Клиническая онкогематология. 2026;19(4):472–8

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-472-478

Характеристика субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов с холодовой агглютининовой болезнью

П.И. Васильченкова, М.Н. Финякина, О.Ф. Никулина, Н.В. Цветаева, С.М. Куликов, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ) — орфанное заболевание системы крови, основными характеристиками которого являются гемолитическая анемия, повышенный титр холодовых антител и клональность В-лимфоцитов периферической крови и/или костного мозга. Роль дисбаланса Т-клеточных субпопуляций при ХАБ не изучена из-за редкости заболевания и исключительной гетерогенности его клинических и лабораторных проявлений.

Цель. Проанализировать субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов с ХАБ и оценить информативность иммунных показателей для прогноза эффективности лечения и риска развития рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период с 2020 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходили обследование и лечение 128 пациентов с аутоиммунной гемолитической анемией, из них ХАБ была подтверждена у 25. Контрольную группу составили 57 здоровых доноров крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У первичных пациентов с ХАБ выявлено значимое снижение содержания наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти по сравнению с аналогичными субпопуляциями у доноров. У больных ХАБ

Clinical oncohematology. 2026;19(4):472–8

ONCO clinical HEMATOLOGY

RARE HEMATOLOGICAL TUMORS AND SYNDROMES

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-472-478

Pattern of T-Lymphocyte Subpopulation in Patients with Cold Agglutinin Disease

P.I. Vasilchenkova, M.N. Finyakina, O.F. Nikulina, N.V. Tsvetaeva, S.M. Kulikov, I.V. Galtseva, E.A. Lukina

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

BACKGROUND. Cold agglutinin disease (CAD) is an orphan hematologic disease characterized mainly by hemolytic anemia, increased titer of cold antibodies, and clonality of B-lymphocytes in peripheral blood or/and bone marrow. The role of T-cell population imbalance in CAD has not been studied due to the rarity of this disease and extreme heterogeneity of its clinical and laboratory manifestations.

AIM. To analyze the pattern of T-lymphocyte subpopulation in CAD patients and to assess the information value of immune parameters for predicting the treatment efficacy and relapse risk.

MATERIALS & METHODS. Over the period from 2020 to 2023, 128 patients with autoimmune hemolytic anemia were examined and treated at the National Research Center for Hematology, the CAD diagnosis was confirmed in 25 of them. The control group consisted of 57 healthy blood donors.

RESULTS. Primary CAD patients showed significant decrease of naïve and central memory T-cells compared to similar subpopulations in donors. In 3 and 6 months after completion of immunosuppressive therapy with rituximab, CAD patients had a significant increase of T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes as well as a decrease of T-regulatory cells. Among T-helper subpopulations, an increase in Th2

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

через 3 и 6 мес. после окончания иммуносупрессивной терапии ритуксимабом определялось существенное повышение числа Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов наряду с уменьшением Т-регуляторных клеток. Среди субпопуляций Т-хелперов наблюдалось увеличение количества Th2 и Th17. У пациентов, достигших полного гематологического ответа, до начала лечения ритуксимабом имело место статистически значимое повышение уровня Т-хелперов 22-го типа. В случае отсутствия ответа к 3 мес. лечения отмечался резкий подъем числа Т-цитотоксических лимфоцитов с последующим их снижением до исходных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Изучение фенотипического спектра Т-клеток крови показало, что субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных ХАБ и в контрольной группе здоровых доноров отличается количеством наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти. Результаты настоящего исследования не выявили статистически значимой связи этих параметров с ответом на иммуносупрессивную терапию. Единственным показателем, связанным с достижением полного гематологического ответа на лечение ритуксимабом, было исходно большее содержание Th22 в сравнении с донорской популяцией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холодовая агглютининовая болезнь, аутоиммунная гемолитическая анемия, холодовые антитела, гемолиз, субпопуляции лимфоцитов, ритуксимаб.

and Th17 cells was reported. The patients who achieved complete hematologic response prior to rituximab therapy, demonstrated a significant increase in Th22 cells. After 3 months of treatment, non-responders showed a drastic increase in cytotoxic T-lymphocytes followed by a decrease to baseline.

CONCLUSION. The analysis of the phenotypic spectrum of T-cells demonstrated the difference between the count of naïve and central memory T-cells in CAD patients and healthy donors. This study revealed no significant association of these parameters with the response to immunosuppressive therapy. The only factor associated with achieving complete hematologic response to rituximab was a higher Th22 baseline level compared to donor population.

KEYWORDS: cold agglutinin disease, autoimmune hemolytic anemia, cold antibodies, hemolysis, lymphocyte subpopulation, rituximab.

