

УДК 616.155.392-036.12-092: 612.017.11-07

НАРУШЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

¹Зотина Е.Н., ¹Загоскина Т.П., ¹Малых О.В., ²Гришина И.В.

¹ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России»,
Киров, e-mail: enzotina@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития России, Киров

Проведено исследование содержания субпопуляций NK- и NKT-клеток в периферической крови у 123 больных хроническим лимфолейкозом. Количественное содержание NK- и NKT-клеток оценивали методом проточной цитометрии. Установлено снижение уровня исследуемых субпопуляций NK-клеток у всех пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом по сравнению со здоровыми лицами. Показано, что наиболее высокое количество NK- и NKT-клеток наблюдается у пациентов со стадией А, в период ремиссии заболевания и у больных с «застывшей» формой хронического лимфолейкоза. Наиболее низкие показатели NK- и NKT-клеток свойственны пациентам с продвинутыми стадиями и прогрессирующим течением хронического лимфолейкоза, а также с рецидивом заболевания. Выявлена взаимосвязь уровня NK-клеток с некоторыми иммунологическими параметрами. Результаты исследования позволяют использовать NK- и NKT-клетки в качестве дополнительного критерия прогноза хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, NK-клетки, NKT-клетки, прогноз

IMPAIRMENT OF NATURAL KILLER CELLS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

¹Zotina E.N., ¹Zagoskina T.P., ¹Malykh O.V., ²Grishina I.V.

¹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, e-mail: enzotina@mail.ru;

²Kirov State Medical Academy, Kirov

The investigation of the content of subpopulations of NK-and NKT-cells in peripheral blood was researched among 123 patients with chronic lymphocytic leukemia. The quantitative content of NK-and NKT-cells was assessed with flow cytometry. A reduction in the level of the researched subpopulations of NK-cells has found out among all patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia compared with healthy individuals. It is shown that the highest number of NK-and NKT-cells was observed in patients with stage A disease in remission and in patients with the smoldering form of chronic lymphocytic leukemia. The lowest rates of NK-and NKT-cells are characteristic of patients with advanced and progressive course of chronic lymphocytic leukemia, and the relapse of disease. The interrelation of the level of NK-cells, with some immunological parameters was revealed. The results of the study allow to use NK-and NKT-cells as an additional criterion for the prognosis of chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, NK-cells, NKT-cells, prognosis

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого является клон морфологически зрелых лимфоцитов с иммунофенотипом, соответствующим В-лимфоцитам поздних стадий дифференцировки [3]. Клиническое течение ХЛЛ крайне гетерогенно.

Как показывает практика, стратификация больных ХЛЛ непростая и нуждается в совершенствовании. Вместе с тем на сегодняшний день в распоряжении врачей имеются, по крайней мере, две взаимодополняющие классификации, позволяющие разделить больных в зависимости от стадии опухолевого процесса. Одна из них предложена в 1975 г. K. Rai [7] и активно используется в США. Вторая была опубликована J. Binet в 1981 г. [9] и общепризнанна в Европе и в нашей стране. В обеих классификациях используется один и тот же принцип стадийности ХЛЛ и учитывается степень риска прогрессирования лейкоза, тесно связанная с продолжительностью жизни больных. В основе этих классифика-

ций лежит величина опухолевой массы, которая оценивается по уровню лейкоцитоза, лимфоцитоза, размеров лимфатических узлов и степени увеличения размеров печени и селезенки. Кроме того, учитывается факт наличия анемии или тромбоцитопении. Та и другая классификации с определенной долей вероятности предсказывают прогноз заболевания и ориентирует врача на выбор наиболее рациональной терапии. Больные со стадией А по J. Binet или 0-I по K. Rai в 15–25% случаев, как правило, долгие годы (7–20 лет) не нуждаются в терапии до момента появления признаков прогрессирования болезни. Однако не менее 40–50% пациентов имеют короткую выживаемость, свободную от лечения, и требуют неотложного назначения лечебных мероприятий. Болезнь быстро прогрессирует и проходит всего 2–4 года с момента установления диагноза до смерти больного, несмотря на интенсивную терапию. У других больных болезнь характеризуется вялотекущим течением, необходимость в терапии возника-

ет в ближайшие 3–5 лет от момента постановки диагноза. Медиана выживаемости больных со стадией А составляет 10 лет, со стадией В – 5 лет, со стадией С – 2 года. Прогностическое значение каждой стадии неодинаково и используемые системы стадирования, к сожалению, не различают быстро прогрессирующую и индолентную формы ХЛЛ. Особенно неоднородна группа больных, имеющая стадию А. Именно в этой группе для выделения пациентов высокого риска необходимы дополнительные факторы прогноза.

