

УДК 616.423-097-022.1

ВЛИЯНИЕ ОПОРТУНИСТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н.Б. Булиева¹, И.Г. Пашенко², М.А. Визе-Хрипунова²

¹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,

²Ульяновский государственный университет

Статья посвящена оценке влияния оппортунистической инфекции на показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой. Показано усугубляющее влияние оппортунистической инфекции на иммунный статус и отсутствие зависимости изменений его показателей от вида инфекций.

Ключевые слова: оппортунистическая инфекция, лимфопролиферативные заболевания, иммунный статус.

Введение. Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани входят в число наиболее распространенных опухолей и являются одной из актуальных медико-социальных проблем современной онкологии (World health statistics, 2010). По ущербу, наносимому обществу (исчисляется по общей утрате населением трудоспособных лет жизни), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) в экономически развитых странах занимают 2-е место после рака легкого, поскольку среди новообразований являются наиболее частой причиной смерти в молодом возрасте [3, 4]. Заболеваемость ЛПЗ в среднем по России составляет 14,8 на 100 тыс. населения среди мужчин и 11,0 – среди женщин со значительным разбросом в различных регионах и постоянным ростом данного показателя [2, 6, 7]. Поэтому приоритетными задачами организации онкологической помощи являются тщательный анализ эпидемиологической ситуации в конкретных регионах проживания, выяснение факторов риска возникновения заболеваний и прогнозирование уровня заболеваемости для рационального планирования специализированной помощи.

Известно, что онкологические больные являются группой риска в отношении развития инфекционных заболеваний. Гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не стра-

дающих опухолевыми заболеваниями [11]. Оппортунистическая инфекция (ОИ) может быть представлена широким спектром бактерий, вирусов, грибов и простейших, способных проявлять свои патогенные свойства на фоне нарушенных механизмов иммунореактивности [5]. Они не имеют строго выраженного органного тропизма, поэтому один и тот же вид может вызвать различные нозологические формы (пневмонии, бронхит, менингит, пиелонефрит и др.). В свою очередь, одна и та же нозологическая форма заболевания (пневмония, остеомиелит, сепсис и др.) может быть вызвана любым условно-патогенным микроорганизмом [9]. ОИ являются клинически неблагоприятным фактором, плохо поддаются специфической терапии и имеют тенденцию к частым рецидивам из-за отсутствия у организма специфического иммунного ответа на данные инфекции [9, 12].

В то же время имеющиеся в литературе сведения не раскрывают в полной мере сущности развития инфекционных осложнений у онкологических больных [13–15].

Таким образом, у онкологических больных имеются все необходимые условия для развития ОИ: дефицит иммунореактивности и воздействие иммунодепрессивных методов лечения [10].

Научные исследования в аспекте данной работы проводились в условиях северного ре-

гиона страны – в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра, на территории которого проживает более 1,5 млн взрослого населения.

По данным регионального ракового регистра, количество больных лимфопролиферативными заболеваниями в данном регионе Севера имеет тенденцию к росту (в 2006 г. было зарегистрировано 833 больных ЛПЗ, а в 2010 г. – уже 950). То же самое касается и количества впервые зарегистрированных больных (в 2006 г. – 146, в 2010 г. – 163 чел.).

В целом, заболеваемость ЛПЗ среди населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры несколько превышает общероссийский показатель (соответственно 54,6 и 46,3 на 100 000 тыс. населения).

С учетом вышеприведенных статистических показателей, недостаточной изученности этой проблемы в северном регионе, частого развития инфекционных осложнений у больных ЛПЗ возникла необходимость изучить состояние иммунитета у больных с подобными заболеваниями в условиях коморбидности с оппортунистической инфекцией.

Цель исследования. Дать сравнительную характеристику изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от клинико-морфологической формы лимфопролиферативного заболевания и вида оппортунистической инфекции.

Материалы и методы. Проведены исследования 260 больных, находившихся на стационарном лечении в гематологическом отделении Ханты-Мансийской окружной клинической больницы (мужчин – 167 (64,2 %), женщин – 93 (35,8 %)). Средний возраст – $42,2 \pm 7,6$ года. По диагнозу основного заболевания исследованные больные распределились следующим образом: неходжкинские лимфомы (НХЛ) – 80 (30,7 %) чел., ходжкинские лимфомы (ХЛ) – 44 (16,9 %), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – 75 (14,5 %), множественная миелома (ММ) – 61 (24,5 %).

Из общего числа наблюдаемых больных инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей были диагностированы у 109 (41,8 %) чел., заболевания мочеполовой системы – у 76 (29,2 %), желудочно-кишечного тракта – у 54 (21 %), вирусный гепатит В – у 21 (8,0 %).

Кроме того, исследованные больные были разделены на 2 подгруппы. В одну из них вошли пациенты, у которых был выделен один или несколько видов микрофлоры, в другую – те больные, у которых тот или иной вид инфекции выделен не был.

