

**EVALUATION OF ANTIVIRAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA**

*Abduvakhopova Nozimakhon Rahmon kizi, Senior lecturer*

*Department of Hospital Therapy and Endocrinology*

*Andijan State Medical Institute*

***Resume,***

The introduction of modern methods of immunological research provides an opportunity to obtain new data on the importance of mediators of intercellular interactions in the processes of antiviral immunity in patients with NHL. It will also help identify new immunological criteria that may increase the risk of viral infectious complications in these patients.

Taking this into account, it can be stated that conducting comprehensive immunological studies in patients with NHL, taking into account modern chemotherapy, is an urgent task.

***Key words:*** antiviral immunity, Non-Hodgkin's lymphoma.

**XODGKIN BO'LMAGAN LIMFOMALAR BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA ANTIVIRAL IMMUNITETNI BAHOLASH**

*Abduvaxopova Nozimaxon Rahmon qizi, katta o'qituvchi*

*Kasalxona terapiyasi va endokrinologiya kafedrasi*

*Andijon davlat tibbiyot instituti*

***Rezyume,***

Immunologik tadqiqotlarning zamonaviy usullarini joriy etish NHL bilan og'rigan bemorlarda antiviral immunitet jarayonlarida hujayralararo o'zaro ta'sir vositachilarining ahamiyati to'g'risida yangi ma'lumotlarni olish imkoniyatini beradi. Bu, shuningdek, ushbu bemorlarda virusli yuqumli asoratlar xavfini oshirishi mumkin bo'lgan yangi immunologik mezonlarni aniqlashga yordam beradi.

Shuni inobatga olgan holda, zamonaviy kimyoterapiyani hisobga olgan holda NHL bilan og'rigan bemorlarda keng qamrovli immunologik tadqiqotlar o'tkazish dolzarb vazifa ekanligini ta'kidlash mumkin.

***Kalit so'zlar:*** antiviral immunitet, Xodgkin bo'lmagan limfoma.

## **ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ**

***Абдувахонова Нозимахон Рахмон кизи,***

***старший преподаватель***

***Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии***

***Андижанский государственный медицинский институт***

***Резюме,***

Внедрение современных методов иммунологических исследований обеспечивает возможность получения новых данных о значении медиаторов межклеточных взаимодействий в процессах противовирусного иммунитета у пациентов с НХЛ. Это также поможет выявить новые иммунологические критерии, которые могут увеличить риск появления вирусных инфекционных осложнений у этих больных.

Учитывая это, можно констатировать, что проведение комплексных иммунологических исследований у пациентов с НХЛ, принимая во внимание современную химиотерапию, является актуальной задачей.

***Ключевая слова:*** противовирусный иммунитет, Неходжкинская лимфома.

**Актуальность.** Противовирусная иммунная защита представляет собой набор механизмов, направленных на распознавание и устранение вирусов, их антигенов и инфицированных клеток из организма[3]. Защитная реакция активируется с использованием как гуморальных, так и клеточных компонентов иммунной системы: нейтрализация вирусов антителами, лизис

зараженных клеток с помощью антител, а также представление вирусных антигенов фагоцитами и цитотоксическая активность Т-лимфоцитов[1].

Динамическое наблюдение за показателями противовирусного иммунитета у пациентов способствует прогнозированию возможного инфекционного процесса и позволяет корректировать выявленные нарушения[6].

Следует отметить, что существуют группы с высокой вероятностью развития клинически значимой вирусной инфекции, включая больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ). Это связано с вовлечением клеток иммунной системы в опухолевый процесс, что приводит к изменениям их количественных и функциональных характеристик и развитию вторичной иммунной недостаточности[5]. У таких пациентов отмечается повышенный риск активации латентных вирусов и обострений хронических гепатитов В и С. Инфекционные осложнения могут влиять на течение болезни и иногда требуют прекращения противоопухолевой терапии[2].

