

*Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии  
Андижанский государственный медицинский институт*

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ**

**Резюме:** У больных неходжкинскими лимфомами проведено исследование иммунного статуса, включавшее определение субпопуляционного состава лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов, уровня иммуноглобулинов в периферической крови и концентрации цитокинов в культуре мононуклеаров и сыворотке крови. Противовирусный иммунитет включает в себя комплекс механизмов, направленных на нейтрализацию и удаление из организма вируса, его антигенов и зараженных вирусом клеток.

Реализация защитной реакции происходит при помощи как гуморальных компонентов, иммунитета (нейтрализация вирусов антителами, иммунный лизис инфицированных вирусом клеток с участием антител), так и клеточных (презентация вирусного антигена фагоцитами, цитотоксичность Т - лимфоцитов).

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, противовирусный иммунитет, иммуноглобулин, гуморальный компонент, иммунный статус.

*Abduvakhopova N.R.*

*Department of Hospital Therapy and Endocrinology*

*Andijan State Medical Institute*

## **CHARACTERISTICS OF ANTIVIRAL IMMUNITY INDICATORS IN PATIENTS WITH NON-HODGKINIAN LYMPHOMAS**

**Resume:** In patients with non-Hodgkin's lymphomas, a study of the immune status was carried out, including the determination of the subpopulation composition of lymphocytes, the functional activity of neutrophils, the level of immunoglobulins in peripheral blood, and the concentration of cytokines in

mononuclear cell culture and blood serum. Antiviral immunity includes a set of mechanisms aimed at neutralizing and removing from the body the virus, its antigens and virus-infected cells.

The implementation of the protective reaction occurs with the help of both humoral components, immunity (neutralization of viruses with antibodies, immune lysis of virus-infected cells with antibodies), and cell (presentation of a viral antigen by phagocytes, cytotoxicity of T lymphocytes).

**Key words:** non-Hodgkin lymphoma, antiviral immunity, immunoglobulin, humoral component, immune status.

**Актуальность.** Следовательно, использование современных иммунологических методов исследования позволяет получить дополнительные сведения о роли медиаторов межклеточных взаимодействий в реакциях противовирусного иммунитета у больных НХЛ и определить новые иммунологические критерии, предрасполагающие к развитию у них инфекционных вирусных осложнений[1,3,5]. Исходя из этого, проведение многоплановых иммунологических исследований у больных НХЛ, с учетом проводимой современной химиотерапии, следует признать актуальным[2,4].

**Цель исследования.** Целью настоящего исследования являлись - оценка состояния противовирусного иммунитета и установление факторов, обуславливающих реактивацию вирусных инфекций у больных НХЛ.

**Материалы и методы исследования.** За период с 2017 по 2019 годы в гематологической клинике АГМИ было проведено обследование 106 человек с различными вариантами НХЛ, из них наблюдалось 85 (80%) пациентов с индолентными лимфомами и 21 (20%) больной - с различными вариантами агрессивных НХЛ (табл. 1). Группу пациентов с индолентными НХЛ составили больные лимфомой из малых лимфоцитов.

**Результаты исследования.** Характеристика иммунологических показателей у больных неходжкинскими лимфомами в зависимости от типа опухоли, стадии заболевания и проводимой терапии

В большей степени изменения иммунитета у больных НХЛ коснулись клеточного звена со снижением числа CD31-, CD4CD8\*-лимфоцитов во всех исследуемых группах, а также сдвигом в сторону снижения значения иммунорегуляторного индекса у пациентов с лимфомой из малых лимфоцитов. При этом показатели CD3+-, CD8+, CD16+, CD95+-клеток у больных агрессивными лимфомами имели достоверно более значимые отклонения, по сравнению с пациентами индолентными НХЛ.

Уровни провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов с НХЛ оказались снижены по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц. Необходимо отметить, что у больных агрессивными лимфомами уровень данных цитокинов был выше, чем в группе пациентов с индолентными лимфомами. Подавление их синтеза согласуется с нарушением процесса дифференцировки

Особое внимание вызывало снижение продукции ИФН-γ и ИФН-α у всех обследованных лиц с НХЛ. Как известно, система интерферонов играет регулирующую роль в поддержании гомеостаза, являясь одной из важнейших составляющих естественного иммунитета, во многом определяя течение и исход вирусных инфекций. Учитывая эти обстоятельства, можно предположить, что снижение продукции ИФН-γ и ИФН-α способствовало недостаточности противовирусной резистентности у больных НХЛ.