Известно, что злокачественный рост во многом обусловлен взаимодействием опухоли с иммунокомпетентными клетками. Особенностью ХЛЛ является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы. Данные литературы и наши собственные наблюдения указывают на разнообразные нарушения иммунного ответа у больных ХЛЛ. Исследования последних лет демонстрируют изменения физиологической активности важнейших эффекторных клеток не только системы адаптивного иммунитета – $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов, $CD3^+CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, но и системы естественной резистентности организма – натуральных киллерных клеток (NK- и NKT-клеток) [2, 5, 10, 14].

Естественные киллеры относятся к большому гранулярным лимфоцитам. Они обладают уникальной способностью быстро и без предварительной иммунизации лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными агентами, а также мутировавшие клетки, независимо от антител и комплемента [1, 4, 6, 8]. NK- и NKT-клетки признаны факторами, определяющими вариабельность противоопухолевого иммунитета [4, 11, 13]. Несмотря на возрастающий интерес к особенностям функциональной активности NK-и NKT-клеток и их участию в противоопухолевом иммунитете, в настоящее время количество и динамика этих минорных субпопуляций лимфоцитов у онкогематологических больных изучены недостаточно.

Целью настоящей работы явилась оценка содержания NK- и NKT-клеток у больных ХЛЛ в зависимости от стадии, варианта течения заболевания и определение их прогностического значения.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 123 больных ХЛЛ, из них – 76 (62%) мужчин и 47 (38%) женщин. Возраст обследуемых колебался от 35 до 82 лет (медиана – 59,5 лет).

Диагноз заболевания верифицирован согласно общепринятым критериям, включавшим данные

клинического анализа крови, иммунофенотипирования лимфоидных элементов периферической крови и костного мозга, миелограммы пунктата грудины, гистологического исследования биоптата лимфатического узла и трепанобиоптата подвздошной кости с иммуногистохимией [12]. Кроме того, проводились ЭХО-кардиоскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Определение стадии заболевания проводилось соответственно классификации J. Binet.

У 72 (59%) больных заболевание было диагностировано впервые, из них у 48 (67%) пациентов установлена стадия А, у 24 (33%) больных – стадия В или С. Среди обследованных больных 27 (22%) имели ремиссию заболевания, у 24 (19%) пациентов наблюдался рецидив ХЛЛ. Группу сравнения составили 100 первичных доноров крови.

Материалом при определении иммунофенотипа лимфоцитов служила мононуклеарная фракция периферической крови. Определение иммунофенотипа лимфоидных элементов проводили на проточном цитометре «Epics XL» (Beckman Coulter, Miami, Florida) с использованием специфических моноклональных антител («ДАКО», Дания). Оценивали относительное содержание следующих популяций клеток: зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+CD3^-$), а также NK-клеток ($CD3^-CD16/56^+$) и NKT-клеток ($CD3^-CD16/56^+$). Клетки опухолевого клона определяли по экспрессии антигенов $CD19^+$, $CD5^+$, $CD23^+$, слабой экспрессии $CD20$ и $CD79b$, отсутствию $CD10$ и $FM7$, а также рестрикции легких цепей иммуноглобулинов – к или λ .

При анализе полученных данных использовали метод сравнения выборок (U-критерий Манна-Уитни) и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25 и 75% процентели). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Обработку данных проводили с использованием статистической программы STATISTICA (версия 6.1).

