

Л.Я. Дубей
 О.І. Купчак
 Р.С. Поліщук
 О.О. Трояновська
 І.П. Цимбалюк
 Л.Л. Скоропад
 Н.В. Дубей
 Г.І. Мацик
 В.Є. Логінський

Інститут патології крові
 та трансфузійної медицини
 АМН України

Обласна дитяча спеціалізована
 клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гострий
 лімфобластний лейкоз, діти,
 хіміотерапія, довготривала
 ремісія, В-лімфоцити,
 імуноглобуліни А, М, G.

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ТА У ПЕРІОД ДОВГОТРИВАЛОЇ РЕМІСІЇ

Резюме. Досліджено окремі показники гуморального імунітету у 87 дітей з гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ). Результати досліджень свідчать, що під час програмного лікування з приводу ГЛЛ спостерігається зниження вмісту В-лімфоцитів (CD19⁺) та імуноглобулінів сироватки крові А, М, G. У різні терміни довготривалої ремісії відновлення гуморальної ланки імунітету було нелінійним, повільним і залежало від віку дітей.

ВСТУП

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) у дітей супроводжується вираженими порушеннями імунітету, зумовленими витісненням і пригніченням функції нормального гемо- та лімфопоезу. Інтенсивна програмна хіміотерапія (ХТ) з її цитотоксичною дією є додатковим значним чинником у поглибленні імунодефіцитного стану хворих. Найчастішими клінічними проявами цього є виникнення загальних інфекційних ускладнень різної етіології (бактеріальних, вірусних, грибкових, паразитарних), а у віддалений період — вторинних пухлин, серед яких переважають лімфоїдні неоплазії, асоційовані з вірусом Епштейна—Барр.

В окремі періоди лікування з приводу ГЛЛ на перший план виступають пошкодження різних ланок захисту організму. За даними літератури, під час ХТ основним фактором імунодефіцитного стану є нейтропенія, а після її усунення — пригнічення Т-клітинної ланки [1, 4]. Тим не менше, становить інтерес питання впливу протипухлинного лікування на гуморальний імунітет, який має важливе значення для антибактеріального захисту. В окремих роботах відзначають порушення гуморальної ланки імунітету у дітей з ГЛЛ. Ці розлади перешкоджають локалізації інфекційного вогнища та зумовлюють розвиток генералізованої септичної реакції [2, 5, 7, 9].

Мета дослідження — виявити ступінь пригнічення гуморальної ланки імунітету в результаті проведення сучасної програмної терапії з приводу ГЛЛ у дітей та з'ясування процесу відновлення кількості В-лімфоцитів, а також рівня сироваткових IgA, IgM та IgG під час довготривалої ремісії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спостерігали 87 дітей з ГЛЛ, яким провели інтенсивну терапію за протоколами ГЛЛ-ДГЛЛУ-92, 95 (модифікований протокол німецької групи BFM ALL-BFM-90, 95). Частина хворих обстежували повторно на різних етапах лікування та довготривалої ремісії (загальна кількість досліджень становить 163). Стан гуморального імунітету оцінювали у таких вікових групах: 1–5 років (23 дитини), 6–10 років (37 дітей) та 11–14 років (27 дітей). Розподіл включених у дослідження дітей з ГЛЛ відповідно до етапу лікування чи тривалості ремісії наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл обстежених дітей з ГЛЛ
 залежно від етапу лікування і терміну ремісії

| Етап лікування і термін ремісії | Кількість хворих (досліджень) | Стать (хлопчик/дівчатка) |
|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Консолідація | 20 | 12/8 |
| Реіндукція | 19 | 8/4 |
| Підтримувальна терапія | 22 | 14/8 |
| Закінчення терапії | 27 | 13/14 |
| Ремісія < 3 років | 29 | 15/14 |
| Ремісія 3–5 років | 31 | 15/16 |
| Ремісія > 5 років | 15 | 8/7 |

Діагноз ГЛЛ базувався на результатах клінічного, гематологічного, цитологічного, цитохімічного та імунофенотипового дослідження клітин периферичної крові і/або кісткового мозку відповідно до встановлених критеріїв. Діагностичні дослідження включали: показники гемограми та лейкоцитарної формули, підрахунок мієлограми, оцінку морфологічних ознак бластних клітин крові та кісткового мозку, результати цитохімічних реакцій (мієлопероксидаза, ліпіди, PAS-реакція, кисла фосфатаза). Проведено визначення імунофенотипового варіанту ГЛЛ на основі дослідження поверхневих антиге-

нів бластних клітин за допомогою моноклональних антитіл до лінійно-специфічних і диференційних маркерів T- і B-клітин методом проточної цитофлюориметрії.

