

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA YOUNGER 60 YEARS AND THEIR PREDICTION BY IMMUNITY INDICATORS

V. Semelev
V. Tyrenko
A. Yurkin
V. Nikitin
I. Sukhina
S. Voloshin
O. Uspenskaya
E. Karyagina

Summary. The highest frequency of severe infectious complications in patients with acute myeloid leukemia (AML) younger than 60 years during the 5-year follow-up period was during the primary active phase of the disease, the induction and consolidation cycles and the relapse of the disease. At the same time, during the induction and consolidation, infectious complications were associated with damage of the lungs and bronchi, the mucous of oral cavity and gastro-intestinal tract; and a significant proportion of septic complications was invasive mycoses. The use of immunity indicators in the diagnostic model as a set of linear classification functions allows determining the risk group of the development of severe infectious complications in patients with AML younger than 60 years and It is a highly sensitive and informative method for predicting the development of complications before the next line of therapy or during the follow up.

Keywords: acute myeloid leukemia, immunity indicators, infectious complications, 5-years overall survival.

Семелев Вячеслав Николаевич

*К.м.н., доцент, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
vsemelev@yandex.ru*

Тыренко Вадим Витальевич

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
vadim_tyrenko@mail.ru*

Юркин Александр Кимович

*К.м.н., ассистент, Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова
carotis1956@mail.ru*

Никитин Владимир Юрьевич

*Д.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
vladimiryn@mail.ru*

Сухина Ирина Александровна

*К.м.н., Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
kinya2000@mail.ru*

Волошин Сергей Владимирович

*К.м.н., Российский научно-исследовательский
институт гематологии и трансфузиологии
servolos@gmail.com*

Успенская Ольга Семеновна

*К.м.н., Ленинградская областная клиническая
больница, г. Санкт-Петербург
o.uspenskaya@mail.ru*

Карягина Елена Викторовна

*Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург
rosa07@yandex.ru*

Аннотация. Наибольшая частота тяжелых, инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) моложе 60 лет в период 5-летнего наблюдения обнаружена на этапах первично-активной фазы заболевания, во время проведения циклов индукционной и консолидирующей терапии, а также при возникновении рецидива лейкоза. При этом на этапах проведения индукции и консолидации инфекционные осложнения были связаны с поражением легких и бронхов, слизистых ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, инвазивными микозами при значительной доле септических осложнений. Использование показателей иммунитета в диагностической модели в виде набора линейных классификационных функций позволяет выделить группу риска развития тяжелых инфекционных осложнений у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным методом прогнозирования развития осложнений перед началом очередного терапевтического этапа или на этапах наблюдения.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, показатели иммунитета, инфекционные осложнения, 5-летняя общая выживаемость.

Введение

Сохранение высокой частоты инфекционных осложнений (ИО), несмотря на значительный прогресс в области их диагностики и проведения сопроводительной терапии, являются основной проблемой проведения противоопухолевой терапии у больных ОМЛ [1].

У больных ОМЛ инфекционные осложнения наиболее часто протекают с поражением дыхательных путей, кожи и мягких тканей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и органов мочеполовой системы [12, 16]. Как правило, возникновение ИО обуславливают состояние врождённого иммунитета, а также специфического (приобретённого) иммунитета, опосредуемого Т- и В-лимфоцитами [11].

Наряду с этим период проведения индукционной терапии у больных с ОМЛ связан с риском развития инвазивных микозов (ИМ) [14]. По данным О.В. Шадривовой [9] ИМ развивается на фоне выраженных нарушений в иммунной системе, характеризующихся снижением абсолютного числа Т-хелперов, естественных киллеров, а также уменьшением числа В-лимфоцитов и угнетением продукции ключевых цитокинов иммунного ответа.

При возникновении инфекционного процесса у больных ОМЛ существует высокая вероятность генерализации и развития сепсиса, при котором формируется дисфункция иммунной системы, а нарушения иммунореактивности, которые можно характеризовать как комбинированный структурно-функциональный иммунодефицит [5, 8].