Получено: 3 апреля 2026 г.
Принято в печать: 7 сентября 2026 г.

Received: April 3, 2026
Accepted: September 7, 2026

Для переписки: Полина Игоревна Васильченкова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(903)278-22-55; e-mail: myatnikovap@mail.ru

For correspondence: Polina Igorevna Vasilchenkova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(903)278-22-55; e-mail: myatnikovap@mail.ru

Для цитирования: Васильченкова П.И., Финякина М.Н., Никулина О.Ф. и др. Характеристика субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов с холодовой агглютининовой болезнью. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):472–8. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-472-478.

For citation: Vasilchenkova P.I., Finyakina M.N., Nikulina O.F., et al. Pattern of T-Lymphocyte Subpopulation in Patients with Cold Agglutinin Disease. Clinical oncohematology. 2026;19(4):472–8. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-472-478.

ВВЕДЕНИЕ

Холодовая агглютининовая болезнь (ХАБ) — редкая форма аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА), при которой в результате нарушения механизмов иммунной толерантности происходит образование так называемых холодовых аутоантител к поверхностным структурам эритроцитов. Заболеваемость ХАБ составляет 0,6–1,2 случая на 100 000 населения в год [1].

Холодовые аутоантитела при ХАБ представлены моноклональными иммуноглобулинами класса М (IgM), которые вызывают гемолиз при температуре 4–34 °С [2, 3]. После присоединения IgM к мембране эритроцитов происходит активация системы комплемента, расщепление ключевого компонента С3 с образованием С3b-фрагментов, обладающих свойствами опсонинов, т. е. способностью прикрепляться к поверхностным структурам клеток-мишеней — эритроцитов, которые затем секвестрируются макрофагами, главным образом в печени (внесосудистый или внутриклеточный гемолиз) [4]. Дальнейшая активация каскада комплемента приводит к образованию С5b-фрагментов, которые запускают сборку мембраноатакующего комплекса, ответственного за повреждение мембраны эритроцитов и развитие внутрисосудистого гемолиза [5, 6]. Основным механизмом разрушения эритроцитов при ХАБ является внесосудистый гемолиз, а внутрисосудистый присоединяется при тяжелом течении заболевания [7].

По современным представлениям ХАБ относят к хроническим В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям, поскольку у пациентов, как правило, в В-лимфоцитах определяется клональная перестройка в генах тяжелой или легкой цепи иммуноглобулинов. Однако как таковые клинические и морфологические

проявления лимфопролиферативного заболевания при этом отсутствуют [8].

Диагноз ставят на основании клинической и лабораторной картины АИГА: прямая проба Кумбса, как правило, слабоположительная с полиспецифической сывороткой, присутствуют холодовые антитела в повышенном титре (≥ 64) [9]. Исследование костного мозга является необходимым компонентом диагностики при впервые выявленных случаях ХАБ. Гистологическое исследование позволяет оценить компенсаторные возможности костного мозга (гиперплазию эритроидного ростка) и подтвердить или исключить вторичный характер ХАБ, на долю которой приходится более 50 % случаев, чаще всего развивающихся на фоне лимфопролиферативных заболеваний [10].

Лечение симптоматической ХАБ представляется трудной задачей. Глюкокортикостероиды (ГКС) и спленэктомия малоэффективны, поскольку внутриклеточный гемолиз происходит преимущественно в печени [8]. Существует два основных подхода к терапии ХАБ: воздействие на патологический клон В-лимфоцитов и подавление активности системы комплемента [11]. В Российской Федерации единственной опцией в терапии ХАБ является ритуксимаб, который назначается по решению врачебной комиссии («off-label»), т. к., согласно инструкции, в показаниях к применению препарата АИГА не прописана.

В настоящее время механизмы разрушения эритроцитов, нагруженных аутоантителами, достаточно хорошо изучены, однако инициальные процессы, запускающие продукцию антител к антигенам собственных эритроцитов, остаются неясными [12]. Установлено, что при аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани нарушаются механизмы иммунной толерантности, в поддержании которых ключевую роль играют Т-лимфоциты. При АИГА, в т. ч. ХАБ, патогенетическая роль дисбаланса Т-клеточных субпопуляций не изучена, что можно объяснить редкостью заболевания и исключительной гетерогенностью его клинических и лабораторных проявлений.

Цель настоящего исследования — изучить субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов с ХАБ, а также оценить их значение для прогноза эффективности лечения и риска развития рецидивов заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2020 по 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходили обследование и лечение 128 пациентов с АИГА. Вторичная форма АИГА была диагностирована у 39 (30 %) больных, из них ассоциированная с аутоиммунными процессами — у 28, с лимфопролиферативными заболеваниями — у 11. У 89 (70 %) пациентов установлена первичная АИГА: у 64 (72 %) — АИГА с тепловыми антителами, у 25 (28 %) — ХАБ (рис. 1).