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании субпопуляционно-го состава лимфоцитов периферической крови установлено, что относительное содержание естественных киллерных клеток у пациентов с впервые выявленным ХЛЛ, независимо от стадии заболевания, было в 2,3 раза ниже, чем у здоровых лиц. В контрольной группе медиана уровня NK-клеток в периферической крови составила 12,4% (9,0–17,1), тогда как у больных ХЛЛ – 5,3% (3,8–7,2). Наблюдавшиеся различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$). Минимальное количество NK-клеток у больных ХЛЛ равнялось 1,2%, максимальное значение достигало 18,1%.

Изменения относительного содержания НКТ-клеток в периферической крови у больных ХЛЛ были аналогичны имеющимся изменениям уровня НК-клеток. Так, в группе здоровых доноров медиана содержания НКТ-клеток составила 5,2% (4,6–6,0). У больных с впервые выявленным ХЛЛ медиана количества этих клеток оказалась ниже, чем в группе контроля и равнялась 2,7% (1,6–4,2), ($p < 0,001$).

На первом этапе данной работы была проведена оценка содержания НК- и НКТ-клеток в зависимости от стадии ХЛЛ. У пациентов с продвинутыми стадиями заболевания (В и С по Vinet) наблюдалось более значительное снижение количества НК- и НКТ-клеток по сравнению с больными, имеющими стадию А (табл. 1). Известно, что естественные киллерные клетки играют основную роль в распознавании и уничтожении опухолевых клеток. Вероятно, более низкое количество НК- и НКТ-клеток у больных со стадиями В и С не способно сдерживать прогрессирование опухолевого процесса.

Таблица 1

Относительное содержание НК- и НКТ-клеток у больных ХЛЛ в зависимости от стадии заболевания

Показатель	Стадии заболевания		<i>p</i>
	А (<i>n</i> = 48)	В и С (<i>n</i> = 24)	
НК-клетки, %	6,0 (4,1–7,6)	4,0 (2,8–5,3)	0,001
НКТ-клетки, %	3,7 (2,6–4,6)	1,4 (0,9–1,8)	< 0,001

Особое внимание было обращено на то, что у пациентов, имеющих стадию А ХЛЛ, содержание НК- и НКТ-клеток колебалось

в значительных пределах: от нормального до очень низкого. В связи с этим представляло интерес изучить уровень НК- и НКТ-клеток у больных данной группы в зависимости от варианта течения заболевания. По характеру течения ХЛЛ все больные со стадией А были разделены на 3 группы. Первую группу составили 12 (25%) пациентов с «застывшей» формой ХЛЛ. Во вторую группу вошли 16 (33%) больных с индолентным течением заболевания. В третью группу – 20 (42%) пациентов с прогрессирующим течением ХЛЛ. Формирование групп больных проводили ретроспективно. «Застывшая» форма ХЛЛ характеризовалась минимально выраженными признаками заболевания, которые в течение длительного времени оставались стабильными, больные не нуждались в терапии на протяжении 10 и более лет. Индолентное течение заболевания констатировали спустя 2 года с момента постановки диагноза. У этих больных на протяжении 24 мес. не наблюдалось нарастания лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза. Лимфоузлы, печень и селезенка оставались нормальных размеров. Необходимость назначения химиотерапии возникла в среднем через 42 мес. При прогрессирующем течении ХЛЛ удвоение числа лимфоцитов, увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки и печени, развитие анемии и тромбоцитопении отмечалось в ближайшие 24 мес. от момента постановки диагноза. Показания для базисной терапии появились в среднем через 9,8 мес. Результаты исследования естественных киллеров показали, что у больных с прогрессирующим течением ХЛЛ уровень НК- и НКТ-клеток был достоверно ниже, чем у пациентов с индолентным течением заболевания и с «застывшей» формой ХЛЛ (табл. 2).

