлинского, д. 12

Цель исследования — оценка состояния антиэндотоксинового иммунитета у больных лейкозией и миелодиспластическим синдромом. **Методика.** Проведено лабораторное обследование 275 больных, страдающих острой миелоидной лейкозией (ОМЛ, n = 70), хронической миелоидной лейкозией (ХМЛ, n = 75), миелодиспластическим синдромом (хроническая миеломоноцитарная лейкозия — ХММЛ, n = 23; рефрактерная анемия с избытком бластов — РАИБ, n = 18) и В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкозией (В-ХЛЛ, n = 71). В контрольную группу вошло 37 здоровых людей, у которых в анамнезе не было каких-либо хронических заболеваний, а на момент обследования отсутствовали клинические проявления острой инфекционной патологии. По полу и возрасту контрольная группа здоровых людей соответствовала указанным выше группам больных. У всех обследованных лиц методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG). Концентрацию общих иммуноглобулинов классов А, М и G в крови определяли иммунотурбидиметрическим методом. **Результаты.** Установлено, что до начала лечения у больных ХМЛ, ХММЛ, РАИБ и В-ХЛЛ уровни сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM были статистически значимо снижены. Исключение составляли лишь данные больных ОМЛ, у которых в первом остром периоде заболевания уровни анти-ЭТ-IgA значимо не отличались от нормальных значений. Вместе с тем уровни сывороточных анти-ЭТ-IgG у больных из указанных групп были либо повышенными (больные ОМЛ в первом остром периоде заболевания, ХМЛ в фазе акселерации и ХММЛ), либо не отличались от нормы (РАИБ и В-ХЛЛ). В стадии клинко-гематологической ремиссии у больных ОМЛ и В-ХЛЛ выявлено статистически значимое возрастание уровней сывороточных анти-ЭТ-антител всех трех классов, тогда как у больных ХМЛ в хронической фазе значимо повышаются только уровни анти-ЭТ-IgM, а содержание анти-ЭТ-антител других классов существенно не меняется. При этом направленность изменений уровней анти-ЭТ-антител чаще всего не совпадает с тенденцией изменений концентрации в крови общих иммуноглобулинов этих же классов, а какие-либо значимые корреляции между этими показателями не обнаружены. **Заключение.** Нарушения гуморального антиэндотоксинового иммунитета следует учитывать при персонализированном подходе к комплексному лечению и иммунореабилитации больных, страдающих лейкозией и миелодиспластическим синдромом.

Ключевые слова: лейкозия; миелодиспластический синдром; эндотоксин; иммунный ответ; антитела.

Для цитирования: Гордиенко Ан.И., Кубышкин А.В., Гордиенко Ал.И., Кубышкин В.А. Нарушения антиэндотоксиновой защиты у больных лейкозией и миелодиспластическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(3): 83–90. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.83-90

Для корреспонденции: Гордиенко Андрей Иванович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., e-mail: uu4jeu@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.10.2016

Gordienko An.I.¹, Kubyshkin V.A.¹, Gordienko Al.I.², Kubyshkin V.A.¹

The humoral immune response to endotoxin in patients with leukemia and myelodysplastic syndrome

¹ «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russian Federation

² Institute of Hematology and Blood Transfusion NAS of Ukraine, 04060, Kyiv, str. M. Berlin, 12, Ukraine

The purpose. Investigate the antiendotoxin immunity in patients with leukemia and myelodysplastic syndrome. **Methods.** We examined 275 patients with acute myeloid leukemia (AML, n = 70), chronic myelogenous leukemia (CML, n = 75), myelodysplastic syndrome (chronic myelomonocytic leukemia — CMML, n = 23; refractory anemia with excess blasts — RAEB, n = 18) and B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL, n = 71). The control group included 37 healthy people

