



КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ОНКОЛОГИЯ

№ 4(10) 2019

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Роль иммунологических
факторов при лечении вирус-ассоциированных
неходжкинских лимфом

СТР. 3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

The effect of extracorporeal
immunopharmacotherapy on intracellular metabolism
in cervical cancer patients

СТР. 11

КОНФЕРЕНЦИИ

ESMO congress
2019

СТР. 59

КОНФЕРЕНЦИИ

ESMO ASIA
2019

СТР. 61

Оглавления

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р., Умаров М.Х. Роль иммунологических факторов при лечении вирус-ассоциированных неходжкинских лимфом.....	5
---	---

Kamishov S. V., Tillyashaykhov M.N.

The effect of extracorporeal immunopharmacotherapy on intracellular metabolism in cervical cancer patients	11
--	----

Юсупбеков А.А., Усманов Б.Б.

Анализ тренда заболеваемости рака пищевода в Республике Узбекистан за последние 20 лет	21
--	----

Мухамедов И.М., Якубов Ю.К., Боймуродов Б.Т

Характеристика чувствительности микроорганизмов к некоторым химиопрепаратам, используемых в онкологии в условиях in vitro	28
---	----

СЕМИНАРЫ, КОНФЕРЕНЦИИ И НОВОСТИ

О первой международной конференции «Современные инновационные технологии в диагностике и лечении сарком костей, мягких тканей и опухолей кожи»	33
О XVI республиканской научно-практической конференции онкологов Узбекистана на тему: «Мультимодальные подходы в лечении злокачественных новообразований» ...	41
Об открытии консультативно-диагностической поликлиники РСНПМЦОиР МЗРУз.....	43
О двадцатом общем собрании международного общества по лечению сарком.....	49
О втором Международном форуме онкологии и радиологии	53
ESMO congress 2019	59
ESMO ASIA 2019	61

УДК 616-006.441:615.281.8:571.27

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ

Тилляшайхов М.Н., Абдиганиева С.Р., Умаров М.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУз

Важным патогенетическим подходом к иммунодиагностике неходжкинских лимфом является изучение состояния клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Данные исследования будут способствовать установлению степени тяжести заболевания, а также выявлению прогнозирования исходов течения заболевания.

При вирусологическом исследовании больных с неходжкинскими лимфомами отмечается высокий уровень avidности к ВПГ и ЦМВ (прочность образовавшегося комплекса «антиген+антитело»).

При лечении неходжкинских лимфом с использованием стандартной химиотерапии по схеме СНОР-21 с включением противовирусной и иммунной терапии (между курсами химиотерапии альтевир - интерферон альфа-2b 3 млн МЕ 3 раза в неделю) отмечается повышение показателя CD95+ (маркер готовности лимфоцитов к запуску апоптоза), снижение в крови уровня CD16+ (показатель местного иммунитета, а именно количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток), активация пролиферации и апоптоза лимфоцитов, повышение показателей иммунологического статуса.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, вирус-ассоциированность, интерферон альфа-2b, CD95+, CD16+, апоптоз, пролиферация, avidность, вирус герпеса, цитомегаловирус.

ВИРУС БИЛАН БИРГА КЕЛАДИГАН НОХОДЖКИН ЛИМФОМАЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ИММУНОЛОГИК ОМИЛЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Иммунитетнинг ҳужайра ва гуморал омилларининг ҳолатини ўрганиш неходжкин лимфомаларининг иммунодиагностикасида муҳим патогенетик ёндашув ҳисобланади. Ушбу тадқиқотлар касалликнинг оғирлик даражасини аниқлашда, шунингдек касаллик натижаларини башорат қилишда ёрдам беради.

Ноходжкин лимфомали беморларни вирусологик текширишда ВПГ ва ЦМВга юқори даражадаги ишончлилиқ қайд этилган (мустаҳкам шаклланган «антиген-антитан» комплекси).