Таблица 2

Уровни НК и НКТ-клеток у больных ХЛЛ со стадией А в зависимости от варианта течения заболевания

Показатель	Вариант течения ХЛЛ			<i>p</i>
	прогрессирующее (<i>n</i> = 20)	индолентное (<i>n</i> = 16)	застывшее (<i>n</i> = 12)	
НК-клетки, %	3,9 (2,7–4,4)	6,7 (5,9–7,3)	8,8 (7,6–10,0)	$p_{1-2} = 0,0014$
				$p_{1-3} < 0,001$
НКТ-клетки, %	2,5 (1,9–3,5)	4,2 (3,5–4,6)	5,0 (4,3–5,5)	$p_{1-2} = 0,002$
				$p_{1-3} < 0,001$

При изучении естественных киллерных клеток у больных ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания выявлено, что наиболее выраженное снижение уровня НК-клеток наблюдалось у больных с рецидивом заболевания (рис. 1). Их количество в этой груп-

пе пациентов было в 6,5 раза ниже нормальных показателей (1,9% (1,5–2,4) и 12,4% (9,0–17,1); $p < 0,001$) и почти в 3 раза ниже аналогичного значения в группе больных с впервые диагностированным ХЛЛ (1,9% (1,5–2,4) и 5,3% (3,8–7,2); $p < 0,001$). В то

же время у пациентов, достигших ремиссии заболевания, уровень НК-клеток в 7 раз превышал этот же показатель у больных с рецидивом ХЛЛ (13,2% (9,8–15,2) и 1,9% (1,5–2,3); $p < 0,001$) и в 2,5 раза – значение

у первичных больных (13,2% (9,8–15,2) и 5,3% (3,8–7,2); $p = 0,004$). При этом у подавляющего большинства пациентов (в 78% случаев) данной группы содержание НК-клеток не отличалось от нормы.

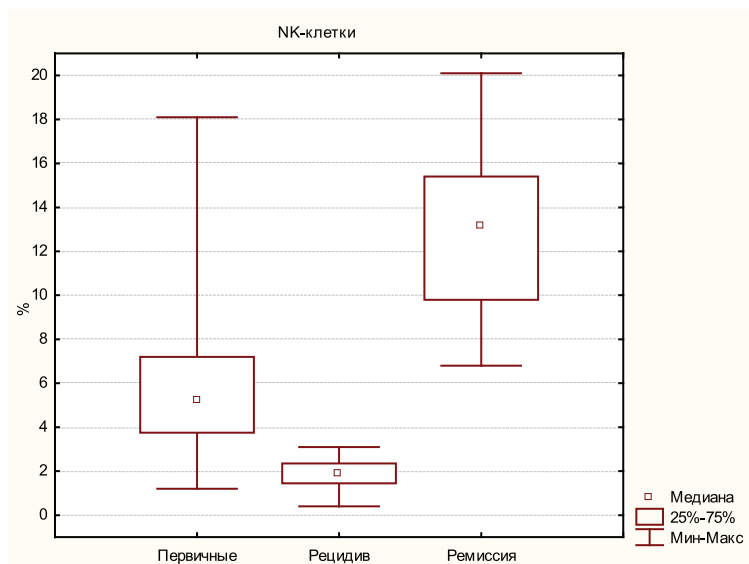


Рис. 1. Относительное содержание НК-клеток в периферической крови у больных ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания

У больных с рецидивом заболевания количество НКТ-клеток также было достоверно ниже, чем в группе контроля, и равнялось 0,7% (0,4–0,8) ($p < 0,001$). У паци-

ентов в ремиссии процентное содержание НКТ-клеток было выше значений здоровых лиц (10,2% (8,6–11,2) и 5,2% (4,6–6,0); $p < 0,001$) (рис. 2).

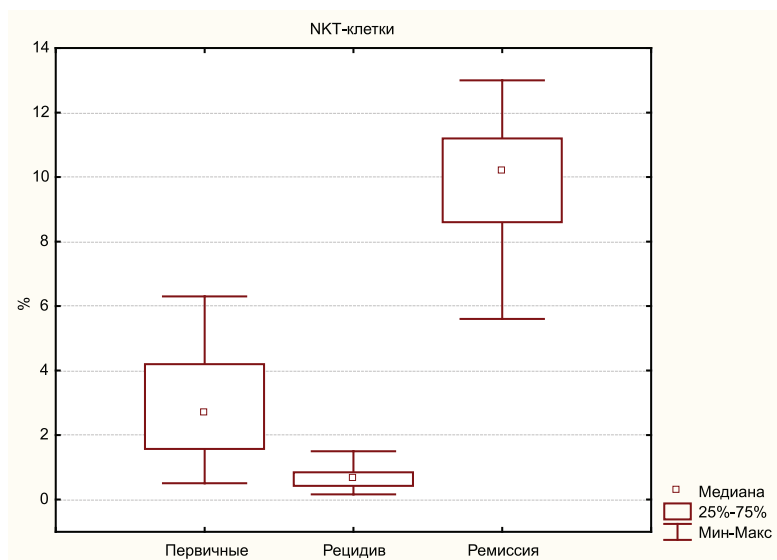


Рис. 2. Относительное содержание НКТ-клеток в периферической крови у больных ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания

При анализе взаимосвязи количества НК-клеток у больных ХЛЛ с некоторыми иммунологическими параметрами установлена положительная корреляция между

содержанием естественных киллеров и относительным количеством $CD3^+CD19^-$ зрелых Т-лимфоцитов ($r = +0,46$; $p < 0,001$), $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов ($r = +0,57$; $p < 0,001$),

CD3⁺CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов ($r = +0,31$; $p = 0,048$) в периферической крови. Кроме того, наблюдалась ассоциация количества НК-клеток с уровнем IgG ($r = +0,69$; $p < 0,001$), IgA ($r = +0,38$; $p = 0,02$) и IgM ($r = +0,50$; $p = 0,01$) в сыворотке крови, а также с фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r = +0,49$; $p = 0,01$). Наряду с этим обнаружена отрицательная корреляция между относительным содержанием НК-клеток и числом лейкоцитов ($r = -0,42$; $p = 0,001$), процентным количеством лимфоцитов в периферической крови ($r = -0,43$; $p = 0,001$), а также с CD3⁺CD19⁺ В-лимфоцитов ($r = -0,54$; $p < 0,001$), что указывает на зависимость размеров опухолевой массы от уровня НК-клеток. Следует подчеркнуть, что содержание НК-клеток у больных ХЛЛ, как и другие факторы иммунного ответа, отражало особенности течения заболевания. Так, прогрессирующее течение ХЛЛ характеризовалось наличием большой опухолевой массы и резким снижением количества естественных киллерных клеток. В то же время для индолентного течения заболевания было свойственно менее выраженное снижение NK- и NKT-клеток и были менее выражены такие признаки заболевания, как абсолютный лимфоцитоз, органомегалия и лимфаденопатия.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о снижении уровня NK- и NKT-клеток у больных с впервые выявленным ХЛЛ по сравнению со здоровыми лицами. Снижение количества NK- и NKT-клеток у больных ХЛЛ указывает на нарушение противоопухолевого иммунитета, степень угнетения которого зависит от стадии и варианта течения заболевания. Наиболее высокое количество NK- и NKT-клеток наблюдается у пациентов со стадией А, в период ремиссии заболевания и у больных с «застывшей» формой ХЛЛ. Наиболее низкие показатели NK- и NKT-клеток свойственны пациентам с продвинутыми стадиями и прогрессирующим течением ХЛЛ, а также с рецидивом заболевания. Учитывая зависимость содержания естественных киллерных клеток от стадии опухолевого процесса и их влияние на характер течения заболевания, определение уровня важнейших активаторов противоопухолевого иммунитета – NK- и NKT-клеток – следует использовать в качестве дополнительного критерия прогноза ХЛЛ.

