



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.010>
УДК 616.155.392-036.11-085.847:612.112



Герасимович О.В.¹✉, Искров И.А.², Лендина И.Ю.¹, Смольникова В.В.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Динамика субпопуляции лимфоцитов у пациентов с острым лейкозом на этапах индукционной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Герасимович О.В. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Искров И.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, интерпретацию данных, написание статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Лендина И.Ю. – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Смольникова В.В. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи.

Подана: 08.05.2024

Принята: 10.06.2024

Контакты: gerasimovichov@gmail.com

Резюме

Введение. Острые лейкозы являются иммуноопосредованными заболеваниями, тяжесть клинического состояния во многом определяется изменениями иммунной системы пациента, вызванными как самим заболеванием, так и проводимым патогенетическим лечением. Ведущими критериями возникновения инфекционных осложнений на основных этапах терапии острого лейкоза являются: период нейтропении, контаминация желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей этиологически значимой микрофлорой.

Цель исследования. Целью данного проспективного исследования в рамках реальной клинической практики была оценка клинического эффекта влияния снижения уровня IgG (функциональная гипогаммаглобулинемия) на риск развития инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом.

Материалы и методы. В исследование были включены 49 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный этап полихимиотерапии. Исследуемая когорта набиралась по основному гематологическому диагнозу. Группа сравнения (инфекционные эпизоды во время цитопении) и контрольная группа были сопоставлены по клиническим и демографическим характеристикам. За первичный результат анализа было принято снижение уровня иммуноглобулина G от скрининговых показателей.

Результаты. Среди общего числа исследованных у 30 пациентов возникали инфекционные эпизоды в период цитопении. В группе сравнения уровень IgG статистически значимо был снижен в период цитопении на фоне инфекционного эпизода в сравнении с исходными значениями в скрининге, при сравнении с группой контроля.

Заключение. Частота инфекционных осложнений у пациентов с острым лейкозом может быть связана с функциональной гипогаммаглобулинемией (снижением уровня иммуноглобулина G от исходных значений).

Ключевые слова: инфекции в гематологии, острый лейкоз, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, иммуноглобулин, функциональная гипогаммаглобулинемия

Gerasimovich O.¹, Iskrov I.², Lendina I.¹, Smolnikova V.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

Dynamics of the Lymphocyte Subpopulation in Patients with Acute Leukemia at the Stages of Induction Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Gerasimovich O. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Iskrov I. – significant contribution to the idea and design of the study, interpretation of data, writing of the article, final approval of the version of the article for publication; Lendina I. – provision of research materials, participation in writing the article, a critical revision of the article in terms of significant intellectual content; Smolnikova V. – provision of research materials, data processing, analysis and interpretation of results, final approval of the manuscript.

Submitted: 08.05.2024

Accepted: 10.06.2024

Contacts: gerasimovichov@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute leukemias are immune-mediated diseases, the severity of the clinical condition is largely determined by changes in the patient's immune system, caused both by the disease itself and by pathogenetic treatment. The leading criteria for the occurrence of infectious complications at the main stages of therapy for acute leukemia are: a period of neutropenia, contamination of the gastrointestinal tract and respiratory tract with etiologically significant microflora. At the present time it is necessary to evaluate the clinical effect influence of reducing the level of IgG (functional hypogammaglobulinemia) on the risk of infectious complications in adult patients with acute leukemia.

Materials and methods. The study included 49 adult patients diagnosed with acute leukemia who received the induction stage of therapy. The study cohort was recruited according to the main hematological diagnosis. The intervention group (infectious episodes during cytopenia) and the control group were matched by clinical and demographic characteristics. For the primary outcome in the analysis, the decrease in the level of immunoglobulin G from screening indicators was taken.

Results. Among total study subjects, 30 patients experienced infectious episodes during cytopenia. In the comparison group, the IgG level was statistically significantly reduced



during the period of cytopenia against the background of an infectious episode in comparison with the initial values in screening – lower than in the control group.

Conclusion. The frequency of infectious complications in patients with acute leukemia may be due to functional hypogammaglobulinemia (a decrease in the level of immunoglobulin G from baseline values).