Ноходжкин лимфомаларини СНОР-21 схемасига мувофиқ стандарт кимётерапия ёрдамида антивирусли ва иммун терапиясини ҳисобга олган ҳолда даволашда (альтевир – кимёвий терапия курслари оралиғида - интерферон алфа-2b 3 миллион МЕ ҳафтасига 3 марта), CD95+ (апоптозни бошлаш бўйича лимфоцитларнинг тайёргарликмаркери) кўрсаткичини ошиши, қонда CD16+ (маҳаллий иммунитетнинг кўрсаткичи, яъни табиий киллер ҳужайраларини белгилайдиган лимфоцитлар сони) даражасини пасайиши, лимфоцитларнинг кўпайиши ва апоптозининг фаоллашуви, иммунологик ҳолат кўрсаткичларининг кўпайиши кузатилади.

Калит сўзлар: неходжкин лимфомалари, вирус билан боғлиқ, интерферон альфа-2b, CD95 +, CD16 +, апоптоз, кўпайиш, авидлик, герпес вируси, цитомегаловирус.

ROLE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS IN TREATMENT OF VIRUS-ASSOCIATED NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

An important pathogenetic approach to the immunodiagnostics of non-Hodgkin's lymphomas is the study of the state of cellular and humoral factors of immunity. These studies will help establish the severity of the disease.

In virologic study of patients with non-Hodgkin's lymphomas, a high level of avidity for HSV

and CMV is observed (the strength of the antigen + antibody complex formed).

In the treatment of non-Hodgkin's lymphomas using standard chemotherapy according to the CHOP-21 regimen with the inclusion of antiviral and immune therapy (between the courses of chemotherapy altevir - interferon-alpha-2b 3 million ME 3 times a week), there is an increase in the level of CD95 + (a marker of lymphocyte readiness for the start of apoptosis), a decrease in blood levels of CD16 + (an indicator of local immunity, namely the number of lymphocytes expressing markers of natural killer cells), activation of proliferation and apoptosis of lymphocytes, an increase of immunological status.

Key words: non-Hodgkin lymphomas, virus-associated, interferon alpha-2b, CD95+, CD16+, apoptosis, proliferation, avidity, herpes virus, cytomegalovirus

В настоящее время доказано, что около 20% всех опухолей человека индуцируются вирусами или развиваются при их активном участии [1]. Количество вирусов, ассоциированных с возникновением лимфом, увеличилось в течение последних 20 лет и включают: вирус Эпштейн-Барр (Epstein-Barrvirus, EBV, ВЭБ), Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 (Human T-celllymphotropicvirus 1, HTLV1), вирус иммунодефицита человека (Humanimmunodeficiencyvirus, HIV1 и 2) и вирус герпеса человека 8 типа (Humanherpesvirus, HHV8). Некоторые из них вызывают развитие лимфом путем прямого онкогенеза (EBV и лимфома Беркитта). Другие индуцируют лимфомы у пациентов с иммуносупрессией (например, HHV8). Лимфомы у больных с HIV обусловлены непосредственным воздействием вируса на лимфоциты, а также развитием синдрома приобретенного иммунодефицита. При этом 50% таких лимфом вызваны EBV-инфекцией. Проведение эффективного лечения вирус-ассоциированных лимфом зачастую достаточно сложно вследствие агрессивного характера и течения заболевания (например, лимфома Беркитта), а также неадекватного дозового режима, или развития инфекции на фоне проведения химиотерапии у больных, уже находящихся в состоянии иммуносупрессии [2].

В понимании механизма индукции вирусами злокачественных патологий помогают наблюдения и клинические исследования, которые демонстрируют связь повышенного риска возникновения рака с первичными или приобретенными иммунодефицитами, аутоиммунными заболеваниями, а также использование

иммунотерапии для лечения хронического воспаления (например, аутоиммунной природы) или терапевтической поддержке при трансплантации органов [15].

Изучению патогенеза лимфом и характера иммунного ответа на формирование малигнизированных клеток посвящены многочисленные исследования [12,5]. Однако, результаты исследования состояния иммунитета больных с лимфомами весьма фрагментарны и противоречивы. Было доказано [3,4,5], что защитные иммунные механизмы включаются в организме задолго до появления клинически определяемых признаков опухоли. На стадии инициализации иммунная система адекватно реагирует на появление трансформированных лимфоцитов, формируя полномасштабный иммунный ответ с включением всех звеньев. Однако в дальнейшем он, как правило, оказывается малоэффективным. На стадиях промоции и прогрессии происходит трансформация иммунитета, характеризующаяся полиморфизмом откликов со стороны его различных звеньев, а дисбаланс между ними сохраняется даже после достижения ремиссии [2,6,7,16].