Стан гуморальної ланки імунітету у дітей, хворих на ГЛЛ, на різних етапах цитостатичної терапії та під час довготривалої ремісії оцінювали на підставі визначення відносної й абсолютної кількості циркулюючих B-лімфоцитів (CD19⁺) та концентрації імуноглобулінів (Ig) G, A, M у сироватці крові.

Кількісне визначення B-лімфоцитів (CD19⁺) здійснювали на проточному лазерному цитофлюориметрі «FacsCalibur» («Beckton and Dickinson», США) з програмою SimulSET та використанням моноклональних антитіл з подвійним маркуванням (набір антитіл «Simultest IMK-lymphocyt», США) у дітей, в яких були відсутні бласти у периферичній крові. Вміст IgA, M, G у сироватці крові визначали за методом кінетичної нефелометрії на аналізаторі ICS-2 («Beckman», США) з використанням моноспецифічних сироваток проти Ig людини (Нижньоновгородське державне підприємство бактерійних препаратів, Росія)

До контрольної групи увійшли здорові діти віком від 1 до 14 років (n = 83), у яких порушень гуморального імунітету не виявлено. Статистичну обробку результатів досліджень виконали за допомогою про-

грами Excel-7 з пакета Microsoft Office-97 з використанням варіаційного та кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначені нами показники популяції CD19⁺ B-лімфоцитів та IgA, M, G у дітей з ГЛЛ на різних етапах програмного лікування і термінах довготривалої ремісії наведено у табл. 2 і 3.

Зміни рівня CD19⁺-лімфоцитів у дітей з ГЛЛ на різних етапах лікування та термінах довготривалої ремісії мали нелінійний характер і мало відрізнялися у дітей різного віку (рис. 1). Після закінчення індукційного курсу поліхіміотерапії абсолютна кількість CD19⁺-лімфоцитів виявилася зменшеною з коливаннями від 0,09 ± 0,02 до 0,20 ± 0,01 Г/л у всіх вікових групах. Отримані дані свідчать про те, що рівень B-лімфоцитів був мінімальним у дітей наймолодшої вікової групи (до 5 років) і становив 0,09 ± 0,02 Г/л. Проте у дітей віком 6–10 та 11–14 років абсолютна кількість CD19⁺-лімфоцитів була практично однаковою і в середньому становила 0,17 ± 0,09 Г/л при індивідуальних коливаннях 0,12 ± 0,07–0,21 ± 0,08 Г/л. На етапі виконання реіндукційного протоколу відзначено подальше зменшення кількості B-клітин. Так, найнижчий рівень CD19⁺-лімфоцитів виявляли у дітей віком 1–5 та 6–10 років (0,04 ± 0,02 та 0,02 ± 0,01 Г/л відповідно; p < 0,05).

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету у дітей з ГЛЛ на різних етапах лікування (M ± m)