У больных НХЛ наблюдалось повышение спонтанного уровня ИЛ-2, причем более значимое - у больных с индолентными лимфомами. ИЛ-2 запускает иммунный ответ и активирует факторы, участвующие как в противовирусной и противобактериальной, так и в противоопухолевой защите, что в рассматриваемой ситуации может являться признаком более благоприятного течения опухолевого процесса.

Уровень ИЛ-8 имел достоверно более низкое значение только в первой группе больных по сравнению с показателями второй группы и здоровых лиц.

Возможно, это обусловлено значимо низкими концентрациями ФНО-а и ИЛ-1 $\beta$ , которые являются наиболее сильными индукторами синтеза ИЛ-8. Кроме того, в литературе приведены сведения, что концентрация ИЛ-8 зависит от злокачественности течения заболевания, и этим можно объяснять высокий уровень изучаемого цитокина у больных агрессивными лимфомами.

Уровень базальной секреции цитокинов характеризовал функциональную активность мононуклеаров без воздействия на них антигена. После стимуляции лимфоидных клеток ФГА были отмечены некоторые изменения в показателях цитокинового профиля

Так, у пациентов с индолентными лимфомами отмечено снижение стимулированной концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- $\alpha$ . У больных агрессивными лимфомами наблюдался рост содержания стимулированной продукции ФНО-а, снижение секреции ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН- $\alpha$ . В обеих исследуемых группах больных выявлено снижение уровня ИЛ-2, причем в большей степени эти изменения наблюдались у пациентов с агрессивными лимфомами и сочетались с высоким содержанием у них ИЛ-4 и ИЛ-10. Найденные отклонения в содержании цитокинов, вероятно, связаны с опухолевой прогрессией заболевания. Данный факт свидетельствует о том, что у больных с В-клеточными опухолями повышение концентрации исследуемых цитокинов может рассматриваться в качестве маркеров более агрессивного течения заболевания, что согласуется с данными литературы. Кроме того, у больных агрессивными лимфомами установлено повышение концентрации ФНО-а после стимуляции мононуклеаров ФГА.

В сыворотке крови выявлено достоверное повышение содержания ИЛ-4, ИЛ-10 у всех больных НХЛ, а также ИЛ-6 у пациентов с агрессивными лимфомами. Выявленные изменения согласуются с данными литературы.

свидетельствующими о взаимосвязи уровня сывороточного ИЛ-6 с агрессивностью заболевания.

При сравнении изучаемых показателей у больных с различными типами лимфом и здоровых лиц установлено, что у пациентов (как при индолентном течении заболевания, так и при агрессивном) наблюдалось ослабление гуморального иммунитета, со снижением уровней всех трех классов иммуноглобулинов (1цС. 1цМ),

Следовательно, в основе ослабления противовирусного иммунитета у больных НХЛ лежат комбинированные нарушения, затрагивающие как специфические так и неспецифические звенья иммунной защиты. При этом у пациентов с агрессивными формами лимфом дефект Т-клеточного иммунитета был более выраженным и сочетался со значительным отклонением в цитокиновом статусе по сравнению с больными индолентными лимфомами.

Поскольку все больные агрессивными лимфомами находились в IV стадии заболевания, подразделение пациентов на группы было проведено только при индолентных лимфомах. У этих пациентов была прослежена зависимость показателей иммунитета от стадии заболевания. В этой связи среди больных, с впервые установленным диагнозом и не получавших химиотерапию, на основании классификации Ann Arbor выделены три группы пациентов: находящихся к моменту обследования в I стадии заболевания (9 человек), во II стадии (19 человек) и в III-IV стадиях (8 человек)

У больных с III-IV стадиями заболевания достоверно снижена спонтанная секреция мононуклеарами крови ФНО-α, ИЛ-1p, ИЛ-4 и ИЛ-6 (табл. 5). Не исключено, что низкая концентрация ИЛ-4 и ИЛ-6 тормозит созревание В-лимфоцитов в плазмочиты.

При прогрессировании лимфомы из малых лимфоцитов у больных отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-2 и ИЛ-4 в культуре мононуклеаров после их стимуляции ФГА. Это, скорее всего, связано с

ослаблением секреторной функции Т-клеток при прогрессировании лимфомы из малых лимфоцитов - основных продуцентов данных цитокинов. Кроме того, сравнение показателей представленных групп выявило, что у больных с III-IV стадиями заболевания в сыворотке крови заметно возрастал уровень ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-10. .