Несмотря на значительное углубление в последнее десятилетие представлений в этиологии, иммунопатогенезе, течении и прогрессировании злокачественных процессов, многие вопросы, касающиеся механизмов развития патологического процесса и его течения, оценки эффективности лечения, остаются открытыми [7,8]. Более того, в последние годы понятны многие этиопатогенетические факторы, как вирусы, которые обладают выраженным канцерогенным фактором. Так, важная роль в течении и эффективности

терапии при лимфомах принадлежит клеточным и гуморальным факторам иммунной системы [9,16].

В настоящее время большое внимание уделяют изучению иммунологических механизмов в развитии и прогрессировании лимфом. Важным остается вопрос иммунодиагностики клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Как показывает литература, публикаций, посвященных изучению иммунитета единичны. В основном представлены статьи, посвященные клиническому изучению, и описанию результатов методов лечения, при этом отсутствуют работы патогенетического характера. Достоверные данные можно получить только при анализе достаточно большого клинического материала, дающего возможность изучения частоты встречаемости различных вариантов НХЛ; сопоставления клинико-морфологических и иммунологических данных, а также результатов лечения Т- и В-клеточных лимфом, что открывает возможности совершенствования диагностики и индивидуализации программ химиотерапии в зависимости от иммунофенотипических характеристик опухолевых клеток [10, 11]. Исходя из вышесказанного, нами проведена оценка гуморальных факторов иммунной системы у пациентов НХЛ в зависимости от вирусоносительства.

Целью настоящего исследования явилось представить основные иммунопатогенетические подходы к иммунодиагностике у больных неходжкинскими лимфомами с целью понимания этиопатогенетических особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. В нашем исследовании больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ) были разбиты на 2 группы, получавшие комплексное лечение в период 2011-2018гг: группа I – пациенты с установленным вирусоносительством (n=24); группа II – пациенты контрольной группы с отсутствием вирусоносительства (n=36). При распределении пациентов НХЛ по возрастным декадам установлено, что вирусоносительство приводит к омоложению заболевания: пик заболеваемости в группе I приходится до 30 лет, тогда как аналогичный показатель для группы II состав-

ляет свыше 50 лет. У заболевших мужчин с вирусоносительством средний возраст составил $35,6 \pm 4,56$ лет, среди женщин – $27,2 \pm 5,24$ лет, в контрольной группе средний возраст мужчин был $60,7 \pm 3,80$ лет, женщин – $45,5 \pm 6,97$ лет. Доля женщин в группе I составила $21,7 \pm 6,44\%$, мужчин – $78,3 \pm 6,44\%$; в группе II женщины составляли $44,4 \pm 7,75\%$, мужчины – $55,6 \pm 7,75\%$. У всех больных диагноз был установлен на основании данных и результатов комплексного исследования (клинико-биохимического, рентгенологического, УЗИ, КТ, миелограммы, морфологического). Зоны поражения при неходжкинских лимфомах у больных с вирусной инфицированностью (группа I) чаще всего приходились на шейные и подмышечные л/узлы (более 50%), затем на средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые (25-45%), меньше всего отмечалось поражение подвздошных л/узлов, селезенки, Вальдейера (20% и меньше). При распределении пациентов НХЛ по возрастным декадам установлено, что вирусоносительство приводит к омоложению заболевания: пик заболеваемости в группе I приходится до 30 лет, тогда как аналогичный показатель для группы II составляет свыше 50 лет.