Общеизвестна роль гранулоцитов в развитии ИО у больных ОМЛ, но роль других компонентов иммунитета остается недостаточно изучена.

Несмотря на то, что тяжелые ИО являются одной из ведущих причин сохранения высокой летальности у больных ОМЛ, на сегодняшний день остаются недостаточно изучены вопросы прогнозирования развития данных осложнений на основании комплексного анализа показателей иммунитета.

Цель исследования

Проанализировать частоту и структуру тяжелых инфекционных осложнений у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах верификации заболевания, терапии (индукции, консолидации, поддерживающей терапии) и 5-летнего наблюдения. Определить наиболее информативные показатели иммунитета для прогнозирования развития тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет.

Материалы и методы

В исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного анализа, было включено 216 больных с диагнозом ОМЛ моложе 60 лет. Ретроспективный анализ включал 80 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2005 по 2009 г., а проспективный — 136 больных ОМЛ наблюдавшихся с 2010 по 2017 г.

Диагноз ОМЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [10, 15].

Всем больным проводилась противоопухолевая терапия в стандартном режиме дозирования, включающая 1–2 цикла индукции, 2–3 цикла высокодозной консолидации. В качестве индукционного цикла использовали стандартный цикл по программе «7 + 3». Консолидация ремиссии проводилась циклами, содержащими цитарабин в «высоких» дозах (2–3 г/м²). При рецидиве использовали программы химиотерапии включающие цитарабин в «высоких» дозах, а также препараты, которые раньше не были включены в проводимую терапию. Поддерживающая терапия проводилась в варианте 6 циклов по протоколу «5 + 5» с интервалом между циклами 28 дней [7].

Диагностика и лечение ИО проводилось согласно Российским и Международным клиническим рекомендациям. Степень тяжести оценивалась в соответствии с критериями ВОЗ для конкретного ИО. В исследовании анализировались ИО тяжелой степени тяжести. Оценка ИО проводилась в течение цикла противоопухолевой терапии и после его завершения.

Для больных были определены следующие временные интервалы проведения исследований показателей иммунитета: перед началом 1-го цикла индукции — подгруппа А/И-1; перед началом 2-го цикла индукции — подгруппа И-2; перед началом цикла консолидации (однократно на выбор исследователя) — подгруппа К; перед началом цикла поддерживающей терапии (однократно на выбор исследователя) — подгруппа ПТ; на этапе наблюдения (однократно на выбор исследователя) — подгруппа Н; при рецидиве перед началом цикла терапии — подгруппа Р.

Количественный состав субпопуляций лимфоцитов определяли на проточном цитометре Cytomics FC500 («Beckman Coulter», США) с применением комбинаций прямых моноклональных антител и изотипических контролей той же фирмы. Определение сывороточных иммуноглобулинов классов М, G и А проводили по методу Манчини [13]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали по методу Ю.А. Гри-

Таблица 1. Характеристика тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет на этапах 5-летнего наблюдения