Keywords: infections in hematology, acute leukemia, cellular immunity, humoral immunity, immunoglobulin, functional hypogammaglobulinemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Сегодня достижения в области технологий вкупе с более глубоким пониманием иммунобиологии опухолей открыли двери для ряда новых эффективных иммунотерапевтических методов. Иммунобиология гематологических злокачественных новообразований, в частности острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), несколько отстает от открытий иммунной среды в солидных опухолях. Однако по мере того, как количество доступных иммунотерапевтических методов лечения, потенциально применимых к ОМЛ, продолжает расти, становится все более важным лучше определить иммунобиологию данной нозологии, чтобы выбрать и адаптировать иммунотерапию для этого лейкоза. На этапе дебюта гемобластоza дефицит клеток иммунной системы связан с цитопенией за счет замещения нормального кроветворения бластными клетками, иммунная защита организма работает за счет остаточной резервной части высокодифференцированных иммунокомпетентных клеток и наработанных ими антител. На стадии первичной атаки у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) выявляется лимфоцитоз со сниженными относительными и абсолютными показателями пан-маркеров Т-лимфоцитов, нарушаются процессы активации лимфоцитов и увеличивается значение индекса активации Т-лимфоцитов [1, 449–51]. На начальной стадии острого миелоидного лейкоза формируется Т- и В-клеточный иммунодефицит, развивающийся вследствие снижения интенсивности внутриклеточных метаболических процессов в лимфоцитах [2, 913–17]. Подавление лимфоцитопоэза (Т- и В-клеток) способствует неэффективности клеточного и гуморального иммунного ответа у пациентов с острым лейкозом в будущем.

Костный мозг обеспечивает структуру микроокружения, поддерживающую развитие и функцию всех иммунных клеток, и действует как хозяин для различных типов зрелых клеток, включая В- и Т-клетки, плазматические клетки, дендритные клетки, нейтрофилы и макрофаги, которые находятся в нише костного мозга [3, 425–27]. Следовательно, ниша становится основным и важным местом взаимодействия раковых и иммунных клеток, и в результате этих взаимодействий лейкоэмические клетки должны распознаваться и устраняться. Однако во время лейкоэмогенеза пролиферирующие бласты влияют на дифференцировку и функцию иммунных клеток, что приводит к потере иммунного надзора и прогрессированию рака.

Острый миелоидный лейкоз, гематологическое злокачественное новообразование с высокой гетерогенностью, является наиболее распространенным лейкозом среди взрослых и обычно ассоциируется с плохим прогнозом [4, 424].

Сообщалось, что химиотерапия, как первая линия лечения ОМЛ, модулирует функцию Т-клеток [10], а устойчивое восстановление лимфоцитов после лечения предсказывает более высокую выживаемость [6, 2183–85]. Как иммунная микросреда коррелирует с клиническим ответом на химиотерапию и прогрессированием заболевания – представляет большой интерес.

Успешный противоопухолевый иммунитет зависит от способности эффекторных иммунных клеток распознавать и атаковать опухолевые клетки и предупреждать другие иммунные клетки [7, 5531–34]. Подобно солидным опухолям, ОМЛ способен создавать иммуносупрессивную среду, в которой как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы сильно нарушены [8, 201–205]. Многие данные свидетельствуют о том, что бласты ОМЛ играют роль в создании этого статуса дисфункции посредством нескольких уникальных механизмов уклонения от иммунитета [9, 2463–65; 10]. Более того, сообщалось о том, что ОМЛ-бласты напрямую изменяют жизнеспособность CD8⁺ Т-клеток, экспансию, косигналинг и экспрессию маркеров старения *in vitro*, а реакция на терапию коррелирует с усилением костимулирующих, подавляющих апоптотических и ингибирующих сигнальных путей [11]. Несколько исследований показали, что CD8⁺ Т-клетки, экспрессирующие ингибирующие рецепторы, функционально нарушены и предсказывают рецидив ОМЛ [12, 749–54; 13, 1535–38]. Естественные киллеры (NK) и естественные киллероподобные Т (NKT) клетки продемонстрировали aberrantный фенотип при ОМЛ и могут влиять на клинический исход [7, 5533–34; 14, 1536]. Однако комплексного профилирования иммунологических характеристик в развитии и лечении ОМЛ все еще нет, и мало что известно о том, как иммунный статус коррелирует с ответом на химиотерапию, а также нет единой оценки влияния изменений в клеточном и гуморальном звене иммунитета на развитие инфекционных осложнений в периоды интенсивной терапии индукционного и консолидирующих этапов.