В настоящее исследование включено 25 пациентов с ХАБ, из которых 15 лечение не получали (первичные) и 10 получали ранее терапию ГКС. Медиана возраста составила 64 года (диапазон 49–75 лет), 9 мужчин и 16 женщин. Диагноз ставили на основании: 1) общепринятых критериев АИГА (концентрация гемоглобина < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин; ретикулоцитоз > 100 × 10^9/л; положительная прямая проба Кумбса; гипербилирубинемия за счет непрямой фракции > 18 мкмоль/л; повышение активности лактатдегидрогеназы > 250 ЕД/л); 2) наличия холодовых антител (1:64); 3) отсутствия клинических проявлений лимфопролиферативного заболевания.

Основные клинические и лабораторные характеристики пациентов с ХАБ представлены в табл. 1, показатели иммуноглобулинов сыворотки — в табл. 2.

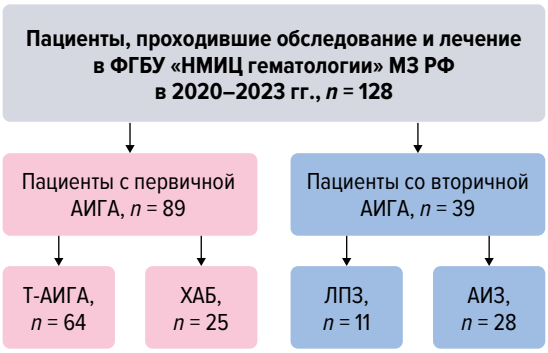

Рис. 1. Распределение пациентов по типу АИГА
АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия; АИЗ — аутоиммунное заболевание; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; Т-АИГА — аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами; ХАБ — холодовая агглютининовая болезнь.

Fig. 1. Distribution of patients according to AIHA type
АИГА — autoimmune hemolytic anemia; АИЗ — autoimmune disease; ЛПЗ — lymphoproliferative disease; Т-АИГА — autoimmune hemolytic anemia with warm antibodies; ХАБ — cold agglutinin disease.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХАБ (*n* = 25)

Показатель	Число пациентов
Медиана (диапазон) возраста на момент постановки диагноза, лет	63 (46–74)
Терапия ГКС в анамнезе	10 (40 %)
Увеличение селезенки по данным УЗИ	19 (76 %)
Медиана (диапазон) гемоглобина, г/л	98 (84–124)
Медиана (диапазон) эритроцитов, ×10^6/мкл	2,5 (0,4–4,0)
Медиана (диапазон) ретикулоцитов, ×10^3/мкл	122 (45–436)
Медиана (диапазон) непрямого билирубина, мкмоль/л	40 (16,7–107,5)
Медиана (диапазон) ЛДГ, ЕД/л	449 (207–773)
Истощение гаптоглобина	25 (100 %)
В-клеточная клональность клеток периферической крови или костного мозга	16 (64 %)

ГКС — глюкокортикостероиды; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ХАБ — холодовая агглютининовая болезнь.

Таблица 2. Показатели иммуноглобулинов сыворотки у пациентов с ХАБ (*n* = 25)

Показатель	Первичные пациенты (*n* = 10)	Пациенты после терапии ГКС (*n* = 15)
Медиана (диапазон) IgG, МЕ/мл	122 (82–209)	110 (73–225)
Медиана (диапазон) IgM, МЕ/мл	500 (99–2900)	238 (81–1255)
Медиана (диапазон) IgA, МЕ/мл	100 (77–309)	150 (27–301)

ГКС — глюкокортикостероиды; ХАБ — холодовая агглютининовая болезнь.

Отличительной лабораторной характеристикой пациентов с ХАБ был повышенный уровень сывороточного IgM (32 %), при этом в 56 % случаев имела место моноклональная секреция (IgM — у 13 пациентов, IgG — у 1), в 64 % — В-клеточная клональность.

У 19/25 пациентов (76 %) по данным УЗИ определялось увеличение селезенки, размеры которой не превышали 140 × 30 мм, что может наблюдаться при гемолизе.

Лечение пациентов с ХАБ проводилось по протоколу, разработанному в отделении гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: внутривенная инфузия ритуксимаба в фиксированной дозе 500 мг, 4 введения с интервалом 7 дней.

Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии (13 цветов) в образцах периферической крови с антикоагулянтом ЭДТА до начала иммуносупрессивной терапии ритуксимабом и в контрольные сроки (3 и 6 мес.) после ее завершения (рис. 2). Контрольную группу составили 57 здоровых доноров крови (43 мужчины, 14 женщин). Медиана возраста доноров была 47 лет (диапазон 18–74 года).