Критериями включения в проспективное исследование являлись: информированное согласие пациентов; возраст до 65 лет; установленный диагноз НХЛ в соответствии с клинической классификацией Ann Arbor (1971), ЛХ – по одноименной клинической классификации, а также гистологической классификации R. Lukes, ММ – верификация по Международной системе стадирования, ХЛЛ – стадирование, рекомендованное Международной рабочей группой по ХЛЛ; наличие сопутствующих инфекционных осложнений.

Критериями исключения являлись: несогласие пациентов, возраст старше 65 лет, наличие других заболеваний крови. Так как изначально проспективное наблюдение планировалось проводить в течение 5 лет, не включались также больные с рядом заболеваний других органов и систем: хронической сердечной недостаточностью II–III стадий (по классификации Стражеско-Василенко), нарушениями ритма и проводимости сердца, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в анамнезе, декомпенсированным сахарным диабетом, циррозом печени в стадии декомпенсации, тяжелыми психическими нарушениями, кахексией, активным туберкулезом легких.

Клиническое обследование включало проведение клинического анализа крови и мочи, а также биохимических исследований крови (общий белок, глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин, трансаминазы, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген) по общепринятым методикам.

В качестве биологических материалов на наличие инфекции исследовали периферическую кровь, костный мозг, сыворотку крови, смывы из рото- и носоглотки, смывы из катетеров, бронхиальные аспираты. Исследование цитокинов проводили у всех 260 пациентов, включенных в исследование. Из показателей цитокинового статуса изучали уровень

ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов, определяли количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), содержание IgA, IgG, IgM. Качественное и полуколичественное определение С-реактивного протеина (СРП) проводили методом латекс-агглютинации (Ольвекс-Диагностикум). Определение концентрации ФНО- α в плазме крови проводили методом ИФА с использованием реактивов производства BIOSOURCE, концентрация IgA, IgM, IgG изучалась по G. Manchini в модификации Я.В. Стефани (1975) с использованием наборов «Вектор-Бест» на аппарате TDx (Abbott, США). Функциональная активность С3- и С4-компонентов комплемента определялась модифицированным методом по Л.В. Козлову (1982) с использованием ИФА. Фагоцитарную активность (ФА) нейтрофилов и моноцитов оценивали методом проточной цитометрии (FACScan, Becton Dickinson, США).

Имунофенотипирование выполняли на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США). Использовали панель диагностических моноклональных антител, включающую CD45, CD19, CD 20, CD23, CD5, CD10, CD11c, CD103, CD79, CD38, CD25, CD22, FMC7, Ig D, HLA – DR, CD3, CD4, CD8, CD7, CD(16+56) (Becton Dickinson и Becton Coulter, США).

Макроскопическое и микробиологическое исследования мокроты и бронхиальных смывов проводили с целью определения видов микроорганизмов и их чувствительности к антибиотикам согласно методическим рекомендациям по применению унифицированных микробиологических методов исследования. Идентификацию выделенных культур при микробиологическом исследовании проводили на микробиологическом анализаторе Sceptor (Becton Dickinson, США) коммерческими тест-системами фирмы BioMerieux (Франция). Микологическое исследование дополняли методом селективной изоляции дрожжей с использованием среды Candiselect 4 и твердофазным ИФА с определением сывороточных антител IgG. Определение галактоманна осуществляли с помощью тест-системы PLATELIA[®] Asprgillus (BIO – RAD Laboratories, США). Верификация инфекци-

онных осложнений вирусной этиологии осуществлялась методом ПЦР с использованием коммерческих наборов «ДНК-сорб» («Интерлабсервис», Россия). Для количественного определения антител иммуноглобулинов IgG к герпес-вирусам применяли коммерческие тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

После клинического обследования всем больным проводился ряд дополнительных исследований, уточняющих характер и степень распространения заболевания, а также характер инфекционных осложнений: УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование органов грудной клетки; по показаниям выполнялись: эзофагогастроуденоскопия, фиброколоноскопия, бронхоскопия, компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости, грудной клетки, малого таза и головного мозга.

Для верификации диагноза НХЛ (109 чел.) и ЛХ (30 чел.) был проведен комплекс обязательных исследований, уточняющих степень распространения заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor (1971) с дополнениями в Costwald (1989).

У больных ММ (51 чел.) проводились следующие исследования: рентгенография костей скелета (череп, кости таза, ребра, лопатки, все отделы позвоночника, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей); определение общего белка сыворотки крови; определение концентрационной способности почек по методу Зимницкого; исследование уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови; определение количества и типа парапротеина (М-компонент) в сыворотке крови и суточной моче.