Острый лимфобластный лейкоз является результатом клональной экспансии аномальных лимфоидных предшественников В-клеточного (В-ОЛЛ) или Т-клеточного (Т-ОЛЛ) происхождения, которые проникают в костный мозг, периферическую кровь и экстрамедуллярные участки. Лейкозные клетки, помимо своей способности к пролиферации и избеганию дифференцировки, обусловленной онкогенами, также изменяют фенотип и функцию врожденных и адаптивных иммунных клеток, что приводит к уходу от иммунного надзора [15].

Как и другие опухолевые клетки, ОЛЛ-клетки из-за генетических изменений и дисрегулируемых посттрансляционных модификаций экспрессируют неоантигены и могут индуцировать опухолеспецифические Т-клеточные ответы. В самом деле, хотя ОЛЛ является злокачественным новообразованием с относительно низкой мутационной нагрузкой, недавние сообщения показывают, что лейкоэмические антиген-специфические Т-клетки присутствуют в микроокружении костного мозга [1, 451–52]. Также появляется все больше доказательств того, что естественные клетки-киллеры (NK) играют роль в иммунном надзоре за ОЛЛ [5, 2611–17]. Однако развитие острого лейкоза нарушает ключевые компоненты иммунной системы, ответственные за формирование противоопухолевого ответа, особенно у пациентов, плохо реагирующих на лечение, или на стадии рецидива [7, 5531–35]. Бластные клетки могут избегать распознавания и уничтожения иммунной системой с помощью различных механизмов, специфичных для конкретного типа опухоли, которые уже хорошо



задокументированы для солидных опухолей и только открываются при ОЛЛ. Подавление или потеря молекул лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса I, что приводит к нарушению распознавания лейкоцитарных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами, является редким, но функционально значимым механизмом уклонения от иммунитета при ОЛЛ. Более того, недавние данные раскрывают механизм истощения Т-клеток, действующий при ОЛЛ [16, 2249–51], открывая возможность использования соответствующих ингибиторов иммунных контрольных точек для всех протоколов лечения. Наконец, новые высокопроизводительные методы, в частности секвенирование одноклеточной РНК, выявляют важную роль подавляющих популяций миелоидных клеток в стимулировании прогрессирования лейкемии и снижении эффективности лечения [17, 867–870].

Ведущими критериями возникновения инфекционных осложнений на основных этапах лечения острого лейкоза являются: степень и период нейтропении, а также контаминация желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей симбиотной и патогенной микрофлорой как основные факторы развития прорывных инфекций.

Однако вклад иммунной системы как предиктора развития инфекционных осложнений, включая клинический эффект снижения уровня IgG (функциональная гипогаммаглобулинемия) на риск инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом, в настоящее время требует оценки.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинический эффект независимого влияния снижения уровня IgG (функциональная гипогаммаглобулинемия) на риск возникновения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период 2021–2022 гг. В проспективную выборку были включены 49 взрослых пациентов с диагнозом «острый лейкоз», получивших индукционный этап терапии: 31 пациент с ОМЛ, получавший специфическое лечение – курс индукционной химиотерапии по схеме «7+3», 2 пациента со смешанным клеточным вариантом с миелоидным преобладанием, 6 пациентов с ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, 2 пациента со вторичным ОМЛ в результате трансформации из миелодиспластического синдрома (МДС), получивших индукционный курс полихимиотерапии по FLAG-Ida, 2 пациента с ОЛЛ на программной терапии согласно протоколу Hyper-CVAD/HMA (курс Hyper-CVAD-1) и 6 пациентов с ОЛЛ на программной терапии по протоколу CALGB. Распределение по нозологии: 39 пациентов с ОМЛ, 8 пациентов с ОЛЛ (В-ОЛЛ – блоковая высокодозная терапия, Т-ОЛЛ – длительная программная терапия, Ph+ ОЛЛ – длительная программная терапия), 2 пациента с ОЛ со смешанно-клеточным вариантом. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице.

Соотношение по половому признаку – 1:1,3 (женщины:мужчины).

Средний возраст составил 37 лет.