Учитывая дефект Т-звена у пациентов с III-IV стадиями заболевания, рост у них уровня ИЛ-2 в сыворотке крови, возможно, носил компенсаторный характер. Уместно заметить, что ИЛ-2 обладает мощным пролиферативным потенциалом и рассматривается некоторыми авторами как аутокринный регулятор роста опухолевых клеток, в частности, клеток генерализованной лимфомы, на которых обнаружены рецепторы к данному цитокину. Следовательно, высокие показатели ИЛ-2 в сыворотке крови у больных индолентными НХЛ в III-IV стадиях заболевания также могли свидетельствовать о прогрессировании опухолевого процесса.

Увеличение концентрации ИЛ-10 в III-IV стадиях ассоциировалось со снижением числа Т-клеток, что указывало на наличие у таких больных дисрегуляторных нарушений в созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов.

Таким образом, у больных индолентными лимфомами при прогрессировании заболевания наблюдалось снижение показателей Т-звена иммунитета, а также уменьшение как спонтанной цитокинсинтетической активности мононуклеаров крови, так и стимулированной ФГА. При этом концентрации таких иммунорегуляторных пептидов как ИЛ-2 и ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови повышались.

В системе цитокинов у больных с маркерами герпесвирусной инфекции наблюдался достоверный рост концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . Кроме того, у больных второй группы был отмечен подъем уровня ИЛ-10 (Коэффициент корреляции Спирмена составил  $-0,21$  ( $p < 0,05$ )), что соответствует литературным данным, свидетельствующим о синтезе вирусами герпеса

гомологов данного цитокина (РккетБег Н., 2002). После стимуляции ФГА содержание ИЛ-113 в культуре лимфоцитов сохранялось на высоком уровне.

Уровни интерферонов ИФН-а, ИФН-у и ИЛ-2 в культуре лимфоцитов в группе вирусинфицированных лиц не имели достоверных различий по сравнению с показателями группы вируснегативных пациентов, что свидетельствовало о неадекватном ответе иммунной системы больных НХЛ на вирусный агент.

Таким образом, проведенные исследования иммунного статуса у вирусинфицированных больных НХЛ показали, что у них не наблюдалось специфической перестройки цитокиновой сети. Снижение содержания СО16+-клеток являлось доминирующим фактором ослабления противовирусного иммунитета. Отсутствие полноценной иммунной реакции у больных НХЛ приводит к частой контаминации вирусами и их репликации в организме хозяина. Это подтверждалось наличием довольно высокого процента ПЦР положительных результатов (29,5%), полученных при исследовании периферической крови данных пациентов.

**Вывод.** Выявлены основные патогенетические звенья формирования иммунодефицитного состояния у больных НХЛ. Установлен высокий иммуносупрессивный эффект химиотерапии с включением алемтузумаба. Раскрыта корреляционная зависимость снижения количества СО16+-клеток и возрастания концентрации ИЛ-10 в культуре мононуклеаров с частотой выявления маркеров герпесвирусной репликации, что может, служить прогностическим иммунологическим параметром, характеризующим вероятность реактивации вирусной инфекции у пациентов с НХЛ.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

- 1.Богданов, А.Н. Прогностические маркеры диффузных В крупноклеточных лимфом / А.Н. Богданов, С.Б. Игнатьев, Т.А. Камилова // Вопр. онкологии. - 2008. - №2. - С.133-141.
- 2.Железникова, Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина / Г.Ф. Железникова//Вопр. вирусологии.-2007.-№4.-С. 4-10.

- 3.Волковой М.А.. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей; под ред. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2007. - 1120.
- 4.Role of IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha in herpes simplex virus type 1 infection / M. Minami, M. Kita, X.Q. Yan et al. // J. Interferon Cytokine Res:- 2002. Vol. 22, № 6. - P; 671 - 676.
- 5.Steigérwald-Mullen, P. Type: 2 cytokines predominate in the human CD4+ T-lymphocyte response to Epstein-Bar virus nuclear antigen 1 / P. Steigerwald-Mullen, M. Kurilla, T. Bracile II J.Virol. 2000. -Vol. 74. - P: 6748 - 6759: