

ОШ МАМЛЕКЕТТИК УНИВЕРСИТЕТИНИН ЖАРЧЫСЫ

ВЕСТНИК ОШКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

BULLETIN OF OSH STATE UNIVERSITY

ISSN: 1694-7452 e-ISSN: 1694-8610

№2/2024, 177-186

МЕДИЦИНА

УДК: 616.411-006

DOI: [10.52754/16948610_2024_2_17](https://doi.org/10.52754/16948610_2024_2_17)

**ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD95 НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ РАЗЛИЧНЫХ
ВАРИАНТОВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ**

CD95 ЭКСПРЕССИЯСЫНЫН БАЛДАРДАГЫ КУРЧ ЛЕЙКОЗДУН АР КАНДАЙ
ВАРИАНТТАРЫНЫН ЖҮРҮШҮНӨ ЖАНА ПРОГНОЗУНА ТААСИРИ

IMPACT OF CD95 EXPRESSION ON THE COURSE AND PROGNOSIS OF VARIOUS
ACUTE LEUKEMIAS IN CHILDREN

Тулбаева Айгуль

Тулбаева Айгүл

Tulebaeva Aigul

к.м.н., доцент, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

м.и.к., доцент, С.Д. Асфендияров атындағы Казак улуттук медициналык университети

PhD, Associate Professor, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

tulebayeva.a@kaznmu.kz

Ташенова Гульнар Талиповна

Ташенова Гульнар Талиповна

Tashenova Gulnar Talipovna

д.м.н., Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

м.и.д., С.Д. Асфендияров атындағы Казак улуттук медициналык университети

Dr. S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University

tashenova.g@kaznmu.kz

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD95 НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

Аннотация

Экспрессия антигена CD95 выявлена в 20% случаев ОЛ. Чаще экспрессия антигена CD95 наблюдалась при Pre-B варианте ОЛЛ, Т-ОЛЛ и ОМЛ. При Common варианте ОЛЛ экспрессия антигена CD95 достоверно чаще ассоциировалась с дополнительной экспрессией миелоидных антигенов ($\chi^2_{05} > 3,84$). Обнаружение в фенотипе ОМЛ и Common варианте ОЛЛ антигена CD95 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Частота достижения ремиссии у детей с ОМЛ была достоверно ниже в группе с экспрессией CD95 (21,4%). Резистентными к терапии были 18,2% ($\chi^2_{05} > 3,84$) больных группы Common вариант с экспрессией CD95. Экспрессия антигена CD95 выявлена в 20% случаев ОЛ. Чаще экспрессия антигена CD95 наблюдалась при Pre-B варианте ОЛЛ, Т-ОЛЛ и ОМЛ. При Common варианте ОЛЛ экспрессия антигена CD95 достоверно чаще ассоциировалась с дополнительной экспрессией миелоидных антигенов ($\chi^2_{05} > 3,84$). Обнаружение в фенотипе ОМЛ и Common варианте ОЛЛ антигена CD95 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Частота достижения ремиссии у детей с ОМЛ была достоверно ниже в группе с экспрессией CD95 (21,4%). Резистентными к терапии были 18,2% ($\chi^2_{05} > 3,84$) больных группы Common вариант с экспрессией CD95.

Ключевые слова: острый лейкоз, дети, иммунофенотип бластных клеток, апоптоз.

CD95 ЭКСПРЕССИЯСЫНЫН БАЛДАРДАГЫ КУРЧ ЛЕЙКОЗДУН АР КАНДАЙ ВАРИАНТАРЫНЫН ЖУРУШУНӨ ЖАНА ПРОГНОЗУНА ТААСИРИ

IMPACT OF CD95 EXPRESSION ON THE COURSE AND PROGNOSIS OF VARIOUS ACUTE LEUKEMIAS IN CHILDREN

Аннотация

ШЕХТ95 антигенинин Экспрессиясы ол учурларынын 20% аныкталган. Көбүнчө, ПАСПОР95 антигенинин экспрессиясы прапорщикте байкалган-бардыгы, т-бардыгы жана АМЛ вариантында. Бардык вариантта проприетардык вариантта ВСП95 антигендин Экспрессиясы көбүнчө миелоиддик антигендердин кошумча экспрессиясы менен байланышкан ($\chi^2_{05} > 3,84$). Просеп95 антигенинин фенотипинде жана ОМЛ вариантында ооподо оорунун начар прогнозун көрсөтөт. АМЛ менен ооруган балдардын ремиссияга жетишүү жыштыгы экспрессия тобунда ад95 (21,4%) кыйла төмөн болгон. Терапияга туруктуу 18,2% ($\chi^2_{05} > 3,84$) ВСП варианты экспрессия менен Страх95.

Abstract

CD95 antigen expression is detected in 20% of cases of acute leukemias (AL) in children. More frequent CD95 antigen expression was observed in pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL), T-cell ALL, and acute myeloid leukemia (AML). In cases of common variant ALL, CD95 antigen expression was significantly more associated with additional expression of myeloid antigens ($\chi^2_{05} > 3.84$). Detection of CD95 antigen in the phenotype of AML and common variant ALL indicates an unfavorable prognosis of the disease course. The remission achievement rate in children with AML was significantly lower in the group with CD95 expression (21.4%). Therapy resistance was observed in 18.2% ($\chi^2_{05} > 3.84$) of patients in the common variant group with CD95 expression.

Ачык сөздөр: курч лейкоз, балдар, жарылуу клеткасынын иммунофенотипи, апоптоз.

Keywords: acute leukemia, children, blast cell immunophenotype, apoptosis.

Введение

Проблема лейкозов остаётся одной из важнейших задач медицины. Первое использование протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) показало, что существуют различные прогностические группы заболевания у детей в Казахстане, что подчеркнуло необходимость дальнейшего изучения вопросов диагностики, клиники, лечения и прогноза. Несмотря на значительный прогресс в этой области, лечение острых лейкозов всё ещё в мире сталкиваются с рядом проблем, такими как резистентность к терапии и возникновение рецидивов после успешного лечения (Ленская Р.В. и др, 2002. с. 19; Тулебаева А., 2005, с 27; Иванова А.А., 2000. с. 12). Разнообразие терапевтических эффектов и различные исходы заболевания подчёркивают необходимость более глубокого изучения агрессивности опухолевого процесса с использованием более точных методов идентификации лейкозных клеток.

Общепринятые морфологические и цитохимические методы не могут определить все многообразие вариантов ОЛЛ. Совершенствование методов терапии лейкозов приводит к необходимости все более тонкой идентификации лейкозных клеток. Современным подходом к диагностике гемобластозов является использование иммунологических методов исследования, способных выявить гетерогенность в пределах морфологически однородной популяции клеток (Коленкова Г.В., 2002. с. 28). Это основано на том, что на поверхностной мембране клеток имеются большое количество антигенных структур, которые можно определить в высокоспецифичной иммунологической реакции. Внедрение иммунологических методов в лейкологию позволило получить уникальную информацию, касающуюся фенотипического разнообразия лимфобластов и создать гистогенетически обоснованную классификацию ОЛЛ (Алейникова О.В. и др. 2002, с. 42).

В настоящее время нуждается в дальнейшем изучении прогностической роли отдельных иммунофенотипов и отдельных дифференцировочных антигенов, поскольку каждый из фенотипических маркеров имеет взаимосвязь с пролиферативными, генетическими, рецепторными характеристиками бластной клетки и может влиять на степень чувствительности бластной клетки к противолейкозной терапии. Поэтому актуальным является выявление факторов, влияющих на прогноз заболевания. Гомеостаз организма контролируется не только клеточной пролиферацией и дифференцировкой, но также клеточной смертью. Клеточная смерть является важным компонентом в биологическом процессе. Все большее внимание исследователей всего мира привлекает апоптоз из-за его исключительной роли в обеспечении нормального функционирования иммунной системы и вовлечения в патогенез различных заболеваний (Полосухина Е.Р. и др. 2000, с. 3). Апоптоз – это, активный, фундаментальный генетически контролируемый биологический процесс, который удаляет ненужные и поврежденные клетки. Апоптоз занимает ведущее место в эмбриогенезе и инволюции тканей, поддержании гомеостаза, сохранении клеточного баланса в физиологических условиях, при удалении клеток с генетическими повреждениями, лучевых повреждениях, росте и терминальной дифференцировке. Апоптоз вовлечен в механизм большого количества заболеваний у человека (Владимирская Е.Б. и др. 2001, с. 24). Предполагается, что развитие лейкоза и опухолевый рост является результатом дисбаланса между пролиферацией клеток и запрограммированной клеточной смерти. Механизм индукции апоптоза в нормальных и опухолевых клетках активно изучается в различных лабораториях мира. В результате этих исследований выявлены: поверхностный клеточный рецептор,

воспринимающий сигнал апоптоза, лиганд этого рецептора, механизм передачи сигнала апоптоза в клетке, онкогены (p53) и протоонкогены (BCL-2), регулирующие апоптоз. Оказалось, что в основе апоптоза нормальных и злокачественных клеток лежит рецепторно-лигандная система. Наиболее хорошо характеризуется рецептор смерти CD95 (Fas/APO-1). Ген, кодирующий данный антиген, локализован в хромосоме 10 у человека. Уровень CD95-антигена на лимфоцитах периферической крови зависит от возраста. У новорожденных он экспрессирован очень слабо. У старших детей и здоровых взрослых людей продемонстрировано повышение экспрессии антигена, которое затем прогрессивно увеличивается с возрастом. С возрастом изменяется восприимчивость клеток к CD95-опосредованному апоптозу. Существует три растворимые формы CD95-белка. Этот белок конкурирует с локализованным на мембране рецептором CD95 в связывании лиганда и может индуцировать CD95 опосредованный апоптоз. Повышение сывороточного уровня растворимого CD95 рецептора обнаружено при определенных В- и Т- клеточных лейкозах, аутоиммунных заболеваниях (Осипова Е.Ю. и др. 2003, с. 16). CD95-лиганд – это, трансмембранный белок. Он является членом суперсемейства лигандов фактора некроза опухоли. CD95-лиганд опосредует гибель клеток путем связывания с CD95-рецептором в чувствительных к апоптозу клетках (Барышников А.Ю. и Шишкин Ю.В. 2002). Молекула CD95 сама по себе не убивает клетку, а лишь участвует в передаче сигнала смерти. Механизм передачи, регуляции сигнала и пути ее реализации интенсивно изучаются в последнее время. Интерес к исследованию функции системы CD95 в онкологии возник недавно и связан в первую очередь с вовлеченностью CD95 рецептор - лигандной системы в лекарственно-индуцированный апоптоз при злокачественных новообразованиях. Результаты изучения значимости экспрессии антигена CD95 при ОЛ весьма противоречивы. Согласно литературным данным, часть CD95-активированных Т- клеток являются резистентными к CD95-опосредованному апоптозу после активации, т.е не выявили прогностической значимости экспрессии CD95-антигена при Т-клеточном ОЛЛ у детей. Однако Барышников А.Ю. и соавт. показали, что экспрессия CD95-антигена на мембране бластных клеток является прогностически благоприятным признаком, увеличивая безрецидивную выживаемость больных. Присутствие CD95-антигена на поверхности клетки является обязательным условием индукции апоптоза моноклональных антител (МКА) против CD95-антигена в опухолевых клетках (Smolewska E. et al. 2003, p. 62). Таким образом, исследование злокачественно трансформированных клеток при различных формах гемобластозов предоставляет уникальную возможность оценки нормальных дифференцировочных антигенов на различных стадиях дифференциации. Согласно литературным данным, рецепторно-лигандная система CD95 играет ключевую роль в поддержании гомеостаза в организме, а нарушения в механизмах регуляции апоптоза имеют существенное значение в патогенезе многих заболеваний, включая гематологические расстройства. Поэтому актуальным является изучение экспрессии антигена CD95 с целью определения его прогностической значимости и выявления влияния этого антигена на различные этапы гемопоэза.

В настоящее время крайне важно продолжить изучение прогностической роли различных иммунофенотипов и дифференцировочных антигенов, поскольку каждый из этих фенотипических маркеров связан с пролиферацией, генетическими характеристиками и рецепторной активностью бластных клеток. Это может существенно влиять на чувствительность данных клеток к противолейкозной терапии.

Это улучшит наше понимание биологических особенностей опухолевых клеток и способствует разработке более эффективных лечебных стратегий, индивидуально адаптированных под иммунофенотипические характеристики каждого пациента с лейкозом. В настоящее время крайне важно продолжить изучение прогностической роли различных иммунофенотипов и дифференцировочных антигенов, так как каждый из этих фенотипических маркеров связан с пролиферацией, генетическими особенностями и активностью рецепторов на бластных клетках, что может оказывать влияние на чувствительность этих клеток к противолейкозной терапии. Следовательно, важно выявить факторы, которые влияют на прогноз данного заболевания.

Целью нашего исследования было выявить частоту экспрессии CD95 при различных вариантах острых лейкозов и установить его влияние на течение и прогноз заболевания.

Материалы и методы исследования: При Научном центре педиатрии и детской хирургии исследование у 147 детей с острым лейкозом в возрасте от 10 месяцев до 18 лет. Диагноз ОЛ устанавливали с учетом клинических признаков болезни и подтверждали морфологическим исследованием пунктата костного мозга на основании критерия FAB-классификации. Для иммунофенотипирования клеток костного мозга использовался метод прямой иммунофлюоресценции с применением широкого спектра моноклональных антител к дифференцировочным антигенам миелоидной и лимфоидной линий (HLA-DR, CD1a, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11c, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD19, CD20, CD22, CD33, CD34, CD 95, CD 79, κ , λ , IgM) на проточном лазерном цитометре «FACScan» фирмы «Becton Dickinson» (USA) с использованием программы «Lysis II».

Иммунофенотипирование опухолевых клеток костного мозга проводилось у пациентов с острым лейкозом (ОЛ) до начала лечения при наличии более 50% бластных клеток в образце. Антиген считался положительным при экспрессии на более чем 20% бластных клеток. Согласно результатам наших исследований, структура иммунологических вариантов ОЛ выглядит следующим образом: В-линейный вариант составлял 62,6%, Т-линейный ОЛЛ – 13,8%, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 23,6%. Самым распространенным вариантом ОЛЛ был Common ОЛЛ, составляющий 52,7%. Остальные варианты ОЛЛ в наших исследованиях составили: Pre-pre-B ОЛЛ – 16,1%, Pre-B ОЛЛ – 11,3%, наиболее злокачественный среди В – линейных лейкозов В- ОЛЛ – 1,9%. Среди Т-линейных лейкозов чаще всего встречался зрело-клеточный (Т-ОЛЛ) вариант – 12,9%, реже - промежуточный (пре-Т) – 4,0% и ранний (про-Т) – 1,1%.

Результаты и обсуждения: Проведенный нами анализ частоты маркеров при В-линейных вариантах ОЛЛ показал, что при ранних вариантах (Pre-pre-B, Common, Pre-B) с наибольшей закономерностью выявлялись маркеры CD 19+, HLA-DR (100%). Частота экспрессии CD 20+ увеличивалась по мере повышения степени дифференцировки бластных клеток, тогда как частота экспрессии маркера стволовой клетки CD 34+, выявляемого на клетках Pre-pre-B ОЛЛ в 100% случаев, постепенно уменьшалась. Common ОЛЛ характеризовался в 100% экспрессией CD 10+ при отсутствии κ IgM и λ IgM. В-ОЛЛ, по морфологии отнесенный к FAB L3 характеризовался фенотипом CD 19+, HLA-DR, CD 20+, s Ig M, κ или λ .

При Т-линейном ОЛЛ наиболее специфический пан-Т-клеточный антиген CD 7+, экспрессировался на всех этапах дифференцировки в 91,0%. Антиген CD3+ встречался в 71,6% случаев. Антигены CD4+ и CD8+ присутствовали в 41,8% и 55,2% случаев соответственно. Антиген CD 2+ (рецептор к эритроцитам барана) экспрессировался в 38,8% .

Ранний проТ-1 иммунологический вариант ОЛЛ характеризовался экспрессией CD 7+ в 100%.

Промежуточный Т-2 вариант характеризовался экспрессией 73,3% случаях CD4+ и CD8+ антигенов. Пан-Т-клеточные антигены CD 7+ и CD 2+ присутствовали в 100% и 46,7% случаев соответственно. Экспрессия мембранного CD3+ отсутствовала.

Зрелый Т-клеточный иммунологический вариант ОЛЛ характеризовался появлением мембранного антигена CD3+ в 100% случаев. Пан-Т-клеточный антиген CD7+ экспрессировался в 91,7%. Экспрессия CD4+ или CD8+ обнаружена в 57,7% и 34,6% случаев.

Антиген CD95 был экспрессирован на бластных клетках костного мозга в 20,0 % случаев ОЛ. По данным (Булгакова В.А. 2009, с. 12) повышение сывороточного уровня растворимого CD95 рецептора обнаружено при определенных В- и Т- клеточных лейкозах и аутоиммунных заболеваниях. В связи с этим, с целью выявления частоты встречаемости, клинических и прогностических значений этого феномена, мы разделили каждый вариант ОЛ на две группы: I-я - с «обычным» фенотипом (CD95 Ag-), II-я с дополнительной экспрессией CD95 (CD95 Ag+). Частота экспрессии данного антигена в Pre-pre-B варианте составила 10%, в Common варианте - 13,7%, в Pre-B-33,3%, Т-ОЛЛ 45,5%, ОМЛ-40,6%. Сравнение частоты встречаемости антигена CD95 при различных вариантах ОЛЛ показал, экспрессии антигена CD95 на лимфобластах В - линии дифференцировки увеличивалась в зависимости от степени «иммунологической» зрелости. Наиболее чаще экспрессия наблюдалась при наиболее зрелом, неблагоприятном Pre-B варианте В- линейного ОЛЛ, при Т-ОЛЛ и при ОМЛ. При Common варианте ОЛЛ экспрессия антигена CD95 достоверно чаще ассоциировалась с дополнительной экспрессией миелоидных антигенов ($\chi^2_{05} > 3,84$). Согласно литературным данным (Решетникова Л. К. 2019; Тулебаева А. и Садуова А.Т. 2005, с 234; Плосконос М. и Николаев А. 2015, с. 16; Vermes I. et al. 2000, p.167) эти варианты лейкоза являются неблагоприятными в прогностическом плане и имеют более низкие показателями безрецидивной и общей выживаемости.

Анализ распределения детей с различными вариантами ОЛЛ по полу показал преобладание мальчиков над девочками в группе с дополнительной экспрессией антигена CD95. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,3: 1,0 (56,5% мальчиков и 44,5% девочек).

Анализ распределения детей с ОЛЛ по возрасту показал, что основную группу больных, в фенотипе которых отсутствовала экспрессия антигена CD95 составили дети от 3 до 7 лет ($\chi^2_{05} > 3,84$). ОЛЛ с дополнительной экспрессией антигена CD95 был представлен детьми более старшего возраста. Согласно данным литературы (Алейникова О.В. и др. 2002, с. 42) у детей с ОЛЛ старшего возраста выявлены прогностически неблагоприятные особенности заболевания. У детей старшего возраста и взрослых людей продемонстрировано повышение экспрессии антигена CD95, которое затем прогрессивно увеличивается с возрастом (Савицкий В.П. и др. 2002, с. 3; Заботина Т.Н. 2003, с.23). С возрастом изменяется восприимчивость клеток к CD95- опосредованному апоптозу. ОМЛ не зависимо от наличия или отсутствия дополнительной экспрессии антигена CD95 были представлены в большинстве случаев детьми более старшего возраста: I-я – группа с 0 до 1 года 0%, с 1-3 лет 10,5%, с 7-10 лет 21,1%, с 10-15 лет 47,4%, старше 15 лет 10,5%, II-я группа 15,4%, 7,7%, 15,4%, 7,7%, 38,4%, 15,4% соответственно.

При рассмотрении основных клинико-гематологических особенностей различных В-линейных вариантов ОЛЛ нами не выявлено достоверных различий между группой больных

с экспрессией и без экспрессии антигена CD95. Увеличение печени больше 4 см., селезенки более 3 см. из под края реберной дуги, увеличение периферических лимфатических узлов больше 1 см. в равной степени встречалось в этих группах.

В анализах периферической крови высокий инициальный лейкоцитоз (более 50 тысяч в мкл.) анемический ($< 80\text{г/л}$) и тромбоцитопенический синдромы (< 50 тыс.), также в одинаковой степени отмечались в обеих группах.

Таким образом, анализ не выявил различий инициальных клинико-гематологических особенностей различных В-линейных вариантов ОЛЛ с обычным фенотипом и дополнительной экспрессией антигена CD95.

Контроль эффективности лечения больных с ОЛЛ проводился по оценке количества бластных клеток и количества лейкоцитов в периферической крови на 8, 15 и 33 дни терапии протокола ВФМ, а также с помощью костномозговой пункции на 15 и 33 дни. Эти исследования были необходимы для решения дальнейшей тактики терапии.

Абсолютное количество бластов более 1000 сохранялись на 8 день чаще у детей с экспрессией антигена CD95 (18,7%). Тогда как дети без экспрессии CD95 только в 6,5% не ответили положительно на преднизолоновую профазу. По данным миелограммы на 15 день протокола не вышли в ремиссию 30,4 % детей с экспрессией CD95. На 33 день протокола в 8,7% детей с ОЛЛ данной группы не достигли ремиссии.

Поскольку Pre-pre-B и Pre-B- варианты ОЛЛ были представлены малым количеством больных, наши исследования по изучению результатов лечения были представлены на примере более многочисленной группе Common варианте ОЛЛ. Анализ показал, что резистентными к терапии были 18,2% ($\chi^2_{05} > 3,84$) больных группы с экспрессией CD95. В группе Common вариант без экспрессии антигена CD95 ремиссия была достигнута в 100% случаев. В целом при ОЛЛ прогностической значимости экспрессии антигена CD95 мы не выявили.

Проведенный анализ показал, что присутствие антигена CD95 в фенотипе Т-ОЛЛ не влияло на клинические проявления заболевания и что злокачественность Т-ОЛЛ определяется биологическими особенностями опухолевого субстрата. Несмотря на достижение ремиссии, у больных не зависимо от наличия или отсутствия в фенотипе дополнительной экспрессии антигена CD95 развились очень ранние рецидивы. Следует отметить, что частота рецидивов у детей была сравнительно одинаковой в I-ой (CD95 Ag-) 25% и II-ой (CD95 Ag+) 33,3% группах. Часть CD95-активированных Т- клеток являются резистентными к CD95-опосредованному апоптозу после активации.

Анализ влияния экспрессии антигена CD95 на прогностические особенности течения ОМЛ у детей показал, что частота достижения ремиссии была достоверно ниже в группе с экспрессией CD95 (21,4%), тогда как в группе без экспрессии CD95 ремиссии достигло 78,9% больных.

Выводы: Иммунофенотипическая характеристика опухолевых клеток во многом определяется тем, какие моноклональные антитела и в каких комбинациях выбраны лабораторией. Исследование иммунологических маркеров с помощью широкой панели МКА к антигенам миелоидных и лимфоидных клеток позволяет определить линейную принадлежность бластных клеток и охарактеризовать стадию, на которой произошел блок их дифференцировки.

В структуре иммунологических вариантов ОЛ В-линейный вариант ОЛЛ составлял 62,6%, Т-линейный ОЛЛ 13,8%, ОМЛ-23,6%.

Наиболее часто встречающимся вариантом ОЛЛ был Common ОЛЛ – 52,7%. Среди Т-линейных лейкозов чаще всего встречался зрело-клеточный (Т-ОЛЛ) вариант.

В 20,0 % случаев ОЛ на бластных клетках костного мозга выявлена экспрессия антигена CD95.

Частота экспрессии антигена CD95 в Pre-pre-B варианте составила 10,%, в Common варианте - 13,7%, в Pre-B-33,3%, Т-ОЛЛ 45,5%, ОМЛ-40,6%. Экспрессия антигена CD95 на лимфобластах В - линии дифференцировки увеличивалась в зависимости от степени «иммунологической» зрелости. Наиболее часто экспрессия наблюдалась при наиболее зрелом, неблагоприятном Pre-B варианте В- линейного ОЛЛ, при Т-ОЛЛ и при ОМЛ.

Основную группу больных ОЛЛ, в фенотипе которых отсутствовала экспрессия антигена CD95 составили дети от 3 до 7 лет ($\chi^2_{05} > 3,84$).

При Common варианте ОЛЛ экспрессия антигена CD95 достоверно чаще ассоциировалась с дополнительной экспрессией миелоидных антигенов ($\chi^2_{05} > 3,84$). Согласно литературным данным, эти варианты лейкоза являются неблагоприятными в прогностическом плане и имеют более низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Анализ не выявил различий инициальных клинико-гематологических особенностей различных В-линейных вариантов ОЛЛ с обычным фенотипом и дополнительной экспрессией антигена CD95.

Злокачественность Т-ОЛЛ определяется биологическими особенностями опухолевого субстрата, экспрессия антигена CD95 в фенотипе Т-ОЛЛ не влияет на клинические проявления и прогноз заболевания. Т- лимфобласты - являются резистентными к CD95-опосредованному апоптозу.

Обнаружение в фенотипе ОМЛ и Common варианте ОЛЛ антигена CD95 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Частота достижения ремиссии у детей с ОМЛ была достоверно ниже в группе с экспрессией CD95 (21,4%), тогда как в группе без экспрессии CD95 ремиссии достигло 78,9% больных. Резистентными к терапии были 18,2% ($\chi^2_{05} > 3,84$) больных группы Common вариант с экспрессией CD95.

При одинаковом количестве CD95- антигена на злокачественных клетках активирование системы может или индуцировать апоптоз, или вызвать стимуляцию пролиферации опухолевых клеток или же не оказывать никакого воздействия. Таким образом, поскольку CD95-лиганд опосредует гибель клеток путем непосредственного связывания с CD95-рецептором в чувствительных к апоптозу клеток, то при нарушении CD95 рецептор - лигандной системы происходит блокировка апоптоза. Блокирующее действие возможно обусловлено либо нарушением самого CD95 рецептора, неспособного связываться с трансмембранным CD95-лигандом, либо нарушением синтеза трансмембранного белка CD95-лиганда. В связи с этим повышение экспрессии антигена CD95 на мембране клеток говорит о нарушении CD95 рецептор - лигандной системы.

Таким образом, исследования злокачественно трансформированных клеток при различных формах гемобластозов представляют уникальные возможности для оценки дифференцировочных антигенов на различных стадиях дифференцировки. Литературные данные показывают, что CD95-рецепторно-лигандная система участвует в поддержании гомеостаза в организме, а нарушения в механизмах регуляции апоптоза играют существенную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе и гематологических. Учитывая

неблагоприятное влияние присутствия в иммунофенотипе больных экспрессии антигена CD 95, на прогноз заболевания необходимо продолжить исследование по изучению влияния этого антигена на различных этапах гемопоэза и изучению влияния данного маркера на прогноз заболевания.

Литература

1. Ленская Р.В., Подосенова Н.П., Коленкова Г.В., Пивоварова А.И., Тимаков А.М. иммунофенотипы лейкозных клеток у детей с ОЛ при прогрессировании заболевания. // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – т. 47. - № 4. – с. 19 – 21.
2. Тулебаева А., Методические рекомендации «Иммунофенотипирование клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии как современный метод диагностики лейкозов» Алматы 2005 г – с 27.
3. Иванова А.А. Механизмы антилейкемического действия и возможные пути развития резистентности при использовании глюкокортикоидной терапии ОЛ. // Гематол. и трансфузиол. –2000. – т. 42. - № 2. – с. 12 – 15.
4. Коленкова Г.В. Маркеры ОЛ в диагностике и прогнозе заболевания у детей. // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – т. 47. - № 2. – с. 28 – 35.
5. Алейникова О.В., Потапнев М.П. и др. Совершенствование комплексной диагностики ОЛ у детей в Республике Беларусь. // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – т. 47. - № 2. – с. 42 – 44.
6. Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. и др. Исследование экспрессии антигена CD 95 опосредующий апоптоз, с помощью МКА при гемобластозах.// Гематол. и трансфузиол. – 2000. – т. 45. - № 4. – с. 3 – 6.
7. Владимирская Е.Б., Казначеев К.с., Осипова Е.Ю. Мониторинг апоптоза лейкоцитов периферической крови в норме и у детей, перенесших ОЛЛ. // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – т. 46. - № 4. – с. 24 – 27.
8. Осипова Е.Ю., Астрелина Т.А., Румянцев С.А. и др. Прогностическое значение уровня спонтанного апоптоза лимфоцитов в оценке ответа на индуцированную терапию острого лимфобластного лейкоза у детей. // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – т. 43. - № 1. – с. 16 – 19.
9. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза / М.: Эдиториал УРСС, 2002; 320 с.
10. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. – 2009; 87 (2): 12–18.
11. Smolewska E., Brozik H., Smolewski P. et al. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with juvenile idiopathic arthritis // Ann. Rheum. Dis. –2003; 62: 761–3.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754617/>
12. Тулебаева А., Садуова А.Т. Иммунофенотипические критерии диагностики острых лейкозов // Актюбинск 2005 г.- с 234.
13. Плосконос М., А. Николаев патогенетическая роль ингибитора апоптоза sFas//Врач. - 2015; 5. с. 16-19.

14. Vermes I., Haanen C., Reutelingsperger C. Flow cytometry of apoptotic cell death // J. Immunol. Methods.–2000; 243: 167–90
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022175900002337>
15. Савицкий В.П., Буглова С.Е., Шман Т.В., Алейникова О.В. Особенности показателей клеточного цикла и спонтанного апоптоза бластных клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей. // Гематол. и трансфузиол. – 2002. – т. 47. - № 1. – с. 3 – 6.
16. Заботина Т.Н., Соколовская А.А., Кадагидзе З.Г., Барышников А.Ю. Спонтанный и индуцированный апоптоз у больных лимфопролиферативными заболеваниями. // Клиническая иммунология. - 2003. - №1.- с.23-26.
17. Решетникова Л. К. / учебное пособие, Иммунология. – Благовещенск, 2019. 176 с.
https://www.amursma.ru/upload/iblock/981/Uchebnoe_posobie_Immunologiya.pdf