Все наблюдаемые больные (260 чел.) проходили исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов (HBV, HCV). В качестве скрининг-диагностики проводилось исследование на наличие суммарных антител к вирусу гепатита С (анти-НВС) и поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) с помощью ИФА. При выявлении вирусных маркеров больным, помимо серологического обследования, проводилось исследование сыворотки крови с помощью ПЦР-диагностики: качественное и количественное определение ДНК ВГВ и РНК ВГС.

Общее клиническое обследование, специальные и иммунологические исследования проводились в порядке диспансерного наблюдения при каждом визите больного к гематологу в среднем в течение $12 \pm 2,3$ мес. В общей сложности взятые в исследование больные находились под наблюдением гематолога в течение 5 лет. Стационарно и амбулаторно больные получали комплексное лечение, направленное на стабилизацию (регрессию) основного заболевания и устранение инфекционных заболеваний.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов исследований показал, что у больных с ЛПЗ, проявляющимися оппортунистической инфекцией, микрофлора представлена широким спектром патогенных и условно-патогенных видов.

Hemophilis inf., *Micoplasma pn.* наиболее часто выделялись у больных со всеми формами ЛПЗ (рис. 1). В то же время различные штаммы стрептококка и стафилококка высевались заметно реже.

Частота выделения грамотрицательной микрофлоры была несколько ниже, чем грамположительной. Выявлена тенденция к преобладанию представителей штаммов *Escherichia coli* (НХЛ – 10,1 %, ЛХ – 6,7 %, ХЛЛ – 11,6 %, ММ – 7,8 %), *Acinetobacter* (НХЛ – 10,1 %, ЛХ – 6,7 %, ХЛЛ – 10,1 %, ММ – 5,9 %), *Enterococcus* (НХЛ – 8,3 %, ЛХ – 3,3 %, ХЛЛ – 14,5 %, ММ – 7,8 %), *Klebsiella* (НХЛ – 4,6 %, ЛХ – 3,3 %, ХЛЛ – 11,6 %, ММ – 5,9 %), *pn. Pseudomonas* (НХЛ – 5,5 %, ЛХ – 3,3 %, ХЛЛ – 11,6 %, ММ – 7,8 %).

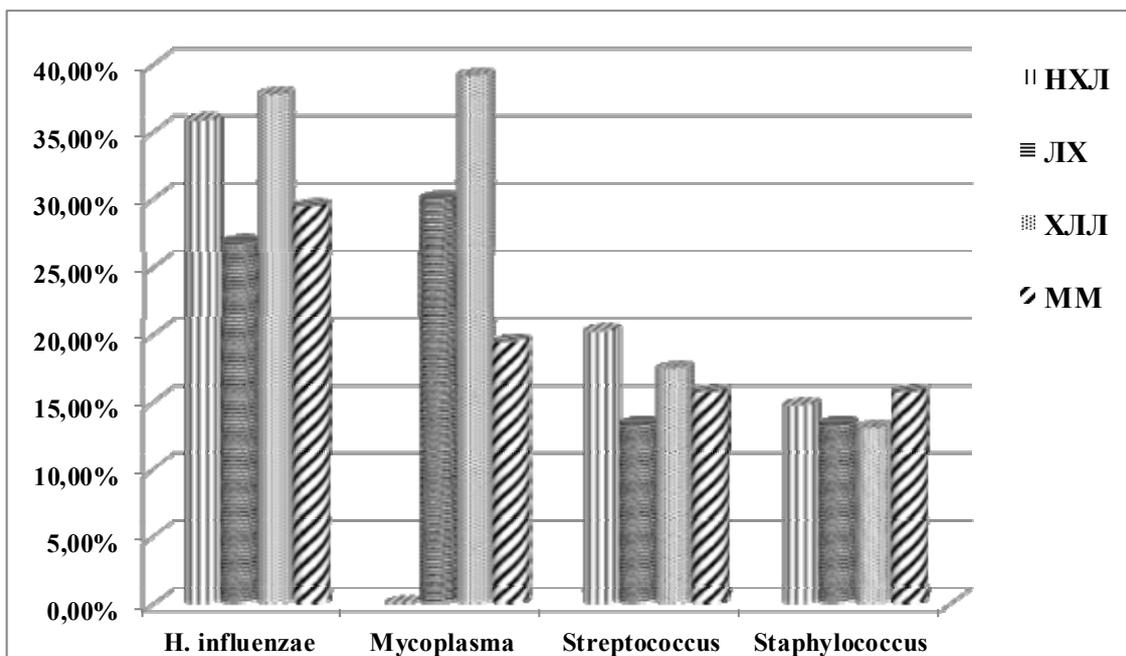


Рис. 1. Частота высеваания бактериальной микрофлоры в зависимости от формы лимфолипролиферативного заболевания

При анализе распространенности грибковых инфекций у больных ЛПЗ отмечена тенденция к более частой выявляемости *Candida albicans*.