В контрольной группе II картина поражения лимфоузлов отличалась от опытной группы – больных с пораженными шейными л/узлами было более 70%, тогда как остальные зоны поражения встречались реже: подмышечные, надключичные, паховые л/узлы злокачественно трансформировались в 30-40% случаев; средостенные, забрюшинные, подвздошные – в менее 20% случаев; поражение кольца Вальдейера наблюдалось у более 60% пациентов. Вирусная инфицированность изменяет картину поражения лимфоузлов у больных НХЛ в сравнении с пациентами без вирусной нагрузки: в группе I чаще злокачественно трансформировались подмышечные, средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые л/узлы (25-45%). Пациенты группы I чаще всего были инфицированы вирусом простого герпеса ВПГ и вирусом Эпштейн-Барра (65-80%). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус папилломы человека (ВПЧ) у $43,4 \pm 7,7\%$

пациентов, и вирус Варицелла-Зостер встречались у $26,0 \pm 6,8\%$ и $8,6 \pm 4,4\%$, соответственно. В обследование были включены пациенты, проходившие обследование в отделении химиотерапии и готовились к первому курсу химиотерапии. Всем больным проводили клиничко-лабораторные исследования крови, куда входило изучение общего анализа крови и мочи, биохимических и иммунологических показателей, а также свертывающей системы крови. Больным проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, направленное на уточнение распространенности опухолевого процесса и выявление имеющихся осложнений.

Иммунологические исследования включали изучение гуморальных параметров иммунной системы больных. Определение гуморальных параметров иммунитета проводили изучением основных иммуноглобулинов А, М, G с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства «Human», Германия.

Результаты исследования и их обсуждение. Нами проанализированы сывороточные концентрации основных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM при НХЛ (табл.

1). Как видно из представленных данных, содержание основных иммуноглобулинов сыворотки крови варьировало в широких пределах. Выявлено наибольшее сывороточное содержание IgG в группе больных до начала лечения без вирусоносительства, а наименьшее содержание отмечено в группе больных с вирусоносительством, то есть за счет фактора, подавляющего иммунитет. Сывороточное содержание IgM практически во всех группах больных НХЛ было в пределах нормативных значений, и особых отклонений между группами больных не выявлено. Так, сывороточное содержание IgG составило в группе больных до лечения с вирусоносительством $1374,5 \pm 46,4$ мг%, в группе больных без вирусоносительства - $1287,9 \pm 56,8$ мг%, при нормативном значении - $1148,535,6$ мг%. Анализ содержания IgA позволил выявить наличие достоверного повышения IgA в сыворотке крови во всех группах больных НХЛ. Причем, наибольшее содержание было отмечено в группе больных с вирусоносительством. Следовательно, гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением сывороточных концентраций IgG и IgA в группах больных НХЛ.

Таблица 1
Основы иммунодиагностики у больных неходжкинскими лимфомами, $M \pm m$

Показатель	Норма (от 18 и старше)	2 группа	1 группа	
			До лечения	После лечения
CD3+, %	51-68	$58,7 \pm 0,6$	$54,4 \pm 1,0$	$56,2 \pm 0,7$
CD3+, мкл	800-1700	$1700,6 \pm 0,6$	$2500,7 \pm 0,9^*$	$2200,0 \pm 0,8^*$
CD4+, %	32-40	$31,0 \pm 0,6$	$27,0 \pm 0,6$	$29,0 \pm 0,5$
CD4+, мкл	580-1800	$557,7 \pm 0,9$	$619,8 \pm 0,7^*$	$590,1 \pm 0,9^*$
CD8+, %	19-28	$21,9 \pm 1,0$	$29,0 \pm 0,8^*$	$23,0 \pm 0,7$
CD8+, мкл	350-650	$352,0 \pm 0,7$	$559,7 \pm 1,7^*$	$430,8 \pm 1,9^*$
CD16+, %	10-18	$17,6 \pm 0,6$	$18,7 \pm 0,2$	$17,1 \pm 0,3$
CD20+, %	18-26	$26,0 \pm 0,7$	$23,5 \pm 0,5$	$25,5 \pm 0,6$
CD20+, мкл	290-700	$490,9 \pm 1,6$	$671,7 \pm 1,4^*$	$580,2 \pm 1,5^*$
CD23+, %	16-24	$17,7 \pm 0,9$	$21,0 \pm 0,7$	$23,1 \pm 0,8^*$
CD25+, %	16-24	$16,3 \pm 0,7$	$23,7 \pm 0,9^*$	$25,2 \pm 1,1^*$
CD38+, %	6-31	$6,6 \pm 0,2$	$16,7 \pm 0,2^*$	$12,0 \pm 0,1^*$
CD95+, %	16-24	$17,0 \pm 0,9$	$21,9 \pm 0,5$	$25,3 \pm 0,4^*$
ИРИ	1,5-2,0	$1,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$
IgG, мг%	7,5-12,2	$7,5 \pm 1,2$	$12,0 \pm 1,9$	$10,0 \pm 1,2$
IgA, мг%	0,38-0,74	$0,67 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,05$
IgM, мг%	0,63-1,92	$0,97 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,05$
ЦИК крупные (связанные с IgM), у.е.	Не более 20	$21,0 \pm 0,9$	$29,9 \pm 0,5^*$	$23,7 \pm 0,6$
ЦИК мелкие (связанные с IgG), у.е.	Не более 40	$42,0 \pm 1,9$	$48,9 \pm 1,5$	$46,8 \pm 2,0$

Примечание: * - достоверность различий

терапии при лимфомах принадлежит клеточным и гуморальным факторам иммунной системы [9,16].

В настоящее время большое внимание уделяют изучению иммунологических механизмов в развитии и прогрессировании лимфом. Важным остается вопрос иммунодиагностики клеточных и гуморальных звеньев иммунитета. Как показывает литература, публикаций, посвященных изучению иммунитета единичны. В основном представлены статьи, посвященные клиническому изучению, и описанию результатов методов лечения, при этом отсутствуют работы патогенетического характера. Достоверные данные можно получить только при анализе достаточно большого клинического материала, дающего возможность изучения частоты встречаемости различных вариантов НХЛ; сопоставления клинико-морфологических и иммунологических данных, а также результатов лечения Т- и В-клеточных лимфом, что открывает возможности совершенствования диагностики и индивидуализации программ химиотерапии в зависимости от иммунофенотипических характеристик опухолевых клеток [10, 11]. Исходя из вышесказанного, нами проведена оценка гуморальных факторов иммунной системы у пациентов НХЛ в зависимости от вирусоносительства.

Целью настоящего исследования являлось представить основные иммунопатогенетические подходы к иммунодиагностике у больных неходжкинскими лимфомами с целью понимания этиопатогенетических особенностей течения заболевания.

Материалы и методы. В нашем исследовании больные неходжкинскими лимфомами (НХЛ) были разбиты на 2 группы, получавшие комплексное лечение в период 2011-2018гг: группа I – пациенты с установленным вирусоносительством (n=24); группа II – пациенты контрольной группы с отсутствием вирусоносительства (n=36). При распределении пациентов НХЛ по возрастным декадам установлено, что вирусоносительство приводит к омоложению заболевания: пик заболеваемости в группе I приходится до 30 лет, тогда как аналогичный показатель для группы II состав-

ляет свыше 50 лет. У заболевших мужчин с вирусоносительством средний возраст составил $35,6 \pm 4,56$ лет, среди женщин – $27,2 \pm 5,24$ лет, в контрольной группе средний возраст мужчин был $60,7 \pm 3,80$ лет, женщин – $45,5 \pm 6,97$ лет. Доля женщин в группе I составила $21,7 \pm 6,44\%$, мужчин – $78,3 \pm 6,44\%$; в группе II женщины составляли $44,4 \pm 7,75\%$, мужчины – $55,6 \pm 7,75\%$. У всех больных диагноз был установлен на основании данных и результатов комплексного исследования (клинико-биохимического, рентгенологического, УЗИ, КТ, миелограммы, морфологического). Зоны поражения при неходжкинских лимфомах у больных с вирусной инфицированностью (группа I) чаще всего приходились на шейные и подмышечные л/узлы (более 50%), затем на средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые (25-45%), меньше всего отмечалось поражение подвздошных л/узлов, селезенки, Вальдейера (20% и меньше). При распределении пациентов НХЛ по возрастным декадам установлено, что вирусоносительство приводит к омоложению заболевания: пик заболеваемости в группе I приходится до 30 лет, тогда как аналогичный показатель для группы II составляет свыше 50 лет.