**Цель исследования.** Исследование ставило целью определить состояние противовирусного иммунитета и выявить причины, приводящие к активации вирусов у пациентов, страдающих неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

**Материалы и методы исследования.** В рамках данной работы с 2023 по 2024 годы в гематологическом отделении АГМИ было обследовано 106 пациентов с разными формами НХЛ, из которых: - индолентные лимфомы наблюдались у 85 больных (около 80%); - агрессивные формы - у 21 человека (примерно 20%). Группа с индолентной формой состояла преимущественно из пациентов, страдающих малыми лимфоцитарными лимфомами.

**Результаты исследования.** Исследование иммунологических параметров у больных НХЛ показало: - значительные изменения в клеточном звене: снижение числа CD31+, CD4CD8\* -лимфоцитов во всех группах; - уменьшение индекса иммунорегуляции, особенно выраженное среди

пациентов с малыми лимфоцитарными лимфомами. При этом у больных агрессивной формой НХЛ наблюдались более существенные отклонения в показателях CD3+, CD8+, CD16+ и CD95+-клеток по сравнению с теми, кто страдал индолентными лимфомами. **\*\*Цитокиновый статус.\*\*** Уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) были снижены у всех больных НХЛ относительно здоровых контрольных групп. Однако, при агрессивной форме лимфом уровень этих цитокинов был выше по сравнению с индолентными случаями, что указывает на нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

Снижение продукции ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  у всех пациентов с НХЛ привлекло особое внимание. Как известно, интерфероны играют ключевую роль в поддержании гомеостаза и являются важной частью естественного иммунитета, что в значительной степени влияет на течение и исход вирусных инфекций. Учитывая это, можно предположить, что пониженная выработка ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  снижала противовирусную защиту у больных НХЛ.

У пациентов с НХЛ был зафиксирован повышенный уровень спонтанного ИЛ-2, особенно выраженный у больных с индолентными формами лимфом. ИЛ-2 активизирует иммунный ответ и факторы, участвующие в защите от вирусов, бактерий и опухолей, что может свидетельствовать о более благоприятном течении заболевания.

Уровень ИЛ-8 был значительно ниже только в первой группе пациентов по сравнению со второй и здоровыми донорами, что, возможно, связано с низкими концентрациями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\rho$ . Существуют также данные о зависимости уровня ИЛ-8 от злокачественности заболевания, что может объяснять его повышенное содержание у больных агрессивными лимфомами.

Обнаруженные изменения в уровнях цитокинов, вероятно, связаны с прогрессированием опухоли. Это указывает на то, что у пациентов с В-клеточными опухолями увеличение концентрации исследуемых цитокинов

может служить показателем более агрессивного течения заболевания, что соответствует данным, представленным в литературе (Воробьев А.И., 2000). Также у больных с агрессивными лимфомами отмечено увеличение уровня ФНО-а после стимуляции мононуклеаров ФГА.

В крови пациентов с НХЛ выявлено значительное увеличение ИЛ-4 и ИЛ-10, а также ИЛ-6 у больных с агрессивными формами заболевания. Эти изменения согласуются с литературными данными о связи между уровнем сывороточного ИЛ-6 и агрессивностью болезни.

Сравнение показателей иммунной функции у пациентов с разными видами лимфом и здоровых людей показало ослабление гуморального иммунитета, с уменьшением уровней всех классов иммуноглобулинов (IgG, IgM). Это указывает на наличие комбинированных нарушений, касающихся как специфических, так и неспецифических компонентов иммунной защиты, при этом у пациентов с агрессивными лимфомами наблюдается более выраженный дефицит Т-клеточного иммунитета и значительные изменения в цитокиновом профиле по сравнению с индолентными лимфомами. Классификация пациентов на стадии заболевания проводилась только для индолентных лимфом, выделяя три группы на основании классификации Ann Arbor.