| Показник | Контрольна група (n = 83) | | | Консолідація (n = 20) | | | Реіндукція (n = 19) | | | Підтримувальна терапія (n = 20) | | | Закінчення терапії (n = 27) | | |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років |
| Лейкоцити, Г/л | 7,11 ± 0,91 | 7,22 ± 0,45 | 6,91 ± 0,34 | 2,31 ± 0,17* | 2,93 ± 0,21* | 2,81 ± 0,24* | 2,36 ± 0,17* | 2,47 ± 0,19* | 2,43 ± 0,17* | 2,31 ± 0,21* | 2,52 ± 0,19* | 2,53 ± 0,17* | 4,91 ± 0,19* | 4,41 ± 0,19* | 5,11 ± 0,24* |
| Лімфоцити, Г/л | 2,32 ± 0,04 | 2,63 ± 0,05 | 2,38 ± 0,02 | 1,06 ± 0,09 | 0,84 ± 0,07* | 1,08 ± 0,06* | 2,24 ± 0,10* | 3,16 ± 0,12* | 3,02 ± 0,11* | 1,11 ± 0,07* | 0,96 ± 0,08* | 1,02 ± 0,12* | 2,21 ± 0,09* | 1,98 ± 0,12* | 2,43 ± 0,14* |
| CD19 ⁺ -клітини, %/Г/л | 19,1 ± 0,3/0,52 ± 0,03 | 17,8 ± 0,5/0,51 ± 0,03 | 18,9 ± 0,4/0,47 ± 0,03 | 9,0 ± 0,2*/0,09 ± 0,02* | 11,0 ± 0,3*/0,20 ± 0,01* | 10,0 ± 0,4*/0,15 ± 0,01* | 3,0 ± 0,1*/0,04 ± 0,02* | 5,0 ± 0,2*/0,01 ± 0,01* | 6,0 ± 0,3*/0,70 ± 0,04* | 7,0 ± 0,4*/0,10 ± 0,04* | 9,0 ± 0,2*/0,09 ± 0,02* | 8,0 ± 0,2*/0,03 ± 0,03* | 18,0 ± 0,4*/0,27 ± 0,15* | 12,0 ± 0,2*/0,11 ± 0,06* | 14,0 ± 0,3*/0,13 ± 0,02* |
| IgA, г/л | 0,089 ± 0,024 | 0,097 ± 0,027 | 0,096 ± 0,024 | 0,060 ± 0,021* | 0,069 ± 0,024* | 0,065 ± 0,021* | 0,059 ± 0,019* | 0,080 ± 0,022* | 0,073 ± 0,021* | 0,157 ± 0,018* | 0,048 ± 0,019* | 0,081 ± 0,018* | 0,140 ± 0,027* | 0,058 ± 0,021* | 0,082 ± 0,025* |
| IgM, г/л | 0,124 ± 0,012 | 0,169 ± 0,017 | 0,172 ± 0,027 | 0,060 ± 0,013* | 0,0832 ± 0,017* | 0,072 ± 0,016* | 0,058 ± 0,019* | 0,060 ± 0,015* | 0,069 ± 0,015* | 0,148 ± 0,027* | 0,068 ± 0,020* | 0,085 ± 0,019* | 0,131 ± 0,027* | 0,101 ± 0,031* | 0,080 ± 0,022* |
| IgG, г/л | 0,801 ± 0,031 | 0,832 ± 0,025 | 0,857 ± 0,032 | 0,568 ± 0,033* | 0,965 ± 0,031* | 0,767 ± 0,042* | 0,556 ± 0,037* | 0,413 ± 0,027* | 0,680 ± 0,031* | 0,794 ± 0,064* | 0,508 ± 0,029* | 0,901 ± 0,053* | 0,750 ± 0,044* | 0,581 ± 0,031* | 0,781 ± 0,039* |

У табл. 2 і 3: * p < 0,05 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3

Показники гуморального імунітету у дітей з ГЛЛ у пізні терміни довготривалої ремісії