Результаты исследований также показали, что у больных ЛПЗ, особенно при НХЛ и ХЛЛ, наиболее частыми были положительные результаты серологических исследований на Epstein-Barr Virus (НХЛ – 65,1 %, ХЛЛ – 76,8 %, в то время как при ЛХ и ММ – соответственно 10 и 5,9 %).

Другие представители вирусной инфекции (*Cytomegalovirus*, *H. virus*) встречались реже. Случаи положительных результатов на *H. simplex virus* составили 9,2 (НХЛ), 4,3 % (ХЛЛ), 3,9 % (ММ); *H. zoster* – 3,7 % (НХЛ), 3,3 % (ЛХ).

Весьма важным для нас был также вопрос о том, как влияет тот или иной представитель микрофлоры, выделенный у больных ЛПЗ, на показатели иммунитета. В табл. 1–4 представлены данные об изменении показателей иммунитета в зависимости от вида микрофлоры.

Таблица 1

**Изменения иммунологических показателей
у больных ЛПЗ
при стафилококковой, стрептококковой и энтерококковой инфекциях (M±σ)**

Показатели иммунитета	Streptococcus spp.		Staphylococcus spp.		Enterococcus spp.	
	нет n=214	есть n=46	нет n=223	есть n=37	нет n=236	есть n=24
ФНО-α, пг/мл	45,5±2,24	71,1±6,89 p<0,001	48,4±38,5	59,5±22,4 p>0,05	48,3±37,0	66,9±30,2 p<0,05
Интерферон-γ, ЕД/мл	2,42±0,97	2,0±1,0 p<0,01	2,37±0,99	2,20±1,04 p>0,05	2,39±0,98	1,93±1,07 p<0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	7,12±3,54	4,48±3,67 p<0,001	6,73±3,68	6,14±3,8 p>0,05	6,79±3,7	5,29±3,5 p>0,05
Интерлейкин-4, пг/мл	13,8±8,9	10,6±10,1 p<0,05	13,0±9,23	14,2±9,1 p>0,05	13,7±9,0	8,03±9,5 p<0,01
Интерлейкин-6, пг/мл	26,9±16,9	22,1±17,2 p>0,05	25,2±16,9	31,4±17,0 p<0,05	27,5±16,5	11,7±16,3 p<0,001
Ig A, мг/дл	58,4±19,3	36,8±25,1 p<0,001	55,5±38,4	49,1±29,2 p>0,05	57,1±55,2	30,3±28,9 p<0,05
Ig G, мг/дл	56,9±3,2	39,8±1,83 p<0,001	54,9±3,27	47,2±2,18 p>0,05	54,4±2,63	48,6±4,52 p>0,05
Ig M, мг/дл	102,8±74,3	91,9±51,5 p>0,05	101,8±73	95,5±54,1 p>0,05	101,9±72	90,4±48,0 p>0,05
С-реактивный протеин, мг/л	11,6±10,2	20,8±16,7 p<0,001	12,9±6,17	13,3±12,8 p>0,05	12,2±11,3	23,2±15,1 p<0,001
С3-компонент комплемента, г/л	0,96±0,51	0,62±0,41 p<0,001	0,93±0,53	0,69±0,33 p<0,01	0,94±0,51	0,50±0,37 p<0,001
С4-компонент комплемента, г/л	0,55±0,19	0,17±0,09 p<0,001	0,53±0,50	0,19±0,09 p<0,001	0,51±0,49	0,18±0,10 p<0,01
ЦИК, ЕД/мл	64,5±31,8	95,5±32,4 p<0,001	67,3±35,8	85,8±9,7 p<0,01	67,3±33,4	96,3±28,3 p<0,001
ФАН, %	41,7±12,3	32,4±9,1 p<0,001	40,9±12,8	34,9±7,4 p<0,01	41,1±12,2	29,1±8,0 p<0,001
ФАМ, %	38,1±12,7	28,4±7,6 p<0,001	37,3±13,1	30,9±6,0 p<0,01	37,6±12,4	25,1±6,27 p<0,001
CD4+/CD8+- лимфоциты	1,72±0,36	1,37±0,27 p<0,001	1,68±0,38	1,50±0,19 p<0,01	1,69±0,37	1,37±0,21 p<0,001
Нейтрофилы, абс.×10 ⁹ /л	2,38±0,83	1,91±0,87 p<0,001	2,32±0,89	2,12±0,62 p>0,05	2,35±0,86	1,75±0,67 p<0,01

Примечание. p – достоверность разницы показателей по критерию Стьюдента одностороннему.

Таблица 2

**Изменения иммунологических показателей
у больных ЛПЗ при оппортунистических инфекциях,
обусловленных *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pn.* и *Escherichia Coli* (M±σ)**

Показатели иммунитета	<i>Pseudomonas aeru.</i>		<i>Klebsiella pn.</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	нет n=242	есть n=18	нет n=243	есть n=17	нет n=236	есть n=24
ФНО-α, пг/мл	48,1±35,8	75,3±41,4 p<0,01	47,9±35,4	79,3±44,2 p<0,001	48,7±36,9	62,8±33,4 p>0,05
Интерферон-γ, ЕД/мл	2,36±0,98	2,09±1,17 p>0,05	2,37±0,97	2,06±1,31 p>0,05	2,34±0,96	2,39±1,30 p>0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	6,75±3,66	5,31±4,09 p>0,05	6,74±3,67	5,38±3,93 p>0,05	6,78±3,64	5,37±4,08 p>0,05
Интерлейкин-4, пг/мл	13,7±9,09	6,01±5,74 p<0,001	13,6±9,08	6,90±5,91 p<0,01	13,8±8,99	7,09±6,92 p<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	26,8±16,6	15,7±14,9 p<0,01	27,5±16,6	5,44±5,31 p<0,001	27,5±16,4	11,9±10,7 p<0,001
Ig A, мг/дл	56,1±45,8	34,9±33,9 p>0,05	56,0±54,7	34,6±33,7 p>0,05	57,2±66,4	28,7±27,8 p<0,05
Ig G, мг/дл	54,0±2,61	51,7±4,94 p>0,05	54,8±3,19	39,7±2,04 p>0,05	55,7±3,21	35,0±1,40 p<0,01
Ig M, мг/дл	101,7±72,4	89,9±44,5 p>0,05	100,9±72	100,2±44,9 p>0,05	103,5±72	75,8±41,6 p>0,05
С-реактивный протеин, мг/л	12,5±11,7	23,5±12,8 p<0,001	12,4±10,8	25,6±20,6 p<0,001	12,4±11,6	21,1±14,4 p<0,001
С3-компонент комплемента, г/л	0,93±0,51	0,42±0,34 p<0,001	0,93±0,50	0,39±0,35 p<0,001	0,95±0,51	0,43±0,32 p<0,001
С4-компонент комплемента, г/л	0,50±0,49	0,21±0,09 p<0,05	0,51±0,48	0,14±0,08 p<0,01	0,51±0,49	0,18±0,09 p<0,01
ЦИК, ЕД/мл	68,0±33,7	96,0 ±27,3 p<0,001	67,2±31,9	109,3±39,5 p<0,001	67,4±34,0	94,9±21,7 p<0,001
ФАН, %	40,8±12,2	29,6±8,21 p<0,001	40,9±12,0	27,7±11,2 p<0,001	40,8±12,4	32,7±9,45 p<0,01
ФАМ, %	37,2±12,4	25,7±7,29 p<0,001	37,3±12,3	23,2±5,32 p<0,001	37,2±12,6	28,8±7,66 p<0,01
CD4+/CD8+- лимфоциты	1,68±0,37	1,36±0,24 p<0,001	1,68±0,36	1,29±0,30 p<0,001	1,68±0,37	1,45±0,25 p<0,01
Нейтрофилы, абс.×10 ⁹ /л	2,33±0,86	1,75±0,59 p<0,01	2,34±0,85	1,59±0,70 p<0,001	2,38±0,84	1,44±0,45 p<0,001

Примечание. p – достоверность разницы показателей по критерию Стьюдента одностороннему.

Таблица 3

**Изменения иммунологических показателей
у больных ЛПЗ при оппортунистических инфекциях,
обусловленных *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Acinetobacter* (M±σ)**

Показатели иммунитета	<i>N. meningitidis</i>		<i>M. pneumoniae</i>		<i>Acinetobacter</i>	
	нет n=172	есть n=88	нет n=182	есть n=78	нет n=236	есть n=24
ФНО-α, пг/мл	41,0±30,1	67,6±42,1 p<0,001	40,7±28,7	71,7±44,1 p<0,001	48,3±36,6	67,0±35,0 p<0,05
Интерферон-γ, ЕД/мл	2,44±0,94	2,17±1,09 p<0,05	2,40±0,94	2,21±1,12 p>0,05	2,35±0,97	2,26±1,28 p>0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	7,21±3,64	5,54±3,58 p<0,001	7,14±3,44	5,51±4,04 p<0,001	6,85±3,66	4,64±3,55 p<0,01
Интерлейкин-4, пг/мл	14,1±8,90	11,4±9,57 p<0,001	14,0±9,08	11,2±9,25 p<0,05	14,1±9,03	4,52±5,77 p<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	27,8±16,6	22,7±17,5 p<0,05	26,6±16,4	24,9±18,4 p>0,05	27,8±16,5	8,99±12,9 p<0,001
Ig A, мг/дл	55,1±6,61	53,6±51,0 p>0,05	59,1±54,1	44,0±28,9 p<0,05	57,6±56,3	25,2±24,2 p<0,01
Ig G, мг/дл	54,3±2,88	52,9±3,63 p>0,05	56,7±3,51	47,1±1,89 p<0,05	54,6±2,63	45,9±6,33 p>0,05
Ig M, мг/дл	101,1±8,0	100,6±48,6 p>0,05	103,6±78	94,7±49,1 p>0,05	102,2±72	88,6±50,6 p>0,05
С-реактивный протеин, мг/л	10,9±11,2	17,6±12,7 p<0,001	10,9±9,92	18,7±13,1 p<0,001	12,7±12,0	18,8±11,7 p<0,05
С3-компонент комплемента, г/л	1,04±0,51	0,63±0,42 p<0,001	1,01±0,52	0,63±0,38 p<0,001	0,94±0,51	0,50±0,41 p<0,001
С4-компонент комплемента, г/л	0,63±0,53	0,19±0,08 p<0,001	0,61±0,52	0,18±0,08 p<0,001	0,51±0,49	0,19±0,09 p<0,01
ЦИК, ЕД/мл	59,8±3,39	89,8±23,9 p<0,001	61,4±33,4	89,9±26,2 p<0,001	67,6±34,2	93,0±20,3 p<0,001
ФАН, %	42,8±12,7	34,5±9,62 p<0,001	42,7±12,8	33,8±8,62 p<0,001	40,8±12,4	32,7±8,75 p<0,01
ФАМ, %	39,7±13,5	29,9±6,58 p<0,001	39,4±13,1	29,4±7,0 p<0,001	37,4±12,5	26,6±6,22 p<0,001
CD4+/CD8+- лимфоциты	1,75±0,38	1,47±0,27 p<0,001	1,76±0,37	1,42±0,23 p<0,001	1,68±0,37	1,42±0,24 p<0,001
Нейтрофилы, абс.×10 ⁹ /л	2,49±0,84	1,91±0,77 p<0,001	2,50±0,83	1,82±0,74 p<0,001	2,35±0,86	1,69±0,61 p<0,001

Примечание. p – достоверность разницы показателей по критерию Стьюдента одностороннему.

Таблица 4

**Изменения иммунологических показателей
у больных ЛПЗ при оппортунистической грибковой инфекции (M±σ)**

Показатели иммунитета	Aspergillus spp.		Candida spp.	
	нет n=247	есть n=13	нет n=225	есть n=35
ФНО-α, пг/мл	47,6±34,0	96,3±55,3 p<0,001	47,9±36,8	63,6±34,4 p<0,05
Интерферон-γ, ЕД/мл	2,37±0,98	1,95±1,16 p>0,05	2,39±0,97	2,05±1,13 p>0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	6,83±3,61	3,26±3,03 p<0,001	6,79±3,58	5,68±4,30 p>0,05
Интерлейкин-4, пг/мл	13,6±9,12	5,19±5,08 p<0,01	13,9±9,06	8,86±9,04 p<0,01
Интерлейкин-6, пг/мл	26,9±16,9	10,5±9,08 p<0,001	27,9±16,4	14,1±13,9 p<0,001
Ig A, мг/дл	55,7±52,4	34,6±30,4 p>0,05	57,3±55,8	37,1±29,2 p<0,05
Ig G, мг/дл	54,9±3,17	34,2±1,82 p<0,05	56,2±3,25	38,3±1,70 p<0,01
Ig M, мг/дл	101,4±71,5	92,3±58,8 p>0,05	104,5±73,3	78,1±47,0 p<0,05
C-реактивный протеин, мг/л	12,1±9,91	35,7±2,43 p<0,001	12,1±11,0	20,0±1,63 p<0,001
C3-компонент комплемента, г/л	0,92±0,50	0,43±0,39 p<0,001	0,95±0,51	0,57±0,44 p<0,001
C4-компонент комплемента, г/л	0,50±0,18	0,15±0,11 p<0,001	0,53±0,50	0,19±0,09 p<0,001
ЦИК, ЕД/мл	67,3±31,4	119,6±42,9 p<0,001	66,1±33,4	94,6±26,9 p<0,001
ФА нейтрофилов, %	40,7±12,1	27,2±10,0 p<0,001	41,1±12,5	32,9±8,48 p<0,001
ФА моноцитов, %	37,0±12,4	24,8±8,45 p<0,001	37,6±12,7	29,1±7,53 p<0,001
CD4+/CD8+-лимфоциты	1,68±0,36	1,21±0,30 p<0,001	1,69±0,37	1,46±0,29 p<0,001
Нейтрофилы, абс.×10 ⁹ /л	2,35±0,84	1,15±0,19 p<0,001	2,40±0,85	1,60±0,53 p<0,001

Примечание. p – достоверность разницы показателей по критерию Стьюдента одностороннему.

