

УДК: 616-006.441:616.9:613.017.1]-07

*Эргашева Н.М., Акбарова Р.К., Комилов И.Г.,*

*Ганиев С.С., Исмаилов Д.А.*

*Ферганский медицинский институт общественного здоровья*

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ 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).

Динамическое изучение показателей противовирусного иммунитета у индивидуума позволяет прогнозировать у него развитие инфекционного процесса и проводить целенаправленную коррекцию выявленных отклонений.

Надо отметить, что среди пациентов существуют группы людей с высоким риском возникновения клинически значимой вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** противовирусный иммунитет, показатель, Неходжкинская лимфома

*Ergasheva N.M., Akbarova R.K., Komilov I.G.,*

*Ganiev S.S., Ismailov D.A.*

*Fergana Medical Institute of Public Health*

**CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF ANTI-VIRAL  
IMMUNITY IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS**

**Resume:** Antiviral immunity includes a complex of mechanisms aimed at neutralizing and removing the virus, its antigens and virus-infected cells from the body.

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

Dynamic study of antiviral immunity indices in an individual makes it possible to predict the development of the infectious process in him and to carry out targeted correction of the identified deviations.

It should be noted that among patients there are groups of people with a high risk of a clinically significant viral infection.

**Key words:** antiviral immunity, indicator, non-Hodgkin's lymphoma

**Актуальность.** В последнее время значительно возрос интерес к регуляторам иммунного ответа - цитокинам[2]. 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[5].

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]. Исходя из этого, проведение многоплановых иммунологических исследований у больных НХЛ, с

учетом проводимой современной химиотерапии, следует признать актуальным[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 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- $\alpha$  и ИЛ-1 $\rho$ , 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 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- $\alpha$ . У больных агрессивными лимфомами наблюдался рост содержания стимулированной продукции ФНО- $\alpha$ , 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 (Воробьев А.И., 2000). Кроме того, у больных агрессивными лимфомами установлено повышение концентрации ФНО- $\alpha$  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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , 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. .

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. После стимуляции ФГА содержание ИЛ-10 в культуре лимфоцитов сохранялось на высоком уровне.

Уровни интерферонов ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  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 СО $^+$ Т-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 CD16<sup>+</sup>-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. Йовдий, А.В. Оценка синтеза цитокинов лимфоидными клетками больных неходжкинскими лимфомами / А.В. Йовдий, В.И. Шардаков, Т.П. Загоскина // Материалы научно - практического симпозиума «Лабораторная медицина: инновационные технологии в аналитике, диагностике, образовании, организации». Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - №9. - С.33.

2. Назарова, Е.Л. Влияние ферровируса на цитокинсекретирующую функцию клона опухолевых клеток больных хроническим лимфолейкозом / Е.Л. Назарова, А.В. Йовдий, В.И. Шардаков // Материалы Российской научно - практической конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». Вестник гематологии. - 2009. - №2. - С26-27.

3. 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.

4. 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.

5. Steigerwald-Mullen, P. Type 2 cytokines predominate in the human CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte response to Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 / P. Steigerwald-Mullen, M. Kurilla, T. Bracile II J. Virol. 2000. - Vol. 74. - P: 6748 – 675.