Иммунофенотипические исследования выполнялись в научно-клинической лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Изученные Т-клеточные субпопуляции и их фенотип представлены в табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Абсолютные значения субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови у первичных пациентов с ХАБ и в контрольной группе доноров представлены в табл. 4. У первичных больных ХАБ выявлено значимое снижение содержания наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти по сравнению с аналогичными субпопуляциями у доноров.

Согласно современной концепции, адаптивный иммунный ответ развивается, когда зрелые наивные Т-лимфоциты вступают в контакт с активированными антигенпрезентирующими клетками во вторичных лимфоидных органах. При распознавании антигена наивные Т-лимфоциты под влиянием цитокинов дифференцируются в функциональные классы эффекторных Т-клеток — цитотоксические Т-лимфоциты

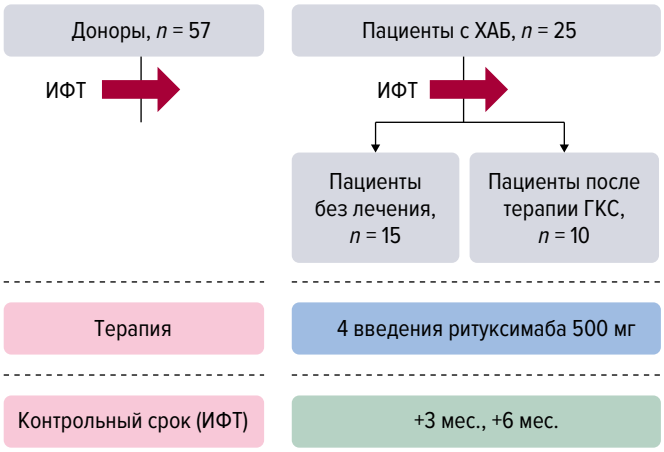

Рис. 2. Дизайн исследования
ГКС — глюкокортикостероиды; ИФТ — иммунофенотипирование; ХАБ — холодовая агглютининовая болезнь.

Fig. 2. Study design
ГКС — glucocorticosteroids; ИФТ — immunophenotyping; ХАБ — cold agglutinin disease.

Таблица 3. Т-клеточные субпопуляции и их фенотип

Субпопуляция Т-клеток	Иммунофенотип
Основные популяции	
Т-хелперы	CD3+CD4+
Т-цитотоксические лимфоциты	CD3+CD8+
Регуляторные Т-клетки (Treg)	CD3+CD4+CD25^{high}
По стадии дифференцировки	
Наивные Т-клетки (T_N)	CD45RA+CCR7+CD28+
Т-клетки центральной памяти (T_{CM})	CD45RA–CCR7+CD28+
Т-клетки эффекторной памяти (T_{EM})	CD45RA–CCR7–CD28–
Т-клетки терминальной эффекторной памяти (T_{TM})	CD45RA+CCR7–CD28–
По экспрессии хемокиновых рецепторов на Т-хелперах	
Т-хелперы 1-го типа (Th1)	CCR6–CXCR3+CCR4–CCR10–CXCR5–
Т-хелперы 2-го типа (Th2)	CCR6–CXCR3–CCR4+CCR10–CXCR5–
Т-хелперы 17-го типа (Th17)	CCR6+CXCR3–CCR4+CCR10–CXCR5–
Т-хелперы 22-го типа (Th22)	CCR6+CXCR3–CCR4+CCR10+CXCR5–

Таблица 4. Субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови у первичных пациентов с ХАБ и в контрольной группе доноров

Субпопуляция Т-лимфоцитов, медиана (диапазон)	Первичные пациенты (*n* = 15)	Доноры (*n* = 57)	*p*
Т-клетки CD3+CD4+	0,597 (0,223–1,262)	0,731 (0,288–1,532)	0,240
Т-клетки CD3+CD8+	0,273 (0,115–1,965)	0,407 (0,095–1,012)	0,070
Регуляторные Т-клетки	0,021 (0,005–0,031)	0,024 (0,007–0,142)	0,170
Наивные Т-клетки	0,219 (0,028–0,737)	0,422 (0,139–0,879)	0,015
Т-клетки центральной памяти	0,004 (0–0,013)	0,008 (0–0,053)	0,017
Т-клетки эффекторной памяти	0,01 (0,001–0,122)	0,008 (0–0,101)	0,520
Т-клетки терминальной эффекторной памяти	0,127 (0,013–0,541)	0,097 (0,012–0,541)	0,210
Т-хелперы 1-го типа	0,034 (0,005–0,152)	0,033 (0,007–0,143)	0,810
Т-хелперы 2-го типа	0,047 (0,019–0,138)	0,043 (0,015–0,112)	0,200
Т-хелперы 17-го типа	0,03 (0,015–0,098)	0,03 (0,001–0,07)	0,600
Т-хелперы 22-го типа	0,011 (0,001–0,044)	0,012 (0,002–0,049)	0,610
Т-хелперы фолликулярные	0,112 (0,036–0,27)	0,099 (0,028–0,262)	0,820

