

УДК 616.155.392

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Загреддинова Д.Р., Газдалиева Л.М.

Научный руководитель: Князева О.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет»,

e-mail: bx-bgm@mail.ru

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате трансформации чаще В-, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией. При ХЛЛ на фоне пролиферации лимфоидной ткани происходит нарушение превращения В-лимфоцитов (95-98% всех ХЛЛ) в плазматические клетки. Несмотря на выраженный лимфоцитоз, содержание иммуноглобулинов (Ig) в крови при ХЛЛ снижено вплоть до агаммаглобулинемии. Но даже при нормальном и повышенном уровне Ig у больных ХЛЛ нарушено антителообразование, часты инфекционные осложнения, аутоиммунные процессы, анемия, тромбоцитопения, а также повышен риск возникновения других опухолевых заболеваний. Правильно подобранная иммунокорректирующая терапия способствует повышению эффективности лечения. В зависимости от выявленных нарушений для коррекции подавленного звена иммунитета в комплексе с цитостатической терапией применяются иммунокорректирующие препараты. Разработка и применение новых иммунокорректирующих препаратов при хроническом лимфолейкозе требуют дальнейшего изучения их влияния на иммунный статус больного для получения наиболее продуктивного лечения.

Ключевые слова: иммунокорректирующие препараты, хронический лимфолейкоз, лейкоцитоз, лимфоцитоз.

THE USE OF IMMUNOCORRECTIVE TOOLS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Zagretdinova D.R., Gazdalieva L.M.

Scientific adviser: Knyazeva O.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: bx-bgm@mail.ru

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) refers to tumors that primarily arise in the bone marrow as a result of transformation more often B-, less often T-lymphocytes and their subsequent monoclonal proliferation. With CLL against the background of proliferation of lymphoid tissue, there is a disruption in the conversion of B-lymphocytes (95-98% of all CLL) into plasma cells. Despite the pronounced lymphocytosis, the content of immunoglobulins (Ig) in the blood in CLL is reduced down to agammaglobulinemia. But even with a normal and elevated Ig level, antibody formation is violated in CLL patients, infectious complications, autoimmune processes, anemia, thrombocytopenia are frequent, and the risk of other tumors is increased. Correctly selected immunocorrective therapy contributes to the effectiveness of treatment. Depending on the revealed disorders, immunocorrecting drugs are used to correct the suppressed immune link in combination with cytostatic therapy. The development and use of new immunocorrecting drugs for chronic lymphocytic leukemia require further study of their effect on the immune status of the patient for obtaining the most productive treatment.

Keywords: immunocorrecting drugs, chronic lymphocytic leukemia, leukocytosis, lymphocytosis.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) относится к опухолям, первично возникающим в костном мозге в результате опухолевой трансформации чаще В-, реже Т-лимфоцитов и последующей их моноклональной пролиферацией. ХЛЛ впервые описан в 1845 году, а в середине 60-х гг. охарактеризован Galton и Dameshek как заболевание, сопровождающееся пролиферацией аномальных лимфоцитов. ХЛЛ составляет 30% всех регистрируемых случаев лейкозов в Европе и Америке, значительно реже выявляется в Азии. Частота встречаемости заболевания – 2,7-3,0 на 100 тысяч населения. Болеют в основном лица старше 50 лет, мужчины в два раза чаще, чем женщины. В детском и юношеском возрасте заболевание встречается крайне редко. Заболеваемость ХЛЛ наблюдается в 2 раза

чаще у представителей белой расы, чем негроидной. Большинство случаев ХЛЛ составляет В-клеточная форма (95%). На долю Т-клеточной формы приходится около 5% от всех наблюдений ХЛЛ, в основном регистрируемых в странах Азии.

При ХЛЛ на фоне пролиферации лимфоидной ткани происходит нарушение превращения В-лимфоцитов (95-98% всех ХЛЛ являются В-клеточными) в плазматические клетки. Несмотря на выраженный лимфоцитоз, содержание иммуноглобулинов (Ig) в крови при ХЛЛ снижено вплоть до агаммаглобулинемии. Но даже при нормальном и повышенном уровне Ig у больных ХЛЛ нарушено антителообразование, часты инфекционные осложнения, аутоиммунные процессы, анемия, тромбоцитопения, а также повышен риск возникновения

других опухолевых заболеваний. Отмечается сдвиг изоэлектрического спектра IgG в щелочную сторону в процессе нарастания тяжести ХЛЛ [3].

ХЛЛ представляет актуальную проблему наиболее распространенных лейкозов, сопровождающихся иммунодефицитом [5]. Снижение иммунной активности возникает из-за угнетения функции тканей иммунной системы путем поражения клеток, участвующих в защите организма от чужеродных агентов, в результате длительной борьбы с патологическим процессом [11]. Угнетение клеточных и гуморальных факторов иммунитета под влиянием прогрессирующего заболевания вследствие иммунодепрессивного действия лечения химиотерапией, способствует возникновению различных инфекционных осложнений, которые значительно затрудняют течение заболевания и сокращают продолжительность жизни больных. Наличие у больных ХЛЛ выраженной иммунной недостаточности делает актуальной проблему адекватного мониторинга иммунокорректирующих средств [2].

Одним из ведущих звеньев в патогенезе ХЛЛ является накопление долгоживущих, но очень редко делящихся иммунологически некомпетентных В-лимфоцитов [8]. Иммунокомпетентные клетки обуславливают системные нарушения иммунитета и иммунного гомеостаза, проявляющиеся появлением аутоантител к мембранным структурам лимфоцитов, к нарушению продукции центральными и периферическими лимфоидными органами медиаторов межклеточного взаимодействия, регуляторных пептидов и других биологически активных веществ [1]. Иммунный статус больных ХЛЛ характеризуется системной иммунодепрессией, усугубляющейся по мере прогрессирования заболевания, что подтверждается угнетением Т-клеточного иммунитета, за счет активного снижения содержания и функции Т-хелперов, уменьшением уровня иммуноглобулинов А, М, G, ослаблением фагоцитарной активности, понижением клеточных киллеров и антителозависимой клеточной цитотоксичности [7]. Цитостатическая терапия циклофосфаном оказывает подавляющее влияние на пролиферацию участвующих в иммунном ответе лимфоцитарных клеток, преимущественно на В-лимфоциты, снижением иммуноглобулинов класса М и антителозависимой клеточной цитотоксичности [4]. Характерная особенность используемых для лечения иммуномодуляторов заключается в том, что их действие прояв-

ляется только на фоне угнетения иммунитета. Повышают общую сопротивляемость организма, число Т-и В-лимфоцитов, усиливает реакцию клеточного иммунитета и фагоцитоз. Так же некоторые препараты усиливают процессы регенерации и кроветворения, что следует учитывать при подборе лекарственного средства [10]. Установлено, что под действием некоторых иммуностимулирующих препаратов (Тактивин, тималин) происходит увеличение синтеза цитокинов (IL-1, IL-2 и IL-4). Некоторые иммуностимулирующие препараты (пирогенал, продигозан) оказывают значительное влияние на стимуляцию эндогенных иммунных систем организма, в частности образование интерферонов. При изолированной цитостатической терапии супрессия иммунитета усугубляется. Наиболее распространенные препараты принимающие больные с ХЛЛ: т-активин, миелопид, продигозан, тимоген в комплексной терапии с циклофосфаном обладают иммуномодулирующим эффектом, но по силе воздействия на специфические и неспецифические факторы иммунитета отличаются друг от друга [2]. Т-активин, преимущественно, оказывает влияние на Т-звено иммунитета. Происходит увеличение Т-лимфоцитов в 2,6 раза. Эти изменения сопровождаются повышением количества Т-хелперов и снижением Т-супрессоров, что приводит к увеличению иммунорегуляторного индекса в 4 раза. Иммуномодулирующее действие препарата тимуса нормализует и функциональную активность Т-клеток в реакции торможения миграции лейкоцитов, стимулируя данный показатель в 4 раза. Следует отметить, что тактивин оказывает положительное влияние на естественное киллерное звено, выражающееся в увеличении количества и антителозависимой клеточной цитотоксичности. Миелопид в основном увеличивает антителопродукцию. Выявлено значительное повышение уровня IgM, IgA, IgG. Возможно, за счет стимуляции антителогенеза, повысилась в 3,9 раза антителозависимая клеточная цитотоксичность [2]. Отмечается положительная динамика в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов. Функциональная активность Т-хелперов в реакции торможения миграции лейкоцитов повышается в 3,3 раза. Кроме этих эффектов, установлено активирующее влияние миелопида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов [8]. Тимоген активирует клеточные факторы иммуногенеза, пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов, нормализует активность

Т-хелперов и Т-киллеров. Повышает неспецифическую резистентность организма, как и продигозан. Это выражается в увеличении фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа, усилении продукции супероксидного радикала [6]. Установлено положительное влияние комплексного лечения с применением продигозана и на Т-хелперное звено иммунитета. Происходит повышение в 2 раза иммунорегуляторного индекса и в 2,9 раза лимфокинсинтезирующей способности лимфоцитов. Иммуномодулятор полиоксидоний применяют при иммунодефицитных состояниях, связанных с бактериальными инфекциями [10]. Полиоксидоний активирует фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также продукцию цитокинов. Изучение клеточных и гуморальных факторов защиты показывает, что применение иммунокорригирующих препаратов в комплексе с циклофосфаном значительно уменьшает иммуносупрессию и улучшает функцию всех иммунокомпетентных клеток и неспецифических факторов защиты в среднем на 3 месяца [6].

Таким образом, правильно подобранная иммунокорригирующая терапия в комплексе лечебных мероприятий при ХЛЛ способствует повышению эффективности лечения. Для коррекции подавленного звена иммунитета в комплексе с цитостатической терапией применяются, в зависимости от выявленных нарушений, иммунокорригирующие препараты. Комплексная оценка иммунного статуса больных ХЛЛ позволяет выявить различную избирательность действия иммунокорригирующих препаратов на фоне цитостатической терапии. Разработка и применение новых иммунокорригирующих препаратов ХЛЛ требуют дальнейшего изучения их влияния на иммунный статус больного и для получения наиболее продуктивного лечения.

Список литературы

1. Ефетов К.А., Князева О.А. Использование моноклональных антител для определения комплементфиксирующей активности иммуноглобулинов G человека в норме и при хроническом лимфолейкозе // Украинский биохимический журнал. – 1994. – Т. 66. №6. – С. 106-111.
2. Вагапова Д.Р. Значение комплексной оценки клеточных и гуморальных факторов защиты в диагностике хронического лимфолейкоза и подборе иммунокорригирующих средств // Авторефераты диссертаций электронной библиотеки Российской Федерации. Башкирский гос. мед. ун-т. Уфа. – 1996. – С. 3-19.
3. Князева О.А., Вахитов В.А. Исследование молекулярных механизмов снижения комплементфиксирующей функции IgG при хроническом лимфолейкозе с помощью моноклональных антител. // В сборнике: Современные проблемы естествознания на стыках наук Уфа, – 1998. – С.120-122.
4. Князева О.А., Камиллов Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. // LAP LAMBERT Academic Publishing Германия, – 2011. – С. 284.
5. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия // Москва, – 2015. – С.200-210.
6. Бакиров А.Б., Царева Е.Г., Азнабаева Л.Ф., Вагапова Д.Р., Кильсенбаева Ф.А. Иммунологические показатели у больных хроническим лимфолейкозом. // Тезисы докладов I съезда иммунологов России. Новосибирск, – 1990. – С. 29.
7. Б.А. Бакиров, Д.О. Каримов, А.Б. Бакиров, Т.В. Викторова. Клинико-генетические особенности хронического лимфолейкоза. // Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека, – 2016. – С. 25.
8. Bakirov A.B., Nikulitcheva V.I., Vagapova D.R. Immune status data in patients with chronic lymphoid leukaemia // International journal of immunorehabilitation. – 1994, -N 1, – supplement. -P. 44.
9. Chemoimmunotherapy Versus Targeted Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia: When, How Long, How Much, and Brown JR, Hallek MJ, Pagel JM // Meeting library, ASCO University – 2016. – P.21-28.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства // Москва 2017. С.726-732.
11. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. // Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. – 2008. – P.111.
12. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. // J Clin Oncol – 2012. – P.30.