who have not a history of any chronic disease, and the clinical manifestations of acute diseases were absent at the time of the survey. By sex and age, the control group of healthy people matched to a groups of patients with leukemia and myelodysplastic syndrome. Levels of serum antibody classes A, M and G to endotoxin (anti-ET-IgA, anti-ET-IgM and anti-ET-IgG) were determined by ELISA. The concentration of total immunoglobulin classes A, M and G in the blood was determined by immuno turbidimetry. **Results.** It was found that before treatment in patients with CML, CMML, RAEB and B-CLL levels of serum anti-ET-IgA and anti-ET-IgM were significantly reduced. The only exceptions were patients with AML in the first acute stage of the disease (AML-AS) levels of anti-ET-IgA were not significantly different from the normal values. However, the levels of serum anti-ET-IgG in patients of these groups were either significantly higher (patients with AML-AS, CML in accelerated phase and CMML), or not different from the normal values (patients with RAEB and B-CLL). Under clinical remission in patients with AML and CLL showed a significant increase in the levels of serum anti-ET antibodies of all classes, while in patients with CML in chronic phase alone significantly increased levels of anti-ET-IgM, and the content of the anti-ET antibodies other classes were not significantly changed. The direction of changes in the levels of anti-LPS antibodies often do not coincide with the trend of changes in the concentration of immunoglobulins in the blood of the same classes. Any significant correlations between these parameters are not found. **Conclusion.** The results should be considered in a personalized approach to treatment and immunorehabilitation patients with these diseases.

Keywords: leukemia; myelodysplastic syndrome; endotoxin; immune response; antibodies.

For citation: Gordienko An.I., Kubyshkin V.A., Gordienko Al.I., Kubyshkin V.A. The humoral immune response to endotoxin in patients with leukemia and myelodysplastic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(3): 83–90. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.83-90

For correspondence: Andrey I. Gordienko, Ph.D (Biological Sciences), Senior Researcher; «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», «Medical Academy named after S.I. Georgievsky», 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russian Federation, e-mail: uu4jey@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Gordienko An.I., <http://orcid.org/0000-0002-1475-6138>

Kubyshkin A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Gordienko Al.I., orcid.org/0000-0002-6044-117X

Kubyshkin V.A., orcid.org/0000-0002-9400-1826

Received 04.10.2016

Введение

Одной из важных особенностей гемобластозов является формирование у пациентов тяжелого иммунодефицитного состояния, которое развивается в результате угнетения нормальных ростков кроветворения и проявляется глубокими нарушениями как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Полихимиотерапия с применением цитостатических препаратов, оставаясь главным методом лечения гемобластозов, дополнительно негативно влияет на иммунную систему больных [1, 2]. Кроме того, полихимиотерапия часто сопровождается развитием гастроэнтерологических расстройств [3 — 5]. Обусловленное этим нарушение структурно-функциональной целостности кишечного барьера ведет к усилению транслокации различных бактериальных продуктов, включая эндотоксин, из дистальных отделов желудочно-кишечного тракта в порталный и системный кровотоки [6, 7]. Если концентрация кишечного эндотоксина в крови превысит физиологически допустимые значения, возможна инициация эндотоксиновой агрессии. В настоящее время эндотоксиновая агрессия рассматривается в качестве облигатного универсального

фактора, патогенетическая роль которого верифицирована для широкого круга заболеваний и синдромов [8].

В нейтрализации биологической активности и клиренсе эндотоксина, попадающего во внутреннюю среду организма, значительное место принадлежит иммунным механизмам, реализуемым при участии специфических антител [9—11]. В связи с этим нарушения адаптивного иммунного ответа на эндотоксин энтеробактерий у больных гемобластозами могут стать причиной эндотоксиновой агрессии, клиническая манифестация которой ухудшает прогноз заболевания и снижает качество жизни пациентов [8, 12].

Цель работы — сравнительная характеристика гуморального иммунного ответа на эндотоксин энтеробактерий у больных, страдающих острой миелоидной лейкемией, хронической миелоидной лейкемией, миелодиспластическим синдромом (хроническая миеломоноцитарная лейкемия и рефрактерная анемия с избытком бластов) и В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемией.

Методика

В обследуемую группу были включены 44 больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) в фазе акселерации до начала лечения (25 мужчин и 19 женщин, средний возраст $47,1 \pm 2,2$ года); больные миелодиспластическим синдромом до начала лечения — 23 пациента с хронической миеломоноцитарной лейкемией (ХММЛ, 10 мужчин и 13 женщин, средний возраст $58,6 \pm 2,5$ года); 18 пациентов с рефрактерной анемией с избытком бластов (РАИБ, 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст $59,0 \pm 2,6$ года); 41 больной В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкемией (В-ХЛЛ) до начала лечения (23 мужчины и 18 женщин, средний возраст $52,7 \pm 1,9$ года); 49 больных острой миелоидной лейкемией (ОМЛ) в первом остром периоде до начала лечения (27 мужчин и 22 женщины, средний возраст $56,3 \pm 2,5$ года).