CD8+ и CD4+. К основным эффекторным Т-лимфоцитам CD4+ относятся Т-хелперы 1 (Th1), 2 (Th2) и 17-го типов (Th17), фолликулярные Т-хелперы (Tfh) и регуляторные Т-клетки (Treg). Каждая субпопуляция Т-лимфоцитов продуцирует уникальные цитокины и экспрессирует специфические поверхностные антигены [13]. Для нормального функционирования иммунной системы важное значение имеет баланс Treg и различных субпопуляций Т-хелперов. Если активируется достаточное количество Т-хелперов, происходит активация В-лимфоцитов и развитие иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу. При отсутствии стимуляции Т-хелперов дальнейшие иммунные реакции не развиваются и формируется состояние иммунной толерантности. Показано, что нарушение иммунного баланса между субпопуляциями Т-лимфоцитов связано с развитием аутоиммунных заболеваний [13].

В нашем исследовании у первичных пациентов с ХАБ выявлено снижение содержания наивных Т-клеток ($p < 0,05$) и Т-клеток центральной памяти ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными субпопуляциями у доноров (см. табл. 4).

Известно, что наивные Т-лимфоциты, распознавшие аутоантигены, подвергаются апоптозу (негативной селекции аутореактивных клеток), тогда как толерантные к собственным антигенам клетки получают сигнал, необходимый для выживания и дальнейшей дифференцировки. В результате негативной селекции большинство аутореактивных клонов Т-лимфоцитов погибает. Можно предположить, что снижение содержания наивных Т-лимфоцитов связано с избыточной негативной селекцией в тимусе. Согласно литературным данным, снижение содержания наивных Т-лимфоцитов (CD45RA+CCR7+CD28+) в периферической крови наблюдается при многих аутоиммунных заболеваниях (таких, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др.) [14, 15], что согласуется с результатами наших исследований.

Т-клетки памяти развиваются из активированных эффекторных Т-лимфоцитов после первичного контакта наивных Т-лимфоцитов с антигеном. Выделяют следующие стадии дифференцировки Т-клеток памяти, различающиеся по функциональным и фенотипическим признакам: стволовые клетки памяти (T_{SCM}), клетки центральной памяти (T_{CM}), эффекторной памяти (T_{EM}) и терминальной эффекторной памяти (T_{TM}) [16–18].

Возможной причиной снижения Т-клеток центральной памяти у пациентов с ХАБ может быть чрезмерная активация иммунной системы, в результате чего образуется большое количество эффекторных Т-лимфоцитов, часть из которых дифференцируется в Т-клетки памяти. При нормальном функционировании иммунной системы Т-клетки центральной памяти локализуются во вторичных иммунных органах и после повторной встречи с антигеном активно пролиферируют и дифференцируются в зрелые Т-клетки эффекторной памяти и Т-клетки терминальной памяти. При аутоиммунных заболеваниях Т-клетки центральной памяти за счет рестимуляции (повторной встречи с аутоантигеном в лимфоидных органах) ускоренно пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки памяти, что обеспечивает длительное существование аутореактивных клонов и поддержание аутотолерантности [19, 20].

По результатам проведенных исследований содержание других субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, Treg), Т-клеток памяти и подтипов Т-хелперов значимо не отличалось от содержания соответствующих субпопуляций Т-лимфоцитов у доноров (см. табл. 4).

Ряд пациентов ($n = 15$) с ХАБ до поступления в клинику длительно (> 3 мес.) получали ГКС, что могло привести к снижению содержания в крови основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Тем не менее сравнительный анализ содержания в крови различных субпопуляций Т-лимфоцитов у первичных больных и у пациентов, ранее получавших ГКС, существенных различий не выявил (табл. 5). Этот факт согласуется с нашими клиническими наблюдениями и данными литературы, свидетельствующими о низкой эффективности ГКС при ХАБ. Однако, возможно, это связано с недостаточным для статистической значимости числом больных, включенных в настоящее исследование.

При анализе субпопуляционного состава Т-лимфоцитов крови у пациентов с ХАБ через 3 и 6 мес. после окончания иммуносупрессивной терапии ритуксимабом выявлено статистически значимое увеличение количества клеток CD4+ ($p < 0001$) и CD8+ ($p < 0001$) наряду с уменьшением Treg ($p < 0001$). Среди субпопуляций Т-хелперов отмечалось повышение числа Th2

Таблица 5. Субпопуляции Т-лимфоцитов периферической крови у первичных пациентов с ХАБ и пациентов после терапии ГКС

Субпопуляция Т-лимфоцитов, медиана (диапазон)	Первичные пациенты ($n = 15$)	Пациенты после терапии ГКС ($n = 10$)	p
Т-клетки CD3+CD4+	0,608 (0,123–1,262)	0,834 (0,37–1,063)	0,6
Т-клетки CD3+CD8+	0,292 (0,115–1,965)	0,429 (0,255–0,835)	0,1
Регуляторные Т-клетки	0,026 (0–0,031)	0,02 (0,013–0,04)	1,0
Наивные Т-клетки	0,17 (0,028–0,737)	0,15 (0,057–0,649)	0,6
Т-клетки центральной памяти	0,049 (0,004–0,24)	0,138 (0,041–0,287)	0,2
Т-клетки эффекторной памяти	0,003 (0–0,02)	0,006 (0–0,143)	0,6
Т-клетки терминальной эффекторной памяти	0,007 (0–0,026)	0,006 (0–0,021)	0,7
Т-хелперы 1-го типа	0,033 (0,005–0,152)	0,042 (0,028–0,108)	0,2
Т-хелперы 2-го типа	0,048 (0,013–0,243)	0,06 (0,033–0,203)	0,7
Т-хелперы 17-го типа	0,03 (0,014–0,098)	0,032 (0,014–0,063)	0,8
Т-хелперы 22-го типа	0,011 (0,001–0,044)	0,019 (0,007–0,034)	0,6
Т-хелперы фолликулярные	0,115 (0,012–0,27)	0,129 (0,037–0,182)	0,9

и Th17. Содержание остальных субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th22, Tfh) на фоне иммуносупрессивной терапии не изменилось.

Хорошо известно, что ритуксимаб специфически связывается с поверхностным антигеном CD20 на В-лимфоцитах. Данный белок не экспрессируется на мембране Т-лимфоцитов, что, вероятно, объясняет отсутствие прямого воздействия ритуксимаба на Т-клетки. Повышение содержания Т-клеток CD4+ и CD8+ после окончания курса иммуносупрессивной терапии логично объяснить компенсаторным увеличением количества Т-лимфоцитов для поддержания «иммунного гомеостаза» [21]. Снижение содержания Treg после лечения ритуксимабом, возможно, связано с нарушением взаимодействия между В- и Т-клетками вследствие глубокой элиминации В-лимфоцитов, угнетения представления антигенов Т-лимфоцитам и снижения продукции интерлейкина-10 (ИЛ-10), который в норме поддерживает дифференцировку и функциональную активность Treg [22, 23].

Сходные результаты можно наблюдать у пациентов с аутоиммунными васкулитами, при которых специфическая терапия быстро приводит к снижению числа эффекторных и регуляторных Т-клеток, что в дальнейшем ассоциируется с достижением ремиссии заболевания [24].

Помимо исследования субпопуляций Т-клеток до и после иммуносупрессивной терапии ритуксимабом в настоящей работе проведен сравнительный анализ содержания Т-лимфоцитов у пациентов, достигших и не достигших полного гематологического ответа на лечение. Результаты анализа показали, что у пациентов с полным гематологическим ответом до начала терапии ритуксимабом имело место статистически значимое увеличение содержания Th22 (рис. 3). У пациентов, не достигших ответа, к 3-му месяцу лечения наблюдался резкий подъем числа лимфоцитов CD8+ с последующим их снижением до исходных значений.

Известно, что ритуксимаб характеризуется некоторым отсроченным действием, в частности положительный эффект проявляется спустя 1–3 мес. после введения препарата. Можно предположить, что повышение CD8+ через 3 мес. лечения у пациентов, не достигших ответа на терапию, связано с повторной презентацией аутоантигенов В-лимфоцитами с последующей пролиферацией и дифференцировкой наивных Т-клеток в эффекторные лимфоциты CD8+, что, в свою очередь, поддерживает постоянную активацию иммунной системы.

Основной функцией Th22 является производство ИЛ-22 — цитокина, спектр биологических эффектов которого включает стимуляцию регенерации поврежденного эпителия. Показано, что при аутоиммунных заболеваниях кишечника (болезни Крона) и кожи (псориазе в начальной стадии) ИЛ-22 ускоряет заживление язв [25]. С другой стороны, избыточная продукция ИЛ-22 ассоциируется с развитием аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, дерматомиозит и системная красная волчанка [26, 27].

Повышение содержание Th22 в крови пациентов с ХАБ, достигших полного ответа на терапию ритуксимабом, в настоящий момент объяснить сложно; данный факт требует проверки и изучения на более многочисленной группе пациентов.

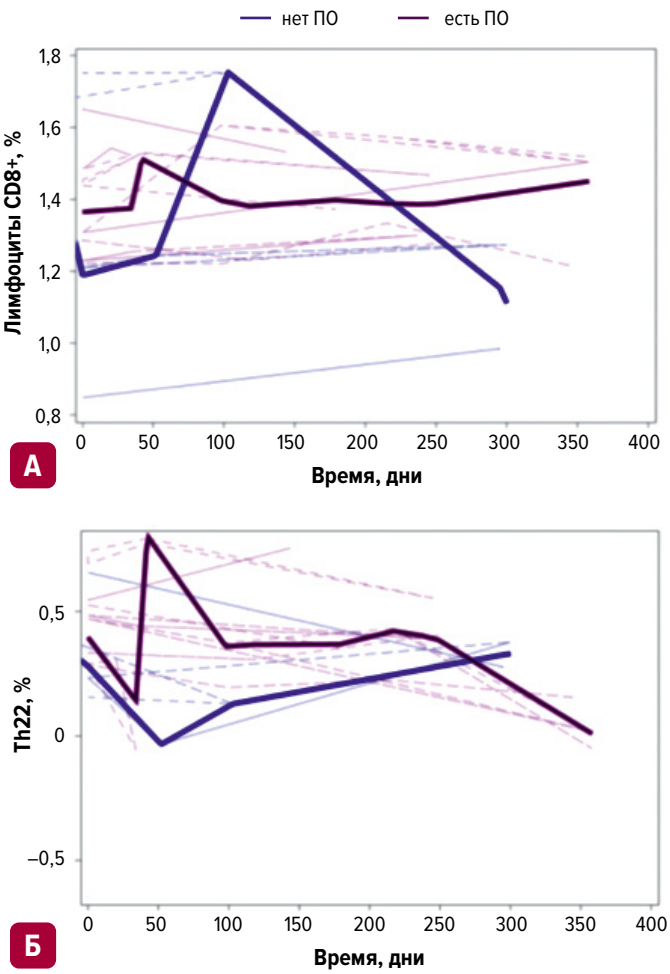

Рис. 3. Динамика количества (*А*) лимфоцитов CD8+ и (*Б*) Th22 у пациентов с ХАБ в зависимости от достижения ответа на терапию ритуксимабом
ПО — полный ответ.

Fig. 3. Dynamics of (*A*) CD8+ and (*Б*) Th22 lymphocyte counts in CAD patients depending on response to rituximab therapy
ПО — complete response.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение фенотипического спектра Т-клеток крови у больных ХАБ показало, что субпопуляционный состав Т-лимфоцитов отличается от такового в контрольной группе здоровых доноров ограниченным числом параметров, в частности содержанием наивных Т-клеток и Т-клеток центральной памяти. Результаты наших исследований не выявили статистически значимой связи этих параметров с ответом на иммуносупрессивную терапию. На фоне лечения ритуксимабом отмечено достоверное повышение числа клеток CD4+ и CD8+ в крови, что, возможно, отражает компенсаторную реакцию на элиминацию В-лимфоцитов. Не установлено статистически значимых различий в содержании CD4+, CD8+, Treg, наивных Т-клеток, Т-клеток памяти и Т-хелперов у первичных больных и у пациентов, получавших ГКС, что согласуется с выводами о низкой эффективности ГКС при ХАБ. Единственным показателем, связанным с благоприятным прогнозом, явля-

ется достижение полного гематологического ответа на лечение ритуксимабом. Обращает на себя внимание исходно более высокое содержание Т-хелперов 22-го типа в сравнении с контрольной группой здоровых доноров, что в настоящее время не имеет убедительного объяснения и нуждается в подтверждении результатами дополнительных исследований.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина.
Сбор и обработка данных: П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: П.И. Васильченкова, И.В. Гальцева, Е.А. Лукина.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Concept and design: P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina.
Data collection and processing: P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: P.I. Vasilchenkova, I.V. Galtseva, E.A. Lukina.
Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

П.И. Васильченкова — https://orcid.org/0000-0002-0837-5603

М.Н. Финякина — https://orcid.org/0009-0001-3317-5718

О.Ф. Никулина — https://orcid.org/0000-0001-8123-7648

Н.В. Цветаева — https://orcid.org/0000-0002-0977-215X

С.М. Куликов — https://orcid.org/0000-0002-6288-7570

И.В. Гальцева — https://orcid.org/0000-0002-8490-6066

Е.А. Лукина — https://orcid.org/0000-0002-8774-850X

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bozzi S, Umarje S, Hawaldar K, et al. Prevalence and incidence of primary autoimmune hemolytic anemia and cold agglutinin disease in the United States, 2016–2023. PloS One. 2025;20(6):e0323843. doi: 10.1371/journal.pone.0323843.
2. Barcellini W. Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations. Semin Hematol. 2015;52(4):304–12. doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.05.001.
3. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 2021;137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.
4. Berentsen S. Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: focus on cold agglutinin disease. Semin Hematol. 2018;55(3):141–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.002.
5. Berentsen S. Role of complement in autoimmune hemolytic anemia. Transfus Med Hemother. 2015;42(5):303–10. doi: 10.1159/000438964.
6. Cavallaro F, Barcellini W, Fattizzo B. Antibody based therapeutics for autoimmune hemolytic anemia. Expert Opin Biol Ther. 2023;23(12):1227–37. doi: 10.1080/14712598.2023.2274912.
7. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459–65. doi: 10.1182/blood-2015-06-640995.
8. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 2020;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
9. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood. 2020;136(4):480–8. doi: 10.1182/blood.2020005674.
10. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. N Engl J Med. 2021;385(15):1407–19. doi: 10.1056/NEJMra2033982.
11. Gelbenegger G, Berentsen S, Jilma B. Monoclonal antibodies for treatment of cold agglutinin disease. Expert Opin Biol Ther. 2023;23(5):395–406. doi: 10.1080/14712598.2023.2209265.
12. Marcus N, Attias D, Tamary H. Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. Hematol Educ Prog Eur Hematol Assoc. 2014;8:331–8.
13. Sun L, Su Y, Jiao A, et al. T cells in health and disease. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y.
14. Lao J, Huang R, Wu R, Yuan Y. Changes of peripheral T cells in systemic lupus erythematosus patients. Immun Inflamm Dis. 2025;13(2):e70156. doi: 10.1002/iid3.70156.
15. Waede M, Voss LF, Kingo C, et al. Longitudinal analysis of peripheral immune cells in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 therapy. Ann Clin Transl Neurol. 2024;11(10):2657–72. doi: 10.1002/acn3.52182.
16. Restifo NP, Gattinoni L. Lineage relationship of effector and memory T cells. Curr Opin Immunol. 2013;25(5):556–63. doi: 10.1016/j.coi.2013.09.003.
17. Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. Nat Immunol. 2014;15(12):1104–15. doi: 10.1038/ni.3031.
18. Mahnke YD, Brodie TM, Sallusto F, et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. Eur J Immunol. 2013;43(11):2797–809. doi: 10.1002/eji.201343751.
19. Raphael I, Joern PR, Forsthuber TG. Memory CD4+ T cells in immunity and autoimmune diseases. Cells. 2020;9(3):531. doi: 10.3390/cells9030531.
20. Jaigirdar SA, MacLeod MK. Development and function of protective and pathologic memory CD4 T cells. Front Immunol. 2015;6:456. doi: 10.3389/fimmu.2015.00456.
21. Björnsson GS, Sigurgrimsdottir H, Melkorka SM, et al. Long-term use of rituximab increases T cell count in MS patients. Front Immunol. 2024;15:1412668. doi: 10.3389/fimmu.2024.1412668.
22. Stroopinsky D, Katz T, Roe JM, et al. Rituximab-induced direct inhibition of T-cell activation. Cancer Immunol Immunother. 2012;61(8):1233–41. doi: 10.1007/s00262-011-1168-2.
23. Hsu P, Santner-Nanan B, Hu M, et al. IL-10 potentiates differentiation of human induced regulatory T cells via STAT3 and Foxo1. J Immunol. 2015;195(8):3665–74. doi: 10.4049/jimmunol.1402898.
24. Jin K, Parreau S, Warrington KJ, et al. Regulatory T cells in autoimmune vasculitis. Front Immunol. 2022;13:844300. doi: 10.3389/fimmu.2022.844300.
25. Zhao N, Liu C, Li N, et al. Role of Interleukin-22 in ulcerative colitis. Biomed Pharmacother. 2023;159:114273. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114273.
26. Li J, Wu Z, Wu X, et al. IL-22, a vital cytokine in autoimmune diseases. Clin Exp Immunol. 2024;218(3):242–63. doi: 10.1093/cei/uxae035.
27. Aebisher D, Bartusik-Aebisher D, Przygórzewska A, et al. Key interleukins in inflammatory bowel disease—a review of recent studies. Int J Mol Sci. 2024;26(1):121. doi: 10.3390/ijms26010121.