

УДК 616.711.9

Ахмедова Хаётбану Юсуфовна.,

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии

Андижанский государственный медицинский институт

СОСТОЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Резюме: 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: противовирусный иммунитет, неходжкинская лимфомама, гуморальный иммунитет.

Akhmedova Khayetbanu Yusufovna.,

Department of Hospital Therapy and Endocrinology

Andijan State Medical Institute

THE STATE OF ANTIVIRAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

Resume: Antiviral immunity includes a set of mechanisms aimed at neutralizing and removing the virus, its antigens and virus-infected cells from the body. The protective reaction is realized with the help of both humoral components, immunity (neutralization of viruses by antibodies, immune lysis of virus-infected cells with the participation of antibodies) and cellular (presentation of viral antigen by phagocytes, cytotoxicity of T -lymphocytes).

Keywords: antiviral immunity, non-Hodgkin's lymphoma, humoral immunity.

Актуальность. В последнее время значительно возрос интерес к регуляторам иммунного ответа - цитокинам[2,5]. С современных позиций принято считать, что цитокины обладают достаточно широким спектром действий: они определяют выживаемость клеток, их пролиферацию и дифференцировку, осуществляют ингибирование роста клеток и их апоптоз[1,6,9].

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[3,4]. Исходя из этого, проведение многоплановых иммунологических исследований у больных НХЛ, с учетом проводимой современной химиотерапии, следует признать актуальным[5,8].

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 2019 по 2021 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. Группу пациентов с индолентными НХЛ составили больные лимфомой из малых лимфоцитов.

Результаты исследования. 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.

Возможно, это обусловлено значимо низкими концентрациями ФНО-а и ИЛ-1 β , которые являются наиболее сильными индукторами синтеза Ш1-8. Кроме того, в литературе приведены сведения, что концентрация ИЛ-8 зависит от злокачественности течения заболевания, и этим можно объяснить 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 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН-а. У больных агрессивными лимфомами наблюдался рост содержания стимулированной продукции ФНО-а, снижение секреции ИЛ-2, ИЛ-10 и ИФН-а. 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 (Воробьев А.И., 2000). Кроме того, у больных агрессивными лимфомами установлено повышение концентрации ФНО-а после стимуляции мононуклеаров ФГА.

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-а, ИЛ-1 β , 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-а, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-10. .

В системе цитокинов у больных с маркерами герпесвирусной инфекции наблюдался достоверный рост концентрации ФНО-а и ИЛ-1 β . 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 (Ркетъег Н., 2002). После стимуляции ФГА содержание ИЛ-1 β 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. 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. Волкова, М.А. Моноклональные антитела к антигену CD52: оптимизация терапии хронического лимфолейкоза / М.А. Волкова // Гематология и трансфузиология. 2006. - №2. - С.27-33.

2. Гранов, А.М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А.М. Гранов, О.Е. Молчанов // Вопр. онкологии. -2008. №4. - С.401-409.

3. Камалетдинов, Н.Ф. Реладирон в комплексном- лечении больных с хроническим лимфолейкозом на фоне терапии циклофосфаном / Н.Ф. Камалетдинов, А.Б. Бакирова // Гематология и трансфузиология. 2000. - №2. -С.7-9.

4. Цитокиновый профиль больных лимфомами как дополнительный фактор прогноза / Т.Н. Поспелова, Н.В. Скворцова, И.Б. Ковынев и др. // Гематология и трансфузиология. 2008. - Т. 53. - №3. - С. 10-14.

5. Gisbert, J.P. Prevalence of hepatitis G virus infection in B-cell non-Hodkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis / J.P. Gisbert, L. Garcia-Buey, J.M. Pajares // Gastroenterology. 2003. - Vol. 125. - P: 1723 - 1732.

6. Kunichka, J.E. Defective helper function of purified T4 cells and expressive suppressor activity purified T8 cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / J.E. Kunichka, C.D. Platsoucas // Blood. 1992. - Vol. 71, № 6. - P. 1551 - 1560.

7. Triple association between HCV infection, systemic autoimmune diseases, and B cell lymphoma / M. Ramos-Casals, O. Trejo, M. Garcia-Carrasco et al. // J. Rheumatol. 2004. - Vol. 31. - P. 495 - 499.

8. Weidmann, E. Receptors for interleukin-2 on human squamous carcinoma cell lines and tumor in situ / E. Weidmann, M. Sacchi, D. Heo // Cancer Res. 1992. - Vol. 52. - P. 5963 - 5971.

9. Yee, S. Interleukin-6 levels in the plasma of patients with lymphoma / S. Yee, S. Sutcliffe, H.A. Messner, M.D. Minden // Leuk. Lymphoma. 1992. - Vol. 7. - P. 123-129