В период цитопении от инфекционных осложнений умерло 9 пациентов.

Инфекционные осложнения на этапе индукционной терапии: парапроктит – 9, инфекция кровотока (Kl. pneumoniae) – 4, пневмония – 10, инфекция COVID-19 – 7.

В исследовании использовались следующие статистические методы: для всех исходных параметров была рассчитана описательная статистика по группам сравнения. Различия в изменениях от исходного уровня между группами оценивались с помощью непараметрических тестов (Вилкоксона – Манна – Уитни). Мера вариативности и дельта уровня иммуноглобулина G в группах контроля и сравнения оценивалась межквартильным размахом и представлена на графике блочной диаграммы с ограничителями выбросов. Результаты считались значимыми при $p \leq 0,05$. Диагноз инфекционного осложнения выставлялся с помощью стандартных микробиологических методов, с использованием клиничко-рентгенологических данных, автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 (Biomerieux, Франция) и результатов посева и микроскопии мокроты, посева крови на стерильность.

Группа сравнения (инфекционные эпизоды во время цитопении) и контрольная группа были сопоставлены по демографическим, клиническим характеристикам и лабораторным показателям, не различались статистически ($p > 0,05$). За первичный

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование
Baseline characteristics of patients included in the study

Характеристика	Показатель, n (%)
Возраст, Ме	37 лет
Женский пол	18 (46,1)
Основное заболевание:	
ОМЛ	
– первичные	31 (63,3)
– с МДС-ассоцииров. фенотипом	6 (12,2)
– вторичные как трансформ. из МДС	2 (4,1)
ОЛЛ	
– Т-ОЛЛ	6 (12,2)
– В-ОЛЛ, Ph–	1 (2,0)
– В-ОЛЛ, Ph+	1 (2,0)
Бифенотипический лейкоз	2 (4,1)
Инфекционный статус на момент скрининга:	
– без инфекционных осложнений	26 (53,1)
– ангина	5 (10,2)
– парапроктит	5 (10,2)
– гнойный гидраденит	2 (4,1)
– фурункулез	3 (6,1)
– COVID-19-инфекция	8 (16,3)
Уровень иммуноглобулина G на момент скрининга (мг/л):	
– $\geq 9,0$	35 (71,4)
– менее 9,0	14 (28,6)
Инфекционные осложнения на этапе индукционной терапии:	
– без инфекционных осложнений	19 (38,8)
– парапроктит	9 (18,4)
– инфекция кровотока (Kl. pneumoniae)	4 (8,2)
– пневмония	10 (20,4)
– COVID-19-инфекция	7 (14,3)



результат анализа было принято снижение уровня иммуноглобулина G (IgG) в период цитопении в сравнении со скрининговыми показателями и снижение уровня CD3+ и CD19+ клеток от уровня референсного интервала на этапе отстройки кроветворения после проведения индукционного курса полихимиотерапии (медиана +21 сутки после курса).

Мы провели проспективное исследование для выполнения фенотипического и функционального анализа различных лимфоцитов (включая CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, NK-клетки, NKT, $\gamma\delta$ Т- и В-клетки) для расшифровки иммунного ландшафта у пациентов с ОЛ. Был выполнен анализ клеточного звена иммунного статуса у пациентов с острыми лейкозами на момент постановки диагноза и начала химиотерапии, а также в период отстройки кроветворения после проведения индукционного курса полихимиотерапии. Анализ выполнялся по данным иммунологического исследования периферической крови методом проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLyric (Becton Dickinson, США), оснащенный тремя лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v.5.1).

Включенные пациенты были оценены по клиническим и демографическим характеристикам (по результату регрессионного анализа не влияющие на развитие клеточного иммунодефицита, $p=0,27$).

Также определены динамика изменения уровня иммуноглобулина G (IgG) в период цитопении в сравнении со скрининговыми показателями и снижение уровня CD3+ и CD19+ клеток от уровня референсного интервала на этапе отстройки кроветворения после проведения индукционного курса полихимиотерапии (медиана +21 сутки после курса).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение клеточных пулов иммунограммы у пациентов с ОЛ на момент постановки диагноза и начала химиотерапии, а также в период отстройки кроветворения после проведения индукционного курса полихимиотерапии представлено на рис. 1.

В группе пациентов с ОМЛ медиана уровня CD3+ лимфоцитов 0,636 тыс/мкл (при референсном интервале нормы 1,1–1,7 тыс/мкл), медиана CD19+ лимфоцитов – 0,0025 тыс/мкл (0,2–0,4 тыс/мкл). Распределение в группе пациентов с ОЛЛ: CD3+ клетки – 0,41 тыс/мкл, CD19+ клетки – 0,0365 тыс/мкл. При этом доля CD3+ клеток в общем пуле лимфоцитов у пациентов с ОМЛ 87,8%, у пациентов с ОЛЛ – 85,15%.

Соотношение клеток CD3+/CD19+ на этапах скрининга и отстройки кроветворения составило 5,5:1 и 8,5:1 соответственно (рис. 2).

На этапе скрининга клеточное распределение у пациентов с ОМЛ: соотношение Т-/В-/ЕК-клеток соответствует референтным значениям иммунограммы; в пуле Т-лимфоцитов преобладают в процентном и абсолютном количестве Т-хелперы (CD3+ CD4+), в то время как пул В-клеток представлен в основном зрелыми наивными В-клетками (CD19+ CD27– IgD+ IgM–) (рис. 3).

На этапе отстройки кроветворения и контроля (+14–21-й дни и +30–35-й дни): абсолютное и процентное соотношение Т- и В-лимфоцитов смещается в сторону Т-лимфоцитов (абсолютный и относительный дефицит В-клеток). При этом пул Т-клеток представлен более чем в 75% случаев Т-хелперами (соотношение Тх/Тс от нормы в 1–1,5 смещается к 10).

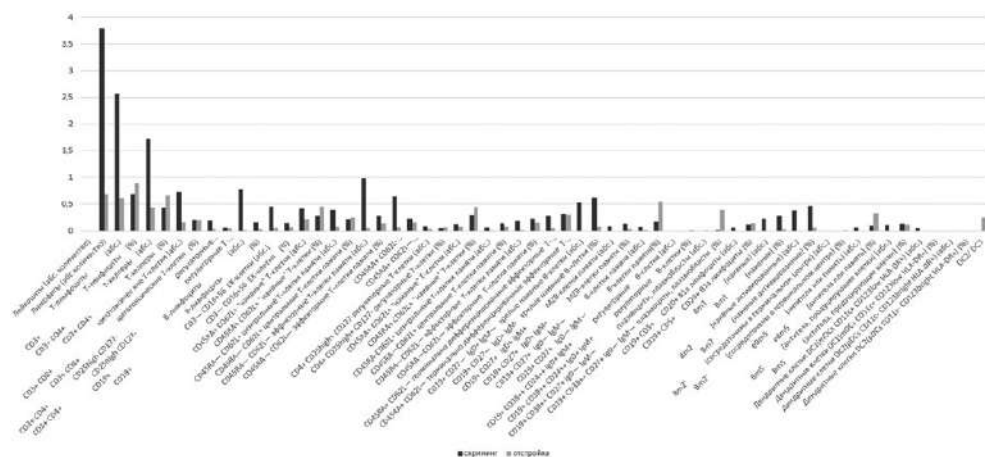


Рис. 1. Распределение показателей в абсолютном и относительном количестве клеток иммунного ландшафта на этапе атаки и в период отстройки кроветворения у пациентов с острым лейкозом
Fig. 1. Distribution of indicators in the absolute and relative number of cells of the immune landscape at the stage of attack and during the period of hematopoietic deconstruction in patients with acute leukemia

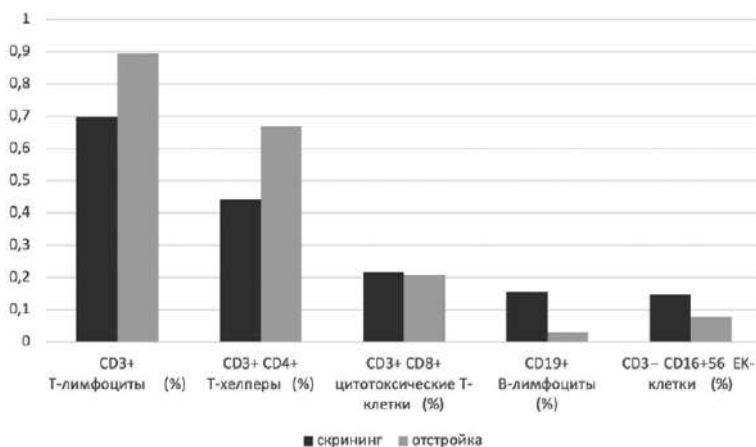


Рис. 2. Доли основных субпопуляций лимфоцитов в периоды скрининга и отсройки кроветворения на этапе индукционной терапии (%)
Fig. 2. Proportions of the main subpopulations of lymphocytes during the periods of screening and hematopoietic development at the stage of induction therapy (%)

В пуле CD19+ клеток преобладающим классом являются В-клетки памяти (CD19+ CD27+ IgD- IgM-) как в группе пациентов с ОМЛ, так и у пациентов с ОЛЛ: 71,15% и 64,9% соответственно (рис. 4).

Среди общего числа исследованных у 23 пациентов имели место инфекционные осложнения на этапе верификации диагноза, у 30 пациентов инфекционные эпизоды возникли в период цитопении.

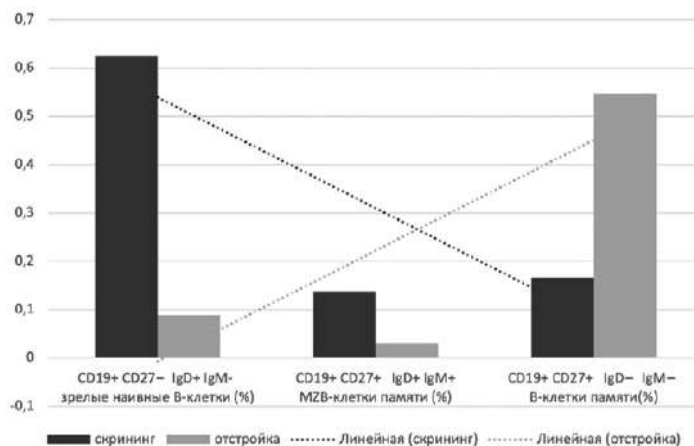


Рис. 3. Доли основных субпопуляций В-лимфоцитов в периоды скрининга и отстройке кроветворения на этапе индукционной терапии (%)
Fig. 3. Proportions of the main subpopulations of B-lymphocytes during the periods of screening and hematopoietic development at the stage of induction therapy (%)

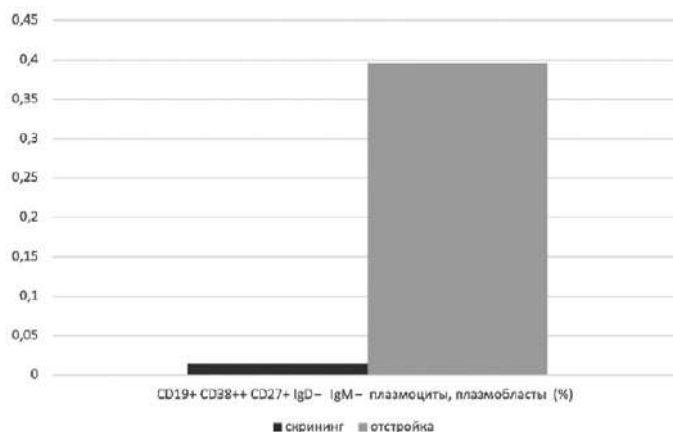


Рис. 4. Доля В-клеток памяти на этапах скрининга и отстройки кроветворения после индукционной терапии (%)
Fig. 4. Proportion of memory B cells at the stages of screening and hematopoiesis after induction therapy (%)

Среднее значение уровня IgG на этапе скрининга в группе с развитием инфекционных эпизодов 14,64 (95% CI 10,66–23,41) в сравнении с группой без инфекции – 9,01 (95% CI 5,94–18,04). Среднее значение уровня IgG в период цитопении в группе с развитием инфекционных эпизодов 10,04 (95% CI 5,99–14,66) против группы без инфекции – 8,82 (95% CI 5,6–16,39). На рис. 5 представлена разница в изменении уровня IgG у пациентов с ОМЛ при постановке диагноза (в скрининге) и в период цитопении

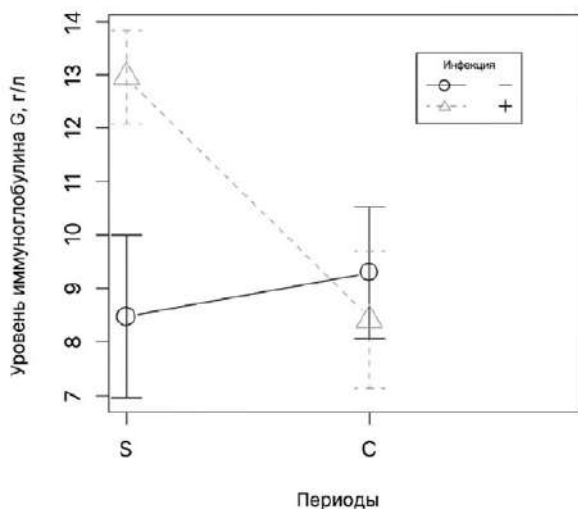


Рис. 5. Дельта снижения уровня иммуноглобулина G у пациентов с ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного эпизода

Fig. 5. Delta reduction in immunoglobulin G levels in patients with AML depending on the presence or absence of an infectious episode

после проведенного курса полихимиотерапии в зависимости от возникновения инфекционного эпизода в этот период.

В группе сравнения уровень IgG был статистически значимо снижен в период цитопении на фоне инфекционного эпизода по сравнению с исходными значениями при скрининге, чем в контрольной группе (уровень дельта IgG 3,99 против уровня дельта IgG 0,2; $p=0,01$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Выполненное исследование было направлено на получение данных о достоверном снижении уровня IgG (функциональная гипогаммаглобулинемия) при возникновении инфекционных осложнений у взрослых пациентов с острым лейкозом в период цитопении. Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от стартовых показателей уровней иммуноглобулина G при развитии инфекционных осложнений в период цитопении изменение этого показателя более значимо, чем в группе пациентов без развития инфекционных эпизодов, что достоверно может указывать на функциональную несостоятельность данного класса иммуноглобулинов в работе гуморального звена иммунной системы.

Цель, преследуемая заместительной терапией иммуноглобулином, состоит в том, чтобы уменьшить частоту инфекций, что, с медицинской точки зрения, может стать предметом обсуждения для проведения дифференцированной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина человека как фактора профилактики развития инфекционных эпизодов, а также в качестве терапии при уже развившемся осложнении у пациентов с данной нозологией.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абсолютный дефицит Т-лимфоцитов и абсолютный и относительный дефицит В-лимфоцитов у пациентов с ОМЛ и ОЛЛ после проведения индукционного этапа полихимиотерапии приводит к состоянию вторичного иммунодефицита, являющемуся показателем повышенного риска развития инфекционных эпизодов разной этиологии. Преимущественная отстройка пула CD19+ клеток через В-клетки памяти показывает адаптивность иммунной системы к условиям цитопении и дефицита вновь образуемых элементов клеточного и гуморального компонентов.