| Показник | Контрольна група (n = 83) | | | Ремісія | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | | | до 3 років (n = 29) | | | від 3 до 5 років (n = 31) | | | понад 5 років (n = 15) | |
| | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 1–5 років | 6–10 років | 11–14 років | 6–10 років | 11–14 років |
| Лейкоцити, Г/л | 7,11 ± 0,91 | 7,22 ± 0,45 | 6,91 ± 0,34 | 4,90 ± 0,14* | 5,30 ± 0,31* | 5,20 ± 0,20* | 4,60 ± 0,12* | 5,40 ± 0,22* | 6,55 ± 0,13* | 4,70 ± 0,14* | 6,30 ± 0,25* |
| Лімфоцити, Г/л | 2,32 ± 0,04 | 2,63 ± 0,05 | 2,38 ± 0,02 | 1,764 ± 0,030* | 1,817 ± 0,04* | 2,392 ± 0,050 | 2,07 ± 0,03 | 2,052 ± 0,020 | 2,555 ± 0,030 | 3,055 ± 0,040* | 4,032 ± 0,050* |
| CD19 ⁺ -клітини, %/Г/л | 19,1 ± 0,3/0,52 ± 0,03 | 17,8 ± 0,5/0,51 ± 0,03 | 18,9 ± 0,4/0,47 ± 0,03 | 6,00 ± 0,21*/0,11 ± 0,04* | 8,00 ± 0,18*/0,06 ± 0,02* | 13,0 ± 0,5*/0,30 ± 0,12 | 21,0 ± 0,8/0,40 ± 0,03* | 24,0 ± 0,9*/0,58 ± 0,09 | 16,30 ± 0,21/0,40 ± 0,04 | 16,00 ± 0,18/0,28 ± 0,03* | 9,50 ± 0,16*/0,25 ± 0,022* |
| IgA, г/л | 0,089 ± 0,024 | 0,097 ± 0,027 | 0,096 ± 0,024 | 0,184 ± 0,034* | 0,040 ± 0,021* | 0,083 ± 0,024* | 0,025 ± 0,031* | 0,124 ± 0,032* | 0,120 ± 0,029* | 0,205 ± 0,028* | 0,237 ± 0,026* |
| IgM, г/л | 0,124 ± 0,012 | 0,169 ± 0,017 | 0,172 ± 0,027 | 0,125 ± 0,036 | 0,080 ± 0,021* | 0,179 ± 0,034 | 0,176 ± 0,029* | 0,108 ± 0,032 | 0,131 ± 0,031* | 0,120 ± 0,028* | 0,126 ± 0,031* |
| IgG, г/л | 0,80 ± 0,031 | 0,83 ± 0,025 | 0,857 ± 0,032 | 0,736 ± 0,038 | 0,056 ± 0,019* | 0,692 ± 0,029* | 0,834 ± 0,041 | 0,902 ± 0,054 | 1,001 ± 0,067* | 0,857 ± 0,049 | 0,903 ± 0,069 |

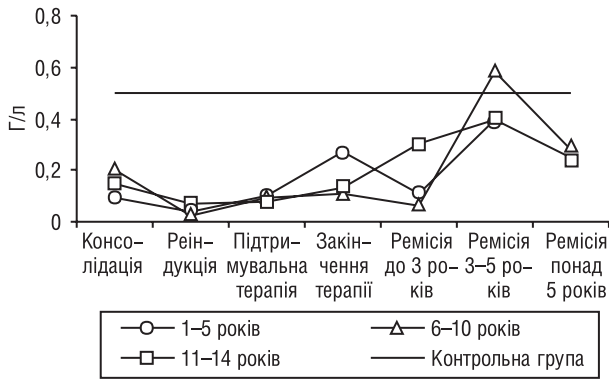


Рис. 1. Динаміка рівня CD19⁺-лімфоцитів у дітей з ГЛЛ

Під час підтримувальної терапії відзначали тенденцію до незначної регенерації кількості В-лімфоцитів в усіх вікових групах. При завершенні програмного лікування середній рівень В-лімфоцитів був низьким. Найвищі показники виявлено у дітей віком 1–5 років.

У різні періоди довготривалої ремісії кількість В-лімфоцитів порівняно із такою в контрольній групі залишалася малою. У дітей віком 1–5 та 6–10 років із тривалістю ремісії до 3 років кількість В-лімфоцитів не відновлювалася. У підлітків 11–14 років відзначали тенденцію до підвищення їх абсолютного рівня. Під час ремісії тривалістю 3–5 років виявлено подальше зростання абсолютних показників рівня CD19⁺-лімфоцитів. Однак у дітей віком 1–5 та 11–14 років цей показник не досягав нормальних величин на відміну від такого у групі дітей віком 6–10 років, у якій рівень В-клітин на попередніх етапах був дуже низьким, а в період ремісії протягом 3–5 років повністю відновлювався. У період ремісії понад 5 років абсолютна кількість CD19⁺-лімфоцитів у вікових групах 6–10 та 11–14 років несподівано зменшувалася.

Середній рівень IgA у дітей різних вікових груп на етапі консолідації був приблизно однаковим зі значними індивідуальними коливаннями, внаслідок чого він вірогідно не був нижчим за норму. Подібну картину відзначали під час проведення реіндукційного протоколу, коли концентрація IgA у хворих дітей істотно не змінювалася. На особливу увагу заслуговують дискордантні зміни вмісту IgA у різних вікових групах, які виявляли як під час підтримувальної терапії, так і на етапі завершення програмного лікування ГЛЛ, а також у ранній період довготривалої ремісії (до 5 років). Так, у дітей наймолодшої групи вже на етапі підтримувальної терапії значно підвищувався рівень IgA, вірогідно перевищуючи показники контрольної групи майже у 2 рази, і утримувався в кінці терапії та під час ремісії до 3 років. У дітей віком від 6 до 10 років відзначали субнормальну концентрацію IgA на цих етапах. У підлітків від 11 до 14 років рівень IgA впродовж усього періоду лікування мав лінійний характер відновлення з поступовим наближенням до норми у ранній період довготривалої ремісії. У більш пізній період довготри-

валої ремісії фіксували феномен «IgA-перехресту». Він характеризувався різким зниженням рівня IgA у дітей віком до 5 років та значним підвищенням — у дітей старших вікових груп (рис. 2).

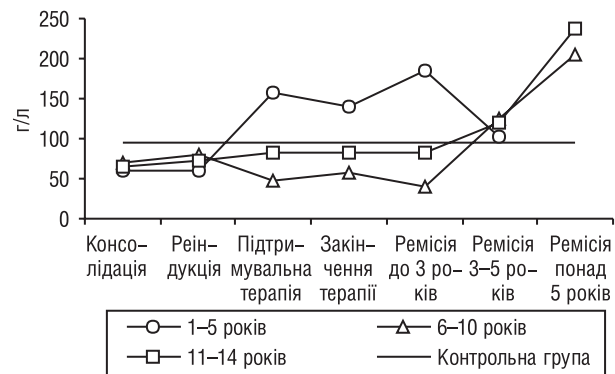


Рис. 2. Динаміка вмісту IgA у дітей з ГЛЛ

Показники концентрації IgM впродовж усього періоду лікування (консолідації ремісії та реіндукції) були значно зниженими (у 2 рази) порівняно з такими у контрольній групі і майже не відрізнялися у хворих різного віку. Під час проведення підтримувального лікування рівень IgM у дітей наймолодшої вікової групи навіть перевищив показник вікової норми і в середньому становив $1,49 \pm 0,28$ г/л, а у старших вікових групах він залишався низьким. Вказані зміни утримувалися і на закінчення цитостатичної терапії. Під час довготривалої ремісії при загальній тенденції до підвищення показники рівня IgM були неоднаковими в окремих вікових групах. Однак у пізній період довготривалої ремісії у дітей старших вікових груп рівень IgM повністю не нормалізувався (рис. 3).

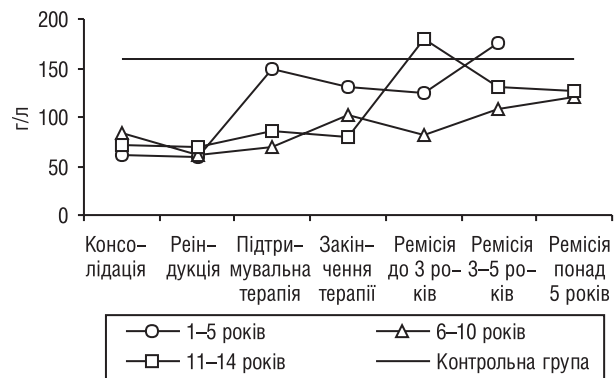


Рис. 3. Динаміка вмісту IgM у дітей з ГЛЛ

У період консолідації середній рівень IgG у молодшій (1–5 років) та найстаршій (11–14 років) групі був вірогідно нижчим за вікову норму, а в середній (6–10 років) — перевищував її (рис. 4). Під час проведення реіндукційного курсу поліхіміотерапії показники концентрації IgG продовжували знижуватися, набуваючи мінімального значення. Найбільш помітним було зниження рівня IgG у дітей 6–10 років, яке утримувалося впродовж усього періоду ліку-

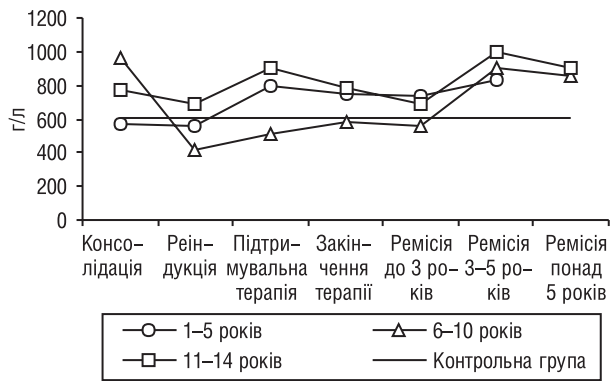


Рис. 4. Динаміка вмісту IgG у дітей з ГЛЛ

вання з деякою тенденцією до нормалізації показників на етапі завершення програмної терапії та у ранній період довготривалої ремісії. Під час підтримувальної терапії показники IgG у дітей наймолодшої вікової групи та підлітків 11–14 років досягнули вікової норми. Слід зазначити, що у ранній період довготривалої ремісії рівень IgG був низьким у всіх вікових групах дітей, у більш пізній, крім найстаршої вікової групи, показники IgG досягнули вікової норми (див. рис. 4).

За даними доступної літератури, на час встановлення діагнозу ГЛЛ рівень Ig сироватки крові та В-лімфоцитів у дітей перебував у межах вікової норми [2, 3, 6, 12]. Під час проведення програмної терапії відзначали глибоку В-клітинну лімфопенію [2, 4]. Деякі автори, визначаючи рівень CD20⁺-лімфоцитів, засвідчують, що він перебував на нижній межі вікової норми чи був субнормальним [5, 10, 14, 15]. За нашими даними, рівень CD19⁺-лімфоцитів на етапі встановлення діагнозу ГЛЛ у дітей також перебував у нормі. Однак на різних етапах лікування показники В-лімфоцитів були неоднозначними, їх відновлення мало нелінійний характер. Зокрема більш помітне зниження рівня В-лімфоцитів виявляли під час проведення консолідації та реіндукційного протоколу. На етапі підтримувальної терапії та завершення програмного лікування фіксували підвищення показників CD19⁺-лімфоцитів, які все ж таки не досягнули вікової норми.

За даними деяких досліджень у ранній період довготривалої ремісії показник В-лімфоцитів перебував у межах вікової норми впродовж усього періоду спостереження (від 1 до 48 міс) [4, 6, 14]. Однак отримані нами дані засвідчують, що на ранніх термінах довготривалої ремісії (до 3 років) рівень CD19⁺-лімфоцитів був досить низьким, особливо у дітей 6–10 років. У більш пізній період довготривалої ремісії (3–5 років і більше) показники В-лімфоцитів були субнормальними і при подальшому спостереженні не досягнули вікової норми.

Відомо, що рівень Ig відображає функціональну здатність В-лімфоцитів [3, 5, 6, 8, 9]. Деякі автори при визначенні показників IgG, М та А під час проведення програмної терапії ГЛЛ виявили їх низький рівень, а його відновлення після закінчення лікуван-

ня було помірним [13]. За даними окремих літературних джерел в ранній період довготривалої ремісії показники Ig сироватки крові у більшості випадків були в межах норми, а в окремих — помірно зниженими [11, 13]. Зокрема досягав повної нормалізації рівень IgG, який зберігався впродовж усього періоду спостереження (48 міс). Вміст IgA відновлюється повільніше, ніж IgG. Найбільш тривалим було зниження концентрації IgM, яка повільно нормалізувалася, і навіть у пізній період довготривалої ремісії залишалася субнормальною [13]. Аналогічну ситуацію щодо відновлення Ig сироватки крові у дітей з ГЛЛ зафіксовано й у наших дослідженнях. Слід відзначити, що нами виявлено чіткий кореляційний зв'язок між рівнем Ig та віком дітей. Зокрема у дітей молодшого віку розлади гуморальної ланки імунітету були більш тривалими.

Таким чином, вивчення рівня В-лімфоцитів (CD19⁺) та Ig A, M, G сироватки крові є передумовою розуміння особливостей функціонування гуморальної ланки імунітету у дітей з ГЛЛ. Виявлені зміни окремих показників гуморального імунітету на різних етапах програмного лікування та термінах довготривалої ремісії дають підстави науково обґрунтувати необхідність проведення імунокорекції, спрямованої на зменшення інфекційних ускладнень цитостатичної терапії.

ВИСНОВКИ

1. У дітей з ГЛЛ виявлено порушення окремих показників гуморальної ланки імунітету (CD19⁺-лімфоцитів, IgA, M, G), що зумовлено супресивною дією лейкемічного клону та цитостатичним впливом програмної ХТ.

2. Під час програмного лікування з приводу ГЛЛ відзначали істотне зниження рівня CD19⁺-лімфоцитів та IgA, M, G, який після його завершення, а також впродовж усього періоду довготривалої ремісії поступово відновлювався, досягаючи субнормального.

3. Ступінь порушення окремих ланок гуморального імунітету (рівня CD19⁺-лімфоцитів, IgA, M, G) залежить від віку дитини. Більш тривалим та глибоким виявилось зниження В-лімфоцитів та Ig сироватки крові у дітей віком 6–10 років. У дітей віком 1–5 та 11–14 років окремі показники гуморальної ланки імунітету швидше наближалися до нормального рівня, набуваючи максимального значення у період довготривалої ремісії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вильчевская ЕВ, Тютюник ВВ, Курилко ЛВ. Динаміка некоторых иммунологических показателей у детей с ОЛЛ. Гематология і переливання крові: Матер наук-практ школи-семінару «Актуальні проблеми протокової цитометрії». К.: 2004: 3–10.

2. Чернишов АВ. Субпопуляція лімфоцитів і дія на організм іонізуючого випромінювання. Укр мед часопис 2004; 5 (43): 120–3.

3. Якобисяк М. Імунологія. К.: Нова книга, 2004: 33–9.

4. Alonko S, Pelliniemi TT, Salmi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992; **69** (6): 1481–6.

5. Caver TE, Slobod KS, Flynn PM, *et al.* Profound abnormality of the B/T lymphocyte ratio during chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1998; **12** (4): 619–22.

6. De Vaan GA, van Munster PJ, Bakkeren JA. Recovery of immune function after cessation of maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia (ALL) of childhood. *Eur J Pediatr* 1992; **39** (2): 113–7.

7. Dejbaksh-Jones S, Hitoaki O, Strober S. Similar rates of production of T and B lymphocytes in the bone marrow. *J Exp Med* 1995; **181**: 2201–11.

8. Engel P, Zhou L, Ord D, *et al.* Abnormal B lymphocyte development, activation, and differentiation in mice that lack or overexpress the CD19 signal transduction molecule. *Immunity* 1995; **3** (1): 39–50.

9. Lowdel MW, Craston R, Samuel O, Wood ME. Evidence that continued remission in patients treated for acute leukemia is dependent upon autologous natural killer. *Br J Hematol* 2002; **117** (4): 821–7.

10. Loken M, Shah V, Dattilio K, *et al.* Flow cytometric analysis of human bone marrow. *J Amer Soc Hematol* 2000; **18**: 393–422.

11. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR, *et al.* Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood* 1994; **84** (7): 2221–8.

12. Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, *et al.* Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; **20** (5): 451–7.

13. Small TN, Keever CA, Weiner-Fedus S, *et al.* B cell differentiation following autologous, conventional or T-cell depleted bone marrow transplantation: a recapitulation of normal B-cell ontogeny. *Blood* 1990; **77**: 1647–56.

14. Storek J, Saxon A. Reconstitution of B-cell immunity following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1992; **9**: 395–408.

15. Westerman J, Pabst R. Lymphocyte subsets in the blood: a diagnostic window of the lymphoid system. *Immunol Today* 1990; **11**: 406–9.

SOME INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA DURING CHEMOTHERAPY AND DURING THE LONG-TERM REMISSION PERIOD

L.Y. Dubej, O.I. Kupchak, R.S. Polischuk, O.O. Troyanovska, I.P. Tsymbaliuk, L.L. Skoropad, N.V. Dubej, G.I. Matsyk, V.E. Loginsky

Summary. *A number of humoral immunity indicators was studied in 87 children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Our findings suggest that in the course of ALL program treatment, B lymphocytes (CD19⁺) and serum immunoglobulins A, M, and G tend to decrease. At different points of a long-term remission, the humoral link of immunity restored in a nonlinear fashion, slowly, and depended on the child's age.*

Key Words: acute lymphoblastic leukaemia, children, chemotherapy, long-term remission, B lymphocytes, immunoglobulins A, M, G.

Адреса для листування:

Дубей Л.Я.

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної

медицини АМН України

E-mail: dubey@ukr.net