Локализация ИО	Количество больных на этапах 5-летнего наблюдения													
	ГК (n=100)		А / И-1 (n=216)		И-2 (n=200)		К (n=177)		ПТ (n=130)		Н (n=84)		Р (n=56)	
	1	2	3	4	5	6	7	%	абс.	%	абс.	%	абс.	
Всего	11,0	11	48,2	104	46,0	92	35,6	63	23,9	31	15,5	13	44,6	20
p < 0,001 (1-2; 1-3; 1-4; 1-7; 2-5; 2-6; 3-5; 3-6; 6-7)														
p < 0,01 (4-6; 5-7); p < 0,05 (1-5; 2-4; 4-5)														
Кожа, мягкие ткани	18,2	2	5,8	6	7,6	7	6,3	4	12,9	4	15,4	2	8,0	2
Ротовая полость	0,0	-	20,2	21	19,6	18	23,8	15	16,1	5	7,7	1	8,0	2
Легкие / бронхи	27,3	3	25,0	26	19,6	18	15,9	10	25,8	8	30,7	4	28,0	7
ЖКТ	0,0	-	7,7	8	6,5	6	9,5	6	3,2	1	0,0	-	12,0	3
Мочеполовая системы	18,2	2	4,8	5	4,3	4	4,8	3	6,5	2	7,7	1	4,0	1
П/ректальная клетчатка	0,0	-	5,8	6	7,6	7	6,3	4	12,9	4	7,7	1	4,0	1
ЛОР-органы	27,2	3	3,8	4	3,3	3	3,2	2	9,7	3	23,1	3	12,0	3
Инвазивный микоз легких	0,0	-	10,6	11	13,0	12	11,1	7	3,2	1	0,0	-	12,0	3
Инвазивный микоз ЦНС	0,0	-	1,0	1	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-
Инвазивный микоз ППН	0,0	-	0,0	-	1,1	1	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-
Сепсис	0,0	-	3,8	4	3,3	3	4,8	3	0,0	-	0,0	-	4,0	1
Септический шок	0,0	-	2,9	3	4,3	4	6,3	4	0,0	-	0,0	-	4,0	1
Вирусное поражение	9,1	1	8,6	9	9,8	9	8,0	5	9,7	3,0	7,7	1	4,0	1
Примечание: p — для χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность; П/ректальная клетчатка — параректальная клетчатка; ЦНС — центральная нервная система; ППН — придаточные пазухи носа.														

невича и А.Н. Алферова [4]. Сывороточный уровень цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- γ) исследовали с использованием иммуноферментных тест-систем («Цитокин», «Протеиновый контур», Россия) согласно инструкции производителя. Оценку функционального состояния Т-лимфоцитов проводили по результатам реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с Т-клеточными митогенами, в качестве которых использовали фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалином А (Кон А) по методике Дж. Бендиксен и соавт. [2] в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона [6]. Определение параметров фагоцитарной способности нейтрофилов крови по методу Н.В. Васильева и соавт. [3] в модификации В.Г. Морозова и В.Х. Хавинсона [6].

Группа контроля (ГК), была сформирована при профилактических осмотрах на базе поликлиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и включала 100 человек моложе 60 лет.

Для определения наиболее значимых показателей иммунитета использовался дискриминантный анализ Фишера с использованием пошагового метода. Количество заданных шагов соответствовало количеству исследуемых показателей иммунитета. Оценка значимости частот распределения изучаемых признаков в группах проводилась с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и их обсуждение

У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах первичной атаки заболевания (48,2%), проведения циклов индукции (46%) и консолидации (35,6%), а также при рецидиве заболевания (44,6%) с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии (23,9%) и достижением уровня ГК (11,0%) на этапах наблюдения (15,5%). При этом на этапах проведения индукции и консоли-

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Частная λ	F — критерий Фишера	p — критерий
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,383528	88,4055	< 0,0001
Т-хелперы/индукторы ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+$), $\times 10^9/\text{л}$	0,411787	78,5641	< 0,0001
NK-клетки, экспрессирующие маркер активации HLA-DR, ($\text{CD56}^+\text{HLA-DR}^+$),%	0,45899	64,8282	< 0,0001
Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (Т-NK-клетки), ($\text{CD3}^+\text{CD56}^+$),%	0,498215	55,3942	< 0,0001
ФНО- α , пг/мл	0,51653	51,4797	< 0,0001
Регуляторные Т-клетки ($\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}\text{CD45}^+$),%	0,552145	44,6115	< 0,0001
ИЛ-2, пг/мл	0,553796	44,3146	< 0,0001
$\gamma\delta$ -Т-клетки ($\text{CD3}^+\text{TCR}\gamma\delta^+\text{TCR}\alpha\beta^-$),%	0,557867	43,5898	< 0,0001
Ig G, г/л	0,623137	33,2631	< 0,0001
NK-клетки, экспрессирующие α -цепь антигена CD8 ($\text{CD3}^-\text{CD8}^+$),%	0,695841	24,041	< 0,0001
В-лимфоциты (CD19^+),%	0,710604	22,399	< 0,0001
ЦИК, отн. ед.	0,711904	22,2576	< 0,0001
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие α	0,771651	16,2758	0,0002
Активированные В-лимфоциты ($\text{CD3}^-\text{CD25}^+$), $\times 10^9/\text{л}$	0,840704	10,4213	0,002

Таблица 3. Характеристика ЛКФ показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	Код переменной	ЛКФ	
		ЛКФ (ИО)	ЛКФ (без ИО)
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	X 1	1041,10	786,48
Т-хелперы/индукторы ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+$), $\times 10^9/\text{л}$	X 2	-2478,39	-1849,06
NK-клетки, экспрессирующие маркер активации HLA-DR, ($\text{CD56}^+\text{HLA-DR}^+$),%	X 3	-1237,99	-938,41
Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (Т-NK-клетки), ($\text{CD3}^+\text{CD56}^+$),%	X 4	23,74	18,41
ФНО- α , пг/мл	X 5	91,45	69,63
Регуляторные Т-клетки ($\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}\text{CD45}^+$),%	X 6	151,88	119,60
ИЛ-2, пг/мл	X 7	14,39	10,79
$\gamma\delta$ -Т-клетки ($\text{CD3}^+\text{TCR}\gamma\delta^+\text{TCR}\alpha\beta^-$),%	X 8	7,45	5,70
Ig G, г/л	X 9	6,66	5,15
NK-клетки, экспрессирующие α -цепь антигена CD8 ($\text{CD3}^-\text{CD8}^+$),%	X 10	82,65	61,52
В-лимфоциты (CD19^+),%	X 11	12,32	8,14
ЦИК, отн. ед.	X 12	3,21	2,50
Активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие α	X13	337,91	239,08
Активированные В-лимфоциты ($\text{CD3}^-\text{CD25}^+$), $\times 10^9/\text{л}$	X 14	0,76	0,54
Константа		-1058,22	-611,12

дации тяжелые ИО были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений, а на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладаем тяжелых ИО связанных с поражением легких

и бронхов, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей и ЛОР — органов (табл. 1).

С целью определения наиболее информативных показателей иммунной системы, которые можно использовать для определения группы риска развития тяжелых

Таблица 4. Характеристика показателей иммунитета, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

Показатели	ГК (n=10)	Больные с ИО (n=85)	Больные без ИО (n=78)	p — уровень
	1	2	3	
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2,41	1,3	1,6	$p < 0,01$ (1–3); $p < 0,001$ (1–2; 2–3)
	1,7 2,6	1,1 1,4	1,4 2,0	
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,83	0,43	0,57	$p < 0,01$ (1–2); $p < 0,001$ (1–3; 2–3)
	0,65 0,87	0,38 0,58	0,51 0,72	
CD56 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	4,6	4,1	3,2	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	3,0 5,4	3,6 5,2	2,3 4,4	
CD3 ⁺ CD56 ⁺ , %	5,2	7,6	6,5	$p < 0,001$ (1–2; 1–3; 2–3)
	4,0 6,9	5,6 8,3	4,6 7,2	
ФНО- α , пг/мл	2,7	33,5	26,2	$p < 0,001$ (1–2; 1–3); $p < 0,01$ (2–3)
	1,5 6,5	24,0 58,0	21,8 42,2	
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD45 ⁺ , %	3,5	7,5	5,6	$p < 0,01$ (1–2); $p < 0,05$ (1–3; 2–3)
	3,2 4,1	5,4 8,2	4,8 6,2	
ИЛ-2, пг/мл	8,5	48,2	36,5	$p < 0,001$ (1–2; 1–3); $p < 0,01$ (2–3)
	1,5 9,5	27,5 59,9	21,2 43,7	
CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$ ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁻ , %	3,8	3,2	2,3	$p < 0,05$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	2,7 5,3	2,9 4,2	2,0 3,6	
IgG, г/л	12,2	15,2	13,8	$p < 0,01$ (1–2; 1–3); $p < 0,05$ (2–3)
	10,3–13,2	13,9 16,5	11,9 16,5	
CD3 ⁻ CD8 ⁺ , %	4,7	3,8	2,7	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	4,5 5,1	3,2 4,3	2,1 3,2	
CD19 ⁺ , %	14,5	3,5	5,4	$p < 0,01$ (1–2; 1–3; 2–3)
	11,2–16,4	1,9 3,9	3,1 6,5	
ЦИК, отн. ед.	47,5	71,0	58,5	$p < 0,001$ (1–3; 2–3); $p < 0,01$ (1–2)
	34,0 57,0	25,0 75,0	36,5 77,0	
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,23	0,26	0,19	$p < 0,05$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	0,19 0,24	0,21 0,29	0,15 0,21	
CD3 ⁻ CD25 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,05	0,04	0,06	$p < 0,001$ (1–2); $p < 0,01$ (1–3; 2–3)
	0,04–0,06	0,03–0,05	0,05–0,07	

ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет, был проведен линейный дискриминантный анализ Фишера путем вычисления линейных классификационных функций (ЛКФ).

Все больные ОМЛ моложе 60 лет были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили больные, у которых в процессе лечения и обследования были диагностированы тяжелые ИО — подгруппа «ИО» (n = 85). Вторую подгруппу составляли больные, у которых в процессе наблюдения не развивались тяжелые ИО — подгруппа «без ИО» (n = 78).

Наиболее значимые параметры дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет

расположенные в порядке убывания наибольшего вклада представлены в таблице 2.

Значения коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций представлены в таблице 3.

Полученное уравнение ЛКФ для показателей иммунитета модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет имело следующий вид:

$$\text{ЛКФ (ИО)} = -1058,22 + 1041,10 \times X_1 - 2478,39 \times X_2 - 1237,99 \times X_3 + 23,74 \times X_4 + 91,45 \times X_5 + 151,88 \times X_6 + 14,39 \times X_7 + 7,45 \times X_8 + 6,66 \times X_9 + 82,65 \times X_{10} + 12,32 \times X_{11} + 3,21 \times X_{12} + 337,91 \times X_{13} + 0,76 \times X_{14};$$

Таблица 5. Классификация больных ОМЛ моложе 60 лет по признаку «ИО — без ИО» в зависимости от расчета ЛКФ и результатов исхода после завершения наблюдения

Подгруппы после завершения наблюдения	Подгруппы, сформированные на основании расчета ЛКФ до начала наблюдения		Всего абс.
	отнесены к подгруппе «ИО»	отнесены к подгруппе «без — ИО»	
Есть ИО	37	6	43
Без ИО	5	32	37
Всего:	42	38	80

ЛКФ (без ИО) = $-611,12 + 786,48 \times X_1 - 1849,06 \times X_2 - 938,41 \times X_3 + 18,41 \times X_4 + 69,63 \times X_5 + 119,60 \times X_6 + 10,79 \times X_7 + 5,70 \times X_8 + 5,15 \times X_9 + 61,52 \times X_{10}$.

При анализе матрицы установлено, что процент правильных классификаций объектов составил 91,0%, что свидетельствовало о хорошей разделительной способности данной модели. Подставив в каждое уравнение значение кодов переменной, то есть фактические результаты показателей больного, можно рассчитать ЛКФ, после чего больной может быть распределен в группу по наибольшему значению.

Больные ОМЛ моложе 60 лет будут относиться к группе риска развития ИО при ЛКФ (ИО) > ЛКФ (без ИО), а при ЛКФ (без ИО) > ЛКФ (ИО) будут относиться к группе больных с низким риском возникновения тяжелых ИО.

При анализе показателей иммунитета, являющихся значимыми параметрами дискриминантной модели «ИО — без ИО» у больных ОМЛ моложе 60 лет было установлено, что у больных с тяжелыми ИО по сравнению с больными без тяжелых ИО наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов на 18,8%, CD3⁺ CD4⁺ на 24,6%, CD3⁻ CD25⁺ на 33,3% и относительного количества CD19⁺ на 35,2%, при повышении относительного количества CD56⁺ HLA- DR⁺ на 28,1%, CD3⁺ CD56⁺ на 16,9%, CD4⁺ CD25^{bright} CD45⁺ на 33,9%, CD3⁺ TCRγδ⁺ TCRαβ⁻ (%) на 39,1%, CD3⁻ CD8⁺ на 40,7% и абсолютно количества CD3⁺ CD25⁺ на 36,8%, а также содержания ФНО-α на 27,9%, ИЛ-2 на 32,1%, Ig G на 10,1%, ЦИК на 21,4% (табл. 4).

В то же время у больных ОМЛ моложе 60 лет с тяжелыми ИО по сравнению с ГК наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов на 45,8%, CD3⁺ CD4⁺ на 48,2%, CD3⁻ CD25⁺ на 20,0% и относительного количества CD56⁺ HLA- DR⁺ на 10,9%, CD3⁺ TCRγδ⁺ TCRαβ⁻ на 15,8%, CD3⁻ CD8⁺ на 19,1%, CD19⁺ в 4,1 раза и при повышении относительного количества CD3⁺ CD56⁺ на 46,2%, CD4⁺ CD25^{bright} CD45⁺ в 2,1 раза и абсолютно количества CD3⁺ CD25⁺ на 13,0%, а также

содержания ФНО-α в 12,4 раза, содержания ИЛ-2 в 5,7 раза, Ig G на 24,6%, ЦИК в 1,5 раза (табл. 4).

На основании расчета ЛКФ по результатам значений наиболее информативных показателей иммунитета, определенных в результате дискриминантного анализа, предложен способ прогнозирования развития тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения. Данный способ был апробирован на 80 больных ОМЛ того же возраста.

Результаты классификации исходов по признаку «ИО — без ИО», сформированные в зависимости от расчета ЛКФ по данным обучающей выборки и их сравнение с классификацией, наблюдавшейся в опытной группе после завершения наблюдения представлены в таблице 5.

Из таблицы следует, что в подгруппе больных ОМЛ, с развившимися тяжелыми ИО, предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 86,0% случаев (совпадение частоты возникновения тяжелых ИО у 37 из 43 больных), а в подгруппе больных, у которых не наблюдалось развитие тяжелых ИО, совпадение прогнозируемого исхода с реальными результатами составило 86,5% (совпадение результатов у 32 из 37 больных).

Проведенный анализ показывает, что полученные математические модели прогноза тяжелых ИО у больных ОМЛ моложе 60 лет обладают достаточной чувствительностью (86,0%), специфичностью (86,5%) и диагностической эффективностью (86,3%) с допустимой долей ложноотрицательных (14,0%) и ложноположительных ответов (13,5%).

Выводы

1. У больных ОМЛ моложе 60 лет наибольшая частота тяжелых ИО обнаружена на этапах первичной атаки заболевания и проведения индукции и консолидации, а также при рецидиве заболевания с тенденцией к снижению на этапах проведения поддерживающей терапии и до-

стижением уровню ГК на этапах наблюдения. При этом на этапах проведения индукции и консолидации тяжелые ИО были связаны с поражением легких и бронхов, ротовой полости и ИМ при значительной доле септических осложнений, а на этапах проведения поддерживающей терапии и наблюдения отмечалось снижение частоты ИМ и септических осложнений с преобладаем тяжелых ИО связанных с поражением легких и бронхов, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей и ЛОР-органов;

2. Прогностическими факторами развития тяжелых ИО у больные ОМЛ моложе 60 лет, полученные входе дискриминантного анализа, являются снижение показате-

телей абсолютного количества лимфоцитов, $CD3^+ CD4^+$ ($\times 10^9/л$), $CD19^+$ (%), $CD3^- CD25^+$ ($\times 10^9/л$) и повышение показателей $CD56^+ HLA-DR^+$ (%), $CD3^+ CD56^+$ (%), ФНО- α , $CD4^+ CD25^{bright} CD45^+$ (%), ИЛ-2, $CD3^+ TCR\gamma\delta^+ TCR\alpha\beta^-$ (%), Ig G, $CD3^- CD8^+$ (%), ЦИК, $CD3^+ CD25^+$ ($\times 10^9/л$).

3. Применение показателей иммунитета в диагностической модели в виде набора ЛКФ позволяет определить группу риска развития тяжелых ИО у больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет и является высокочувствительным информативным способом прогнозирования развития этих осложнений перед началом очередного этапа терапии или на этапах наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев, Б. В. Восстановление лимфоцитов периферической крови у пациентов с гематологическими заболеваниями после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б. В. Афанасьев, В. Н. Вавилов, А. Р. Цандер // Терапевтический архив. — 2007. — № 7. — С. 44–47.
2. Бендиксен, Дж. Ингибция миграции человеческих лимфоцитов / Дж. Бендиксен., К. Бенацен, Ж. Е. Клаузен и соавт. // Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика: Пер. с англ. — М., 1980. — С. 264–276.
3. Васильев, С. А. Протокол диагностики и лечения острого ДВС–синдрома Текст. / С. А. Васильев, А. И. Воробьев, В. М. Городецкий // Проблемы гематологии и переливания крови. — 1999. — № 3. — С. 40–43.
4. Гриневич, Ю. А. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферов // Лабораторное дело. — 1981. — № 8. — С. 493–496.
5. Козлов, В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса / В. К. Козлов // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 4. — С. 65–76.
6. Морозов, В. Г. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований: Методы оценки Т- и В-систем иммунитета / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон. — Л., Воен.-мед. акад. — 1980. — 43 с.
7. Савченко, В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 289–342.
8. Семелев, В. Н. Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных острым миелоидным лейкозом с сепсисом / В. Н. Семелев, В. В. Тыренко, В. Ю. Никитин, А. К. Юркин, И. А. Сухина, Л. А. Тараканова // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 3 (55). — С. 43–46.
9. Шадринова, О. В. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии: дисс. ... канд. мед. наук: 03.02.12, 14.03.09 / Шадринова Ольга Витальевна. — СПб., 2014. — 126с.
10. Arber, D. A. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / D. A. Arber [et al.] // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 20. — P. 2391–2405.
11. Casadevall, A. Host–pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity / A. Casadevall, L. A. Pirofski // Infect. Immun. — 1999. — Vol. 67, № 8. — P. 3703–3713.
12. Gupta, A. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. / A. Gupta, M. Singh, H. Singh et al. // Med. Oncol. — 2010. — Vol. 27, № 4. — P. 1037–1045.
13. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Carbonasa, J. Heremans // Immunochemistry. — 1965. — № 61. — P. 235–264.
14. Pagano, L. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study / L. Pagano, M. Caira, A. Candoni et al. // Haematologica. — 2010 — Vol. 95, № 4. — P. 644–650.
15. Vardiman, J. W. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J. W. Vardiman [et al.] // Blood. — 2009. — Vol. 114, № 5. — P. 937–951.
16. Sharma, A. Febrile neutropenia in haematological malignancies / A. Sharma, N. Lokeshwar // J. Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 51, Suppl 1. — P. 42–48.

© Семелев Вячеслав Николаевич (vsemelev@yandex.ru), Тыренко Вадим Витальевич (vadim_tyrenko@mail.ru), Юркин Александр Кимович (carotis1956@mail.ru), Никитин Владимир Юрьевич (vladimiryn@mail.ru), Сухина Ирина Александровна (kinya2000@mail.ru), Волошин Сергей Владимирович (servolos@gmail.com), Успенская Ольга Семеновна (o.uspenskaya@mail.ru), Карягина Елена Викторовна (rosa07@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»