Таким образом, анализ результатов исследований показал, что у больных ЛПЗ, независимо от клинико-морфологической формы и вида оппортунистической инфекции, в той или иной степени выраженности нарушается иммунный статус и в большинстве слу-

чаев в сторону снижения, что, естественно, не может не отражаться на клиническом течении основной патологии и ее осложнений.

Сопоставив результаты исследований иммунного статуса у больных с ЛПЗ в зависимости от вида выделенной микрофлоры,

правомерно было прийти к заключению, что при бактериальной, грамположительной, грамотрицательной и грибковой инфекциях состояние клеточного и гуморального иммунитета изменяется неоднозначно.

Практически при всех видах выделенной микрофлоры у больных ЛПЗ отмечалось увеличение концентрации ФНО- α .

Стабильно при всех видах выделенной микрофлоры концентрации C_4 - и C_3 -компонентов комплемента, ФАН и ФАМ, отношение СД4/СД8-лимфоцитов, абсолютное количество нейтрофилов в крови снижались.

Концентрация ИФ- α статистически достоверно снижалась при всех видах бактериальной инфекции, а также при *H. influenzae*. При других видах инфекции его концентрация уменьшалась статистически недостоверно.

Содержание в крови ИЛ-1 β снижается статистически достоверно при стрептококковой инфекции, а также при *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *Acinetobacter*, *HBV*, *Aspergillus spp.*

Концентрация в крови ИЛ-4 снижается статистически достоверно при *H. influenzae*, *Mycoplasma pn.*, *Acinetobacter*, а также при стрептококковой и грибковой инфекциях.

Концентрация в крови ИЛ-6 достаточно отчетливо снижается при *H. influenzae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pn.*, *Escherichia coli*, грибковой инфекции.

Резюмируя результаты исследований показателей цитокинового звена гуморального иммунитета, следует отметить, что при большинстве видов инфекции эти показатели снижаются, хотя и не всегда статистически достоверно.

Из вышеприведенных таблиц также видно, что содержание в крови иммуноглобулинов А, G, М у всех исследованных больных существенно снижено, а присоединение оппортунистической инфекции нередко приводит к еще большему снижению.

Так, при выделенной стрептококковой инфекции существенно снижено содержание IgA и IgG, менее отчетливо – при грибковой инфекции, а при всех других видах инфекций достоверного изменения концентрации иммуноглобулинов не наблюдалось ($p > 0,05$).

Практически при всех видах оппортунистической инфекции концентрация СРБ была существенно увеличена.

Осложнение ЛПЗ оппортунистической инфекцией вирусной этиологии (*H. virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*) сопровождалось изменениями показателей клеточного и гуморального иммунитета. Это выражалось в достоверном снижении содержания ИФ- γ (*Epstein-Barr virus*, $p < 0,05$), ИЛ-1 β (*H. virus*, *Epstein-Barr virus*, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), компонентов C_3 (*H. virus*, *Epstein-Barr virus*, $p < 0,001$) и C_4 комплемента (*H. virus*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, $p < 0,05$), повышении уровня ЦИК (*Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, $p < 0,05$), снижении ФА моноцитов (*Epstein-Barr virus*, $p < 0,01$), а также в нейтропении (*H. Virus*, $p < 0,05$; *Epstein-Barr virus*, $p < 0,001$).

При персистенции вируса гепатита В у больных ЛПЗ уровень ИФ- γ был снижен ($p < 0,001$). Из показателей гуморального иммунитета подобное следует отметить для ИЛ-1 β ($p < 0,001$), C_4 -компонента комплемента ($p < 0,05$). Из параметров клеточного иммунитета при инфицировании *HBV* отмечается снижение ФА моноцитов и выраженная нейтропения ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание считать, что у больных ЛПЗ отмечается глубокая супрессия иммунного статуса, обусловленная прежде всего основной патологией и проводимой химио- и лучевой терапией. Безусловно, это приводит к ослаблению сопротивляемости ко всем типам инфекций, развитию инфекционных осложнений со стороны верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и др.

Неслучайно поэтому, что только у 45 больных (17,3 %) за период наблюдения не было выявлено клинически манифестных инфекционных осложнений.

О снижении иммунного статуса у наблюдаемых больных ЛПЗ свидетельствует факт выделения у них нозокомиальной инфекции, которая, как известно, высевается из биологических сред при ослаблении макроорганизма, его неспецифической и иммунной сопротивляемости.