На этапе индукционной терапии наблюдается угнетение клеточного (подавление лимфоцитопоеза) и гуморального (функциональная гипогаммаглобулинемия – снижение уровня иммуноглобулина G от исходных значений) иммунитета, что играет значительную роль в развитии инфекционных эпизодов у пациентов с острым лейкозом. Частота инфекционных осложнений у таких пациентов может быть связана с функциональной гипогаммаглобулинемией (снижением уровня иммуноглобулина G от исходных значений). В результате заместительная терапия иммуноглобулинами на этапах индукционной терапии может быть прогностической профилактикой инфекционных эпизодов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chiarini F, Lonetti A, Evangelisti C, Buontempo F, Orsini E, Evangelisti C, Cappellini A, Neri LM, McCubrey JA, Martelli AM. Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Res.* 2016;1863:449–463. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.015
- Ersvaer E, Hampson P, Hatfield K, Ulvestad E, Wendelbo O, Lord JM. T cells remaining after intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia show a broad cytokine release profile including high levels of interferon-gamma that can be further increased by a novel protein kinase C agonist PEP005. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56:913–25. doi: 10.1007/s00262-006-0236-5
- Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
- De Angulo G, Yuen C, Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer.* 2008;112:407–15. doi: 10.1002/cncr.23168
- Blaeschke F, Willier S, Stenger D, Lepenies M, Horstmann M.A., Escherich G, Zimmermann M., Rojas Ringeling F, Canzar S., Kaeuferle T. Leukemia-induced dysfunctional TIM-3+CD4+ bone marrow T cells increase risk of relapse in pediatric B-precursor ALL patients. *Leukemia.* 2020;34:2607–20. doi: 10.1038/s41375-020-0793-1
- Duell J., Dittich M., Bedke T., Mueller T., Eisele F., Rosenwald A., Rasche L., Hartmann E., Dandekar T., Einsele H. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia.* 2017;31:2181–90. doi: 10.1038/leu.2017.41
- Kang S.H., Hwang H.J., Yoo J.W., Kim H., Choi E.S., Hwang S.-H., Cho Y.-U., Jang S., Park C.-J., Im H.J. Expression of Immune Checkpoint Receptors on T-Cells and Their Ligands on Leukemia Blasts in Childhood Acute Leukemia. *Anticancer Res.* 2019;39:5531–39. doi: 10.21873/anticancer.13746
- Brouwer R.E., van der Heiden P., Schreuder G.M.T., Mulder A., Datema G., Anholts J.D.H., Willemze R., Claas F.H.J., Falkenburg J.H.F. Loss or downregulation of HLA class I expression at the allelic level in acute leukemia is infrequent but functionally relevant, and can be restored by interferon. *Hum. Immunol.* 2002;63:200–210. doi: 10.1016/S0198-8859(01)00381-0
- Anand P., Guillaumet-Adkins A., Dimitrova V., Yun H., Drier Y., Sotudeh N., Rogers A.J., Ouseph M.M., Nair M., Potdar S. Single cell RNA-seq reveals developmental plasticity with coexisting oncogenic and immune evasion programs in ETP-ALL. *Blood.* 2020;137:2463–80. doi: 10.1182/blood.2019004547
- Rey J., Fauriat C., Kochbati E., Orlanducci F., Charbonnier A., D'Incan E. Kinetics of cytotoxic lymphocytes reconstitution after induction chemotherapy in elderly AML patients reveals progressive recovery of normal phenotypic and functional features in NK cells. *Front Immunol.* 2017;8:64. doi: 10.3389/fimmu.2017.00064
- Bindea G., Mlecnik B., Angell H.K., Galon J. The immune landscape of human tumors: implications for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:e27456. doi: 10.4161/onci.27456
- Mussai F., DeSanto C., Abu-Dayyeh I., Booth S., Quek L., McEwen-Smith R.M. Acute myeloid leukemia creates an arginase-dependent immunosuppressive microenvironment. *Blood.* 2013;122:749–58. doi: 10.1182/blood-2013-01-480129
- Elias S., Yamin R., Golomb L., Tsukerman P., Stanitsky-Kaynan N., Ben-Yehuda D. Immune evasion by oncogenic proteins of acute myeloid leukemia. *Blood.* 2014;123:1535–43. doi: 10.1182/blood-2013-09-526590
- Pastorcak A., Domka K., Fidyk K., Poprzeczko M., Firczuk M. Mechanisms of Immune Evasion in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers.* 2021;13:1536. doi: 10.3390/cancers13071536
- Zamora A.E., Crawford J.C., Allen E.K., Guo X.-z. J., Bakke J., Carter R.A., Abdelsamed H.A., Moustaki A., Li Y., Chang T.-C. Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia generate abundant and functional neoantigen-specific CD8+ T cell responses. *Sci. Transl. Med.* 2019;11:eaat 8549. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8549
- Babor F., Manser A.R., Fischer J.C., Scherenschlich N., Enczmann J., Chazara O., Moffett A., Borkhardt A., Meisel R., Uhrberg M. KIR ligand C2 is associated with increased susceptibility to childhood ALL and confers an elevated risk for late relapse. *Blood.* 2014;124:2248–51. doi: 10.1182/blood-2014-05-572065
- Witkowski M.T., Dolgalev I., Evensen N.A., Ma C., Chambers T., Roberts K.G., Sreeram S., Dai Y., Tikhonova A.N., Lasry A. Extensive Remodeling of the Immune Microenvironment in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell.* 2020;37:867–882.e12. doi: 10.1016/j.ccell.2020.04.015