Список литературы

1. Абакушина Е.В. Определение функциональной активности естественных киллеров человека методом проточной цитофлуориметрии // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – Т. 39, №3. – С. 17–26.
2. Акинфеева О.В. Зависимость функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов периферической крови от уровня иммунорегуляторных Т-лимфоцитов (NKT-клеток и Treg-клеток) у больных хроническим лимфолейкозом // Вестник гематологии. – 2011. – Т. VII, №1. – С. 62–63.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
4. Пинегин Б.В., Дамбаева С.В. NK-клетки: свойства и функции // Иммунология. – 2007. – Т. 28, №2. – С. 105–113.
5. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Клинико-иммунологические проявления и нарушения метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Т. 22, №2. – С. 15–21.
6. Analysis of immunophenotype, lymphocytic subsets and NK cells in patients with B cell chronic lymphoid leukemia / L. Zhang, L. Zhu, H.W. Wang et al. // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 17, №1. – P. 36–39.
7. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J.L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero et al. // Cancer. – 1981. – Vol. 48, №1. – P. 198–206.
8. Caligiuri M.A. Human natural killer cells // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 461–469.
9. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai, A. Sawitsky, E.P. Cronkite et al. // Blood. – 1975. – Vol. 46, №2. – P. 219–234.
10. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL / P. Christopoulos, D. Pfeifer, K. Bartholome et al. // Blood. – 2011. – Vol. 117, №14. – P. 3836–3846.
11. Gibson S.E., Swerdlow S.H., Felgar R.E. Natural killer cell subsets and natural killer-like T-cell populations in benign and neoplastic B-cell proliferations vary based on clinicopathologic features // Hum. Pathol. – 2011. – Vol. 42, №5. – P. 679–687.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky et al. // Blood. – 2008. – Vol. 111, №12. – P. 5446–5456.
13. Prognostic importance of T and NK-cells in a consecutive series of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia / S. Palmer, C.A. Hanson, C.S. Zent et al. // Br. J. Haematol. – 2008. – Vol. 141, №5. – P. 607–614.
14. Prognostic significance of CD8 and CD4 T cells in chronic lymphocytic leukemia / A.P. Gonzalez-Rodriguez, J. Contesti, L. Huergo-Zapico et al. // Leuk. Lymphoma. – 2010. – Vol. 51, №10. – P. 1829–1836.

References

1. Abakushina E.V. *Kliniko-laboratornyy konsilium – Clinical laboratory concilium*, 2011, Vol. 39, no. 3, pp. 17–26.
2. Akinfееva O.V. *Vestnik gematologii – Bulletin of Hematology*, 2011, Vol. VII, no. 1, pp. 62–63.
3. *Klinicheskaya onkogematologia: rukovodstvo dlya vrachey* (Clinical oncohematology), pod red. M.A. Volkova. Moscow: Medicine, 2007, 1120 p.

4. Pinegin B.V., Dambaeva S.V. *Immunologiya – Immunology*, 2007, Vol. 28, no. 2, pp. 105–113.
5. Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2007, Vol. 2, no. 22, pp. 15–21.
6. Analysis of immunophenotype, lymphocytic subsets and NK cells in patients with B cell chronic lymphoid leukemia / L. Zhang, L. Zhu, H.W. Wang et al. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2009. Vol. 17, no. 1. pp. 36–39.
6. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis / J.L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero et al. // *Cancer*. 1981. Vol. 48, no. 1. pp. 198–206.
7. Caligiuri M.A. Human natural killer cells // *Blood*. 2008. Vol. 112. pp. 461–469.
8. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K.R. Rai, A. Sawitsky, E.P. Cronkite et al. // *Blood*. – 1975. Vol. 46, no. 2, pp. 219–234.
9. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL / P. Christopoulos, D. Pfeifer, K. Bartholome et al. // *Blood*. 2011. Vol. 117, no. 14. pp. 3836–3846.
10. Gibson S.E., Swerdlow S.H., Felgar R.E. Natural killer cell subsets and natural killer-like T-cell populations in benign and neoplastic B-cell proliferations vary based on clinicopathologic features // *Hum. Pathol*. 2011. Vol. 42, no. 5. pp. 679–687.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B.D. Cheson, D. Catovsky et al. // *Blood*. 2008. Vol. 111, no. 12. pp. 5446–5456.
12. Prognostic importance of T and NK-cells in a consecutive series of newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia / S. Palmer, C.A. Hanson, C.S. Zent et al. // *Br. J. Haematol*. 2008. Vol. 141, no. 5. pp. 607–614.
13. Prognostic significance of CD8 and CD4 T cells in chronic lymphocytic leukemia / A.P. Gonzalez-Rodriguez, J. Contesti, L. Huergo-Zapico et al. // *Leuk. Lymphoma*. 2010. Vol. 51, no. 10. pp. 1829–1836.

Рецензенты:

Федоровская Н.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры гематологии ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздравсоцразвития России, г. Киров.

Смирнова А.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздравсоцразвития России, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 30.01.2012.