Из 260 больных ЛПЗ у 13 (5 %) был диагностирован сепсис различной этиологии. У этих больных с фатальным исходом кон-

центрация ФНО- α составляла $153,3 \pm 55$ пг/мл; ИФ- α – $1,58 \pm 1,14$ ЕД/мл; ИЛ-1 β – $2,96 \pm 1,29$ пг/мл; ИЛ-4 – $1,15 \pm 0,55$ пг/мл; ИЛ-6 – $6,95 \pm 1,5$ пг/мл; IgA – $27,7 \pm 1,59$ мг/дл; IgG – $24,9 \pm 1,59$ мг/дл; IgM – $1,1 \pm 19,6$ мг/дл; СРБ – $53,8 \pm 13,5$ мг/л; С3-компонент комплемента – $0,11 \pm 0,09$ г/л; С4-компонент комплемента – $0,13 \pm 0,09$ г/л; ЦИК – $140,6 \pm 40$ ЕД/мл; ФАН – $17,3 \pm 3,32$ %; ФАМ – $16,9 \pm 1,54$ %, отношение СД4/СД8-лимфоциты – $0,92 \pm 0,07$; нейтрофилы крови – $1,15 \pm 0,30 \cdot 10^9$ /л.

Вышеприведенные результаты исследований свидетельствуют о глубоком угнетении показателей клеточного и гуморального иммунитета при сепсисе.

Таким образом, оппортунистическая инфекция вносит существенный негативный вклад в иммунный статус больных ЛПЗ.

Выводы:

1. У больных лимфопролиферативными заболеваниями из грамположительной инфекции наиболее часто выделялись *Naepophilus inf.*, *Mycoplasma pn.*, реже выделялись различные штаммы стрептококка и стафилококка. Из грамотрицательной микрофлоры, особенно часто при неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, выделялись *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella pn.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Нарушение клеточного компонента иммунного статуса у исследованных больных проявлялось снижением соотношения СД4/СД8-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, уменьшением количества нейтрофилов в периферической крови.

3. При всех нозологических формах лимфопролиферативных заболеваний и видах оппортунистической инфекции отмечалось повышение концентрации ФНО- α и циркулирующих иммунных комплексов, а концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, С3- и С4-компонентов комплемента, иммуноглобулинов А, М, G, хотя не всегда статистически достоверно, снижались.

4. У больных с неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом в большинстве случаев отмечались положительные результаты серологических реакций на вирус Эпштейна-Барра.

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования у детей // Тез. II съезда детских онкологов и гематологов России. Детская онкология. М., 2001. С. 22–23.

2. Бакиров Б. А., Варшавский А. В., Каримов Д. О. Клинико-патогенетическая характеристика и факторы прогноза течения хронического лимфолейкоза // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова : тез. Всероссийской науч.-практич. конф. с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов». 2010. № 2. С. 18–19.

3. Волкова М. А. Клиническая онкогематология. 2-е изд., перераб и доп. М. : Медицина, 2007. 1144 с.

4. Воробьев А. И., Кременцкая А. М. Атлас. Опухоли лимфатической системы. М. : Ньюдиамед, 2007. 294 с.

5. Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Карякин А. В. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных // Гематология и трансфузиология. 2006. Т. 51, № 1. С. 23–27.

6. Гемобласты на территории России: распространенность и смертность (1999–2007 гг.) / И. А. Бондаренко [и др.] // Вестник гематологии. 2010. Т. 6, № 2. С. 18–19.

7. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008. № 2 (прил. 1). С. 52–57.

8. Долгих М. С. Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов // Тер. архив. 2001. № 11. С. 59–65.

9. Долгих Т. И. Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 1. С. 49–51.

10. Захарова А. И., Обухова Т. Н. Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза при хроническом В-клеточном лимфолейкозе // Онкогематология. 2007. № 1. С. 17–23.

11. Петрова Н. А., Клясова Г. А. Возможные источники инфицирования аспергиллами в гематологическом стационаре // Тер. архив. 2005. № 7. С. 71–77.

12. Функциональное состояние лейкоцитов крови при различных видах воспалительной реакции / М. С. Камнев [и др.] // Материалы XII международной науч.-практич. конф. Пенза, 2006. С. 114–116.

13. Bacigalupo A. Antithymocyte globuline for prevention of graft-versus-host disease // Curr. Opin. Hematol. 2005. Vol. 12. P. 457–462.

14. Bell J. M. Development of a Disk Diffusion Method for Testing *Moraxella catarrhalis* Suscepti-

bility Using Clinical and Laboratory Standards Institute Methods: a SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report // J. of Clinical Microbiology. 2009. Vol. 47, № 7. P. 2187–2193.

15. *Chen M., Hsiao L., Chiou T.* High prevalence of occult hepatitis B virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma // Ann. Hematol. 2008. Vol. 87 (6). P. 475–480.

EFFECT OF OPPORTUNISTIC INFECTION ON THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

N.B. Bulieva¹, I.G. Pashchenko², M.A. Vise-Hripunova²

¹*Khanty-Mansi State Medical Academy,*

²*Ulyanovsk State University*

The article is devoted to the opportunistic infections influence on cell and humor immunity at patients with lymphomas, chronic lympholeicosis, mieloma. The infections decreases the immune status inspite of its type.

Keywords: opportunistic infection, lymphoproliferative disease, immunnyjistatus.