В эту же группу включен 21 больной с острой миелоидной лейкемией (ОМЛ), в стадии клинко-гематологической ремиссии (11 мужчин и 10 женщин, средний возраст $55,2 \pm 2,2$ года) после полихимиотерапии по схеме «7+3» (цитарабин 100 мг/м^2 в сут. 1—7-й день внутривенно, дважды в сутки в виде 1-часовой инфузии; или дважды в сутки через 12 ч подкожно; доксорубин в 1—3-и сут. в виде внутривенных 30-минутных инфузий; 1—2 курса до достижения ремиссии); 31 больной ХМЛ в хронической фазе (17 мужчин и 14 женщин, средний возраст $45,7 \pm 2,6$ года) после химиотерапии гидроксимочевой (гидроксимочевина на протяжении 2—4 нед. перорально $30—50 \text{ мг/кг}$ массы тела под контролем количества лейкоцитов в крови); 30 больных В-ХЛЛ, находящиеся в ремиссии (18 мужчин и 12 женщин, средний возраст $53,4 \pm 1,8$ года) после полихимиотерапии по схеме FC (флюдарабин 25 мг/м^2 и циклофосфан 300 мг/м^2 внутривенно в течение 3 сут., курсы проводились каждые 4 нед., количество курсов от 2 до 6).

Все больные находились на стационарном лечении в гематологическом отделении заболеваний системы крови № 1 ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» (г. Киев). Верификация диагноза проводилась согласно критериям FАВ (French-American-British) на основании результатов клинических, морфологических и иммуноцитологических исследований. Контрольную группу составили 37 условно здоровых людей, которые по полу и возрасту соответствовали указанным группам больных (19 мужчин и 18 женщин, средний возраст $54,8 \pm 1,9$ года). Материалом для исследований служила сыворотка венозной крови, которую получали общепринятым способом и хранили при -25°C . Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (соответственно анти-ЭТ-IgA, ан-

ти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа [13]. В качестве антигена использовали липополисахарид *Escherichia coli* K30, который был получен из бактериальной биомассы методом водно-фенольного экстрагирования [14]. Концентрацию общих иммуноглобулинов классов А, М и G в крови определяли микротурбидиметрическим методом [15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Статистическую значимость различий между одноименными показателями в независимых выборках (указанные выше группы больных и контрольная группа) оценивали с помощью непараметрического U-критерия Mann—Whitney. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу взаимосвязей между изучаемыми параметрами, использовали коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1 и 2. Установлено, что у больных ОМЛ в первом остром периоде заболевания до начала лечения на фоне практически нормального содержания сывороточных анти-ЭТ-IgA уровни анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG в крови были в 1,68 раза ниже и в 1,76 раза выше, чем у здоровых людей соответственно. В то же время у больных ОМЛ в периоде клинко-гематологической ремиссии (ОМЛ-ПР) уровни анти-ЭТ-IgA в среднем статистически значимо не отличались от нормального значения этого показателя, тогда как содержание анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG повышалось в среднем на 39,5 и 71,9% соответственно, в результате чего уровень анти-ЭТ-IgM в среднем уже существенно не отличался от значений этого показателя у здоровых людей, а уровень анти-ЭТ-IgG даже превышал нормальные значения в среднем в 3,03 раза.

Концентрация общих IgA, IgM и IgG в крови больных ОМЛ в первом остром периоде заболевания была статистически значимо выше в среднем на 17,9; 35,7 и 18,7% соответственно по сравнению с концентрацией этих иммуноглобулинов в крови здоровых людей. У больных ОМЛ-ПР отмечено значимое снижение концентрации общих IgA, IgM и IgG в крови по сравнению с острым периодом заболевания в среднем соответственно на 19,8; 30,2 и 18,0%, в результате чего указанные показатели у этих больных статистически значимо не отличались от своих нормальных значений.

Таблица 1

Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител разных классов у больных лейкоемией и миелодиспластическим синдромом (M ± m)