У пациентов с III-IV стадиями заболевания наблюдается значительное снижение спонтанной секреции ФНО-а, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 мононуклеарами крови (табл. 5). Вероятно, низкие уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 препятствуют превращению В-лимфоцитов в плазмочиты.

При прогрессировании лимфомы, вызванной малыми лимфоцитами, фиксируется снижение уровней ИЛ-2 и ИЛ-4 в культуре мононуклеаров после стимуляции ФГА. Это, скорее всего, связано с ухудшением секреторной активности Т-клеток, которые являются основными источниками этих цитокинов. Кроме того, анализ показателей разных групп показывает, что у больных с III-IV стадиями происходит увеличение уровней

ФНО-а, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке. Учитывая дефицит Т-звена, рост ИЛ-2 может быть компенсаторным. ИЛ-2, как мощный пролиферативный стимулятор, рассматривается некоторыми авторами как аутокринный фактор для опухолевых клеток. Нарастание ИЛ-10 на П1-1У стадиях коррелирует со снижением числа Т-клеток, что указывает на дисрегуляцию их созревания и дифференцировки. Таким образом, у больных с индолентными лимфомами при прогрессии заболевания наблюдается снижение Т-звена иммунитета и уменьшение как спонтанной, так и стимулированной ФГА цитокинсинтетической активности мононуклеаров, в то время как уровни ИЛ-2, ИЛ-10, ФНО-а и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови растут.

В крови пациентов с признаками герпесвирусной инфекции наблюдалось значительное увеличение уровня ФНО-а и ИЛ-1 $\beta$ . В группе с повышенными маркерами также выявили рост ИЛ-10 (коэффициент корреляции Спирмена составил -0,21 ( $p < 0,05$ )), что согласуется с данными исследований, указывающими на синтез вирусами герпеса аналогов этого цитокина (Рккетбер Н., 2002). После стимуляции ФГА уровень ИЛ-113 в лимфоцитарной культуре оставался высоким.

Уровни ИФН-а, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-2 в лимфоцитах у вирусинфицированных пациентов не отличались достоверно от таковых у вируснегативной группы, что указывало на недостаточность иммунного ответа у больных НХЛ на вирус.

Таким образом, исследования иммунного статуса выявили отсутствие специфических изменений в цитокиновой сети у вирусинфицированных НХЛ. Снижение С016+-клеток стало главным фактором угнетения противовирусного иммунитета, что подтверждается высоким уровнем положительных ПЦР (29,5%) в периферической крови пациентов.

**Вывод.** Установлены ключевые патогенетические механизмы иммунодефицита у больных НХЛ, замечен выраженный иммуносупрессивный эффект химиотерапии с алемтузумабом и показана

корреляция между снижением С016+-клеток и ростом ИЛ-10, что может служить предиктором реактивации вирусной инфекции.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Кравченко С.К. Фолликулярная лимфома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018. С.43-52.

2. Богданов, А.Н. Прогностические маркеры диффузных В-крупноклеточных лимфом / А.Н. Богданов, С.Б. Игнатъев, Т.А. Камилова // Вопр. онкологии. -2008. - №2. - С.133-141.

3. Мисюрина А.Е. Экспрессия белков тус и bcl2 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / А.Е. Мисюрина, А.М. Ковригина, Е.А. Варях и др. // Клиническая онкогематология. — 2015. — №1.

4. Тумян Г.С. Новые возможности лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы / Г.С. Тумян // Клиническая онкогематология. — 2022. — №3.

5. Alaggio R. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos et al. // Leukemia. — 2022. — — P. 1720-1748.

6. Fu C, Stoeckle JH, Masri L, Pandey A, Cao M, Littman D, Rybstein M, Saith SE, Yarta K, Rohatgi A, Makarov DV, Sherman SE, Morrissey C, Jordan AC, Razzo B, Theprungsirikul P, Tsai J, Becker DJ. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. Cancer. 2021. No 127(18). P. 3466-3475.