Группа	Антиэндотоксиновые антитела разных классов, усл. ед.		
	IgA	IgM	IgG
ОМЛ, первый острый период, n = 49	0,373 ± 0,032 p>0,05 p1<0,05	0,205 ± 0,024 p<0,05 p1<0,05	0,482 ± 0,033 p<0,01 p1<0,01
ОМЛ-ПР, n = 21	0,463 ± 0,026 p<0,01	0,286 ± 0,042 p>0,05	0,829 ± 0,073 p<0,001
ХМЛ-ФА, n = 44	0,269 ± 0,023 p<0,05 p1>0,05	0,145 ± 0,021 p<0,001 p1<0,01	0,442 ± 0,020 p<0,01 p1>0,05
ХМЛ-ХФ, n = 31	0,301 ± 0,029 p>0,05	0,221 ± 0,035 p<0,01	0,484 ± 0,027 p<0,01
ХММЛ, n = 23	0,195 ± 0,024 p<0,01	0,097 ± 0,018 p<0,001	0,502 ± 0,039 p<0,01
РАИБ, n = 18	0,109 ± 0,017 p<0,001	0,171 ± 0,030 p<0,01	0,320 ± 0,024 p>0,05
В-ХЛЛ, n = 41	0,114 ± 0,015 p<0,001 p1<0,01	0,093 ± 0,010 p<0,001 p1<0,01	0,343 ± 0,031 p>0,05 p1<0,01
В-ХЛЛ-Р, n = 30	0,242 ± 0,026 p<0,05	0,207 ± 0,015 p<0,01	0,680 ± 0,042 p<0,01
Здоровые люди, n = 37	0,371 ± 0,042	0,345 ± 0,035	0,274 ± 0,017

Примечание. Здесь и в табл. 2 статистическая значимость различий обозначена следующим образом:
 p — по сравнению с контрольной группой здоровых людей,
 p1 — по сравнению с одноименной группой больных в периоде ремиссии или хронической фазе.

Таблица 2

Концентрация общих иммуноглобулинов разных классов в крови больных лейкоемией и миелодиспластическим синдромом (M ± m)

Группа	Общие иммуноглобулины, г/л		
	IgA	IgM	IgG
ОМЛ, первый острый период, n = 49	2,63 ± 0,12 p<0,01 p1<0,01	2,32 ± 0,15 p<0,01 p1<0,01	12,49 ± 0,34 p<0,01 p1<0,01
ОМЛ-ПР, n = 21	2,11 ± 0,07 p>0,05	1,62 ± 0,21 p>0,05	10,24 ± 0,20 p>0,05
ХМЛ-ФА, n = 44	2,03 ± 0,14 p>0,05 p1>0,05	2,45 ± 0,12 p<0,01 p1<0,01	9,90 ± 0,07 p<0,05 p1<0,05
ХМЛ-ХФ, n = 31	1,82 ± 0,13 p<0,05	1,40 ± 0,07 p<0,05	10,36 ± 0,24 p>0,05
ХММЛ, n = 23	3,43 ± 0,23 p<0,001	2,57 ± 0,18 p<0,001	13,27 ± 0,29 p<0,001
РАИБ, n = 18	2,45 ± 0,12 p<0,05	2,13 ± 0,11 p<0,01	10,66 ± 0,35 p>0,05
В-ХЛЛ, n = 41	1,44 ± 0,11 p<0,01 p1<0,01	1,23 ± 0,09 p<0,05 p1<0,05	9,51 ± 0,25 p<0,05 p1<0,01
В-ХЛЛ-Р, n = 30	2,17 ± 0,09 p>0,05	1,52 ± 0,04 p<0,05	10,32 ± 0,22 p>0,05
Здоровые люди, n = 37	2,23 ± 0,06	1,71 ± 0,05	10,52 ± 0,23

У больных ХМЛ в фазе акселерации до начала лечения (ХМЛ-ФА) уровни анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM были в среднем соответственно в 1,38 и в 2,38 раза ниже, чем у здоровых людей, тогда как уровни анти-ЭТ-IgG были в среднем в 1,61 раза выше нормальных значений. У больных ХМЛ в хронической фазе (ХМЛ-ХФ) по сравнению с больными ХМЛ-ФА прослеживается тенденция к повышению уровней анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG, а также зарегистрировано статистически значимое увеличение уровней анти-ЭТ-IgM (в среднем на 52,4%). Однако значимых различий между содержанием в крови анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgG у больных ХМЛ-ХФ и больных ХМЛ-ФА не обнаружено. В то же время по сравнению со здоровыми людьми у больных ХМЛ-ХФ уровни сывороточных анти-ЭТ-IgM продолжали оставаться сниженными в среднем в 1,56 раза, а уровни анти-ЭТ-IgG — повышенными в среднем в 1,77 раза, тогда как уровни анти-ЭТ-IgA в среднем статистически значимо не отличались от нормальных значений для этого показателя.

Концентрация общего IgA в крови больных ХМЛ-ФА находилась в пределах диапазона нормальных значений. У этих же больных концентрация общего IgG была хотя и незначительно (в среднем на 5,9%), но статистически значимо снижена по сравнению с здоровыми, в то время как концентрация общего IgM — повышена в среднем на 43,3%. По сравнению с больными ХМЛ-ФА у больных ХМЛ-ХФ отмечено статистически значимое увеличение концентрации общего IgG в крови (в среднем на 4,7%), что свидетельствовало о нормализации данного показателя, а также отмечено статистически значимое снижение концентрации общих IgM и IgA (в среднем соответственно на 10,3 и 42,9%). В итоге содержание общих IgM и IgA в крови больных ХМЛ-ХФ стало в среднем соответственно на 18,4 и 18,1% ниже, чем у здоровых людей.

Группу больных миелодиспластическим синдромом составили пациенты, страдающие ХММЛ и РАИБ. Установлено, что у больных ХММЛ уровни сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM были в среднем соответственно в 1,90 и в 3,56 раза ниже, чем у здоровых людей, тогда как уровни анти-ЭТ-IgG были в среднем в 1,83 раза выше своего нормального значения. У больных РАИБ также отмечено статистически значимое снижение уровней сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM (эти показатели были в среднем соответственно в 3,40 и в 2,02 раза ниже, чем у здоровых людей), в то время как среднее содержание анти-ЭТ-IgG находилось в пределах диапазона нормальных значений для этого показателя.

Что касается состояния В-клеточного звена иммунитета у пациентов с миелодиспластическим синдромом в целом, то следует отметить, что у больных ХММЛ концентрация общих IgA, IgM и IgG была статистически значимо выше (в среднем соответственно на 53,4; 50,3 и 26,1%), чем у здоровых людей. У больных РАИБ содержание общего IgG в крови значимо не отличалось от нормального значения для этого показателя, тогда как концентрация общих IgA и IgM была в среднем на 9,9 и 24,6% выше, чем у здоровых людей.

Больные с В-ХЛЛ также были разделены на 2 клинические группы: пациенты с впервые поставленным диагнозом до лечения (В-ХЛЛ) и пациенты после полихимиотерапии в стадии клинико-гематологической ремиссии (В-ХЛЛ-Р). У больных В-ХЛЛ на фоне практически нормального содержания анти-ЭТ-IgG в крови уровни сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM были в среднем соответственно в 3,25 и в 3,71 раза ниже, чем у здоровых людей. По сравнению с больными В-ХЛЛ у больных В-ХЛЛ-Р зарегистрировано почти двукратное статистически значимое возрастание уровней антиэндотоксиновых антител всех 3 классов: уровни анти-ЭТ-IgA увеличились в 2,12 раза, анти-ЭТ-IgM — в 2,23 раза и анти-ЭТ-IgG — в 1,98 раз. Это привело к некоторому нивелированию отрицательного дисбаланса уровней анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM, которые у больных В-ХЛЛ-Р, тем не менее, оставались ниже нормальных значений для этих показателей в 1,53 и в 1,67 раза соответственно. В то же время уровни анти-ЭТ-IgG у больных В-ХЛЛ-Р стали в среднем в 2,48 раза выше, чем у здоровых людей.

У больных В-ХЛЛ концентрация общих IgA, IgM и IgG в крови была статистически значимо ниже, чем у здоровых людей (в среднем соответственно на 35,4; 28,1 и 9,6%). По сравнению с больными В-ХЛЛ у больных В-ХЛЛ-Р зарегистрировано статистически значимое увеличение содержания IgA, IgM и IgG в крови (в среднем соответственно на 50,7; 23,6 и 8,5%). Вследствие этого концентрация общих IgA и IgG в крови этих больных значимо не отличалась от нормальных значений для этих показателей, тогда как концентрация общего IgM оставалась существенно более низкой (в среднем на 11,1%), чем у здоровых людей.

Корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции К. Спирмена показал, что статистически значимые взаимосвязи между уровнями сывороточных антиэндотоксиновых антител разных классов и концентрацией в крови общих иммуноглобулинов этих же классов у больных всех обследованных групп отсутствуют.

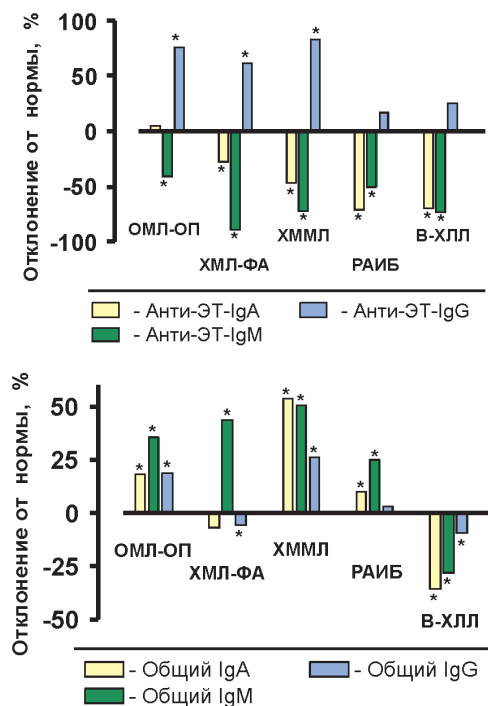


Рис. 1. Дисбаланс уровней сывороточных антиэндотоксиновых антител разных классов и концентрации общих IgA, IgM и IgG в крови у больных лейкемией и миелодиспластическим синдромом до начала лечения. * — отклонения от нормы статистически значимы.

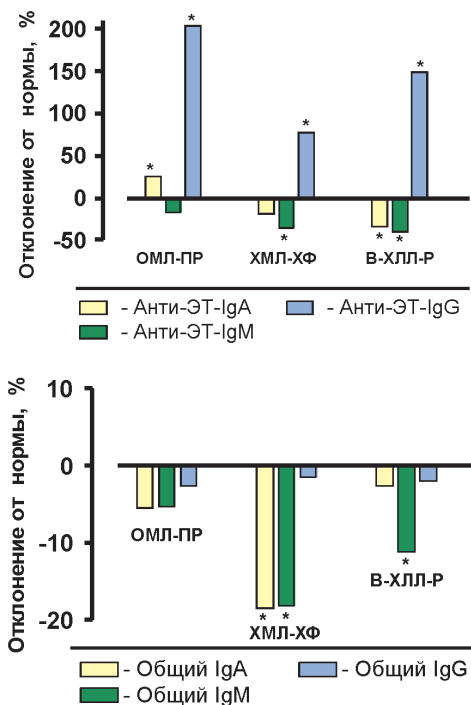


Рис. 2. Дисбаланс уровней сывороточных антиэндотоксиновых антител разных классов и концентрации общих IgA, IgM и IgG в крови у больных ОМЛ и В-ХЛЛ в периоде ремиссии (ОМЛ-ПР и В-ХЛЛ-Р) и у больных ХМЛ в хронической фазе (ХМЛ-ХФ). * — отклонения от нормы статистически значимы.

Итак, в результате проведенных исследований установлено, что у больных с гемобластозами миелоидного (ОМЛ, ХМЛ, ХММЛ и РАИБ) и лимфоидного (В-ХЛЛ) происхождения наблюдается выраженный дисбаланс показателей, характеризующих гуморальный ответ на эндотоксин энтеробактерий. До начала лечения (рис. 1) это проявляется в виде статистически значимого снижения уровней сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM. Исключение составляли лишь больные ОМЛ в первом остром периоде заболевания, у которых уровни анти-ЭТ-IgA значительно не отличались от нормальных значений. Вместе с тем, уровни сывороточных анти-ЭТ-IgG у больных указанных групп были либо статистически значимо выше (больные ОМЛ в первом остром периоде заболевания, ХМЛ-ФА и ХММЛ), либо не отличались от нормальных величин этого показателя (больные РАИБ и В-ХЛЛ).

В стадии клинко-гематологической ремиссии у больных ОМЛ и В-ХЛЛ выявлено статистически значимое возрастание уровней сывороточных антиэндотоксиновых антител всех 3 классов, тогда как у больных ХМЛ в хронической фазе статистически значимо повышаются только уровни анти-ЭТ-IgM, а содержание антиэндотоксиновых антител классов А и G существенно не меняется (рис. 2). Вследствие этого дисбаланс по уровням сывороточных анти-ЭТ-IgA и анти-ЭТ-IgM несколько выравнивается, тогда как уровень анти-ЭТ-IgG, напротив, еще более усугубляется. По-видимому, наблюдаемая динамика показателей является прямым следствием проведенной полихимиотерапии. С одной стороны, высокодозовая полихимиотерапия из-за побочного негативного воздействия на желудочно-кишечный тракт [14] может способствовать нарушению целостности кишечного барьера, усилению транслокации и попаданию в кровотоки избыточного количества эндотоксина, что повышает уровень антигенной нагрузки организма. С другой стороны, обусловленная полихимиотерапией эрадикация опухолевых клеток оказывает, по-видимому, позитивный эффект на иммунореактивность организма в целом, о чем свидетельствует увеличение продукции антиэндотоксиновых антител разных классов, и в первую очередь, анти-ЭТ-IgG.

Развитие иммунной недостаточности при гемобластозах может сопровождаться снижением концентрации в крови общих иммуноглобулинов разных классов, и в случае параллельного падения уровней антител к облигатным антигенам условно-патогенной микрофлоры считается неблагоприятным фактором. В частности, у таких больных существенно возрастает риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, которые относятся к одной из ведущих причин летального исхода при гемобластозах [2, 16—18]. По

данным литературы, после проведения полихимиотерапии у больных гемобластозами наблюдается существенное угнетение всех звеньев иммунного ответа, обеспечивающего противогрибковую резистентность [19], а примерно у 10% пациентов развивается септический шок [1]. С учетом этого можно полагать, что дефицит сывороточных анти-ЭТ-IgM у больных указанных выше групп создает предпосылки не только для инфекционных осложнений, этиологическим фактором которых являются условно-патогенные энтеробактерии, но и для эндотоксиновой агрессии, обусловленной транслокацией эндотоксина из дистальных отделов желудочно-кишечного тракта. При этом крайним и наиболее неблагоприятным проявлением эндотоксиновой агрессии может быть эндотоксиновый шок [8]. Особенно неблагоприятная ситуация в этом отношении складывается у больных В-ХЛЛ, у которых дефицит анти-ЭТ-IgM сочетается с одновременным падением концентрации в крови общих IgM, причем это наблюдается как до начала лечения, так и после полихимиотерапии. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что у обследованных больных направленность изменений показателей, характеризующих гуморальный иммунный ответ на эндотоксин энтеробактерий, чаще всего не совпадает с трендом изменений концентрации в крови общих иммуноглобулинов этих же классов, а какие-либо значимые корреляции между этими показателями не обнаружены. По-видимому, при указанных видах патологии дисбаланс изучаемых показателей антиэндотоксинового иммунитета не имеет непосредственной связи с интегральными нарушениями В-клеточного звена иммунитета.

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость дальнейшей разработки подходов к персонализированному лечению и реабилитации больных гемобластозами. Помимо изучения активности гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета, лабораторное обследование таких пациентов должно включать оценку системной эндотоксинемии (СЭЕ), что предполагает определение концентрации кишечного эндотоксина в общей гемоциркуляции [20]. При выявлении у пациентов устойчивых нарушений антиэндотоксинового иммунитета на фоне превышения показателями СЭЕ верхней границы нормы целесообразно применение лечебных процедур и лекарственных препаратов, способствующих снижению концентрации эндотоксина в крови. Отечественными учеными уже начат поиск эффективных способов нормализации уровня эндотоксина в общей гемоциркуляции, которые войдут в «антиантиэндотоксиновую составляющую» лечения и профилактики заболеваний. Проведенные ими исследования показали, что включение компонентов «антиантиэндотоксиновой составляющей» лечения в применяемую схему лечеб-

но-профилактических мероприятий позволяет существенно поднять результативность лечения целого ряда заболеваний, патогенез которых ассоциирован с эндотоксиновой агрессией [20—22]. Есть все основания полагать, что обоснование показаний к применению «антиантиэндотоксиновой составляющей» лечения в комплексной схеме терапии больных гемобластомами может стать важным шагом на пути к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни таких пациентов.

References

1. Vorob'ev A.I., Vorob'ev I.A., Kravchenko S.K., Kremenetskaya A.M., Krivolapov Yu.A., Frank G.A. Hematological malignancies — a special area of the blood system pathology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 7: 5-10. (in Russian)
2. O'Brien S.N., Blijlevens N.M., Mahfouz T.H., Anaisie E.J. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2003: 438-72.
3. Touchefeu Y., Montassier E., Nieman K., Gastinne T., Potel G., Bruley des Varannes S. et al. The role of the gut microbiota in chemotherapy — or radiation-induced gastrointestinal mucositis — current evidence and potential clinical applications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40(5): 409-21.
4. Sivak L.A., Maidanovich N.N., Lyalkin S.A., Aleksik E.M., Askolskiy A.V., Klimanov M.Y. et al. The toxic effects of chemotherapy on the gastrointestinal tract. *Lik. Sprava*. 2012; (3-4): 25-30.
5. Hunter T.B., Bjelland J.C. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 142(3): 513-8.
6. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleve R., Zilberstein B., Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22(4): 464-71.
7. Permyakov N.K., Yakovlev M.Yu. Pathology of the digestive organs and systemic endotoxemia. *Arkhiv patologii*. 2003; 12: 74-9. (in Russian)
8. Yakovlev M.Yu. Endotoxin Aggression as a Premorbid State or Universal Pathogenesis Factor of Human and Animal Diseases. *Uspekhi sovr. biol.* 2003; 123(1): 31-40 (in Russian)
9. Rietschel E.T., Brade H., Holst O., Brade L., Muller-Loennies S., Mamat U. et al. Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1996; 216: 39-81.
10. Muller-Loennies S., Brade L., Brade H. Neutralizing and cross-reactive antibodies against enterobacterial lipopolysaccharide. *Int. J. of Med. Microbiol.* 2007; 297: 321-40.
11. Likhoded V.G., Yakovlev M.Yu., Mosezhnyy A.E., Kochurko L.I. Endotoxin immunity in human physiology and pathology. *Meditisina ekstremal'nykh situatsiy*. 1999; 1: 22-6. (in Russian)
12. Anikhovskaya I.A., Menyashaeva E.M., Chizhikov N.V., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression in the pathogenesis of the endotoxemia in patients with various cancers. *Volgogradskiy nauchno-meditisinskiy zhurnal*. 2005; 1: 19-23. (in Russian)

13. Gordienko A.I. New approach to an increase of specificity in determination of antibodies to lipopolysaccharides of Gram-negative bacteria by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. *Ukr. biokhim. zhurn.* 2004; 76(6): 130-5. (in Russian)
14. Gordienko A.I. Optimization of separation and purification of enterobacterial lipopolysaccharides. *Imunologiya ta alergologiya.* 2006; 1: 39-41. (in Russian)
15. Gordienko An.I., Beloglazov V.A., Gordienko Al.I. Microturbidimetry method for the determination of human IgG, IgM, IgA. *Imunologiya ta alergologiya.* 2000; 1: 12-5. (in Russian)
16. Domnikova N.P., Bryakotnina E.V., Il'ina V.N., Evs-tropov A.N. The frequency of isolation and antibiotic sensitivity of Gram-negative microflora in patients with hematological malignancies. *Zhurn. mikrobiol.* 2004; 3: 3-6. (in Russian)
17. Belevtsev M.V., Bortkevich L.G., Buglova S.E., Migal' N.V., Potapnev M.P. The value of serum immunoglobulin class M, G, A and IgG subclasses in acute lymphoblastic leukemia in children. *Immunoonkologiya.* 2003; 3: 149-53. (in Russian)
18. Mel'nik E.A., Rybal'skaya A.P. The immunoglobulins of the main classes in the serum of patients with leukemia. *Lab. diagnostika.* 2007; 42(4): 34-8. (in Russian)
19. Frolova E.V., Shadrivova O.V., Filippova L.V., Uchevatkina A.E., Volkova A.G., Popova M.O. et al. Immune status of hematological patients with invasive aspergillosis. *Zhurn. infektologii.* 2012; 4(4): 59-64. (in Russian)
20. Okorokov P.L., Anikhovskaya I.A., Yakovleva M.M., Lazareva S.I., Melamud A.A., Meshkov M.V. et al. Nutritional Factors of Inflammation Induction or Lipid Mechanism of Endotoxin Transport. *Fiziologiya cheloveka.* 2012; 38(6): 105-12. (in Russian)
21. Chernikhova E.A., Anikhovskaya I.A., Gataulin Yu.K., Zakirova D.3., Ivanov V.B., Savel'ev A.A. et al. Enterosorption as an important means of eliminating chronic endotoxin aggression. *Fiziologiya cheloveka.* 2007; 33(3): 135-6. (in Russian)
22. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Mayskiy I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yaovlev M.Yu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez.* 2014; 12(4): 25-30. (in Russian)

Сведения об авторах:

Кубышкин Анатолий Владимирович, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе

Гордиенко Алла Ивановна, доктор биол. наук, зав. лаб. онкогематологии

Кубышкин Владимир Анатольевич, канд. мед. наук, доцент каф. лучевой диагностики и лучевой терапии