В контрольной группе II картина поражения лимфоузлов отличалась от опытной группы – больных с пораженными шейными л/узлами было более 70%, тогда как остальные зоны поражения встречались реже: подмышечные, надключичные, паховые л/узлы злокачественно трансформировались в 30-40% случаев; средостенные, забрюшинные, подвздошные – в менее 20% случаев; поражение кольца Вальдейера наблюдалось у более 60% пациентов. Вирусная инфицированность изменяет картину поражения лимфоузлов у больных НХЛ в сравнении с пациентами без вирусной нагрузки: в группе I чаще злокачественно трансформировались подмышечные, средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые л/узлы (25-45%). Пациенты группы I чаще всего были инфицированы вирусом простого герпеса ВПГ и вирусом Эпштейн-Барра (65-80%). Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), вирус папилломы человека (ВПЧ) у $43,4 \pm 7,7\%$

Одно из самых важных гуморальных маркеров иммунитета, это циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Анализ показал, что ЦИК крупных и мелких размеров во всех группах больных были значительно повышены. Так, ЦИК крупных величин были значительно повышены до лечения. Что касается ЦИК мелких величин, то здесь тоже наблюдается значительное повышенное содержание. Выявлено самое высокое среднее значение мелких ЦИК в группах больных до лечения и после лечения без иммунотерапии. Видимо, это обусловлено отсутствием необходимой дезинтоксикации и воздействия на работу иммунной системы. Также наблюдается ЦИК 4% мелких величин наименьшее значение, приближенное к норме в группе больных без вирусоносительства. Известно, что ЦИК 3% крупных величин, образованные при избытке антител, хотя способны связывать комплемент, но имеют большие размеры, нерастворимы, быстро фагоцитируются и обладают низкой патогенностью [12, 13]. Наибольшим патологическим потенциалом обладают растворимые иммунные комплексы мелких размеров, которые сформировались при избытке антигена. Высокий уровень ЦИК при этом может быть обусловлен не только активацией иммунного ответа, но и подавлением механизмов их элиминации [14]. Последнее при этом, видимо, связано с ослаблением функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы – клеток, которые поглощают и дезинтегрируют иммунные комплексы. Следовательно, наблюдается активация гуморального звена иммунитета наряду с выраженной депрессией клеточного звена иммунитета.

Учитывая иммунологические факторы при лечении вирус-ассоциированных лимфом, нами был предложен метод комбинированной химиотерапии, включающий противовирусное и иммунологическое лечение. Сутью предлагаемого метода лечения злокачественных лимфом, является улучшение результатов химиотерапии, путем выявления вирус инфицированности и разработки новой схемы противоопухолевого комбинированного терапевтического воздействия, включа-

ющего химиотерапию и противовирусную терапию. Изучение вирусного фона у больных злокачественными лимфомами показало, что у инфицированных пациентов чаще отмечаются случаи резистентности к химиотерапии и рецидивы болезни. В связи с этим изучены зависимость степени вирус инфицированности со стадией болезни, гистологическим вариантом, иммуногистохимическим типом, иммунным статусом и разработан новый метод комбинированного лечения злокачественных лимфом, включающий химиотерапию и противовирусную терапию – альтевир (интерферон альфа-2b 3 млн МЕ 3 раза в неделю между курсами химиотерапии). Методом ПЦР-диагностики у больных с злокачественными лимфомами определяли вирусологический статус (ВПГ 1/11, ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ, ВВЗ) и проводили молекулярно-биологические исследования (авидность, интерфероновый и иммунологический статус, CD95+) для определения роли вирусов в развитии злокачественных лимфом (гистологический тип, клиническое течение в зависимости от возраста и пола).

Преимуществами разработанной комбинированной полихимиотерапии и противовирусной терапии ЗЛ является установление вирусоносительства, как фактора определяющего резистентность опухоли к лечению, проведение патогенетического лечения и устранение феномена лекарственной устойчивости.

Эффективность метода комбинированного лечения ЗЛ возрастает за счет повышения кинетической активности фракции делящихся клеток, подавленной персистенцией вируса в клетках опухоли. Это приводит к росту частоты полных ремиссий, увеличению продолжительности без рецидивного периода и общей продолжительности жизни пациентов среди вирус-инфицированных пациентов составляющих более трети всех пациентов НХЛ.

Всем больным проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме СНОР-21 (Винкристин 1,4 мг/м² в/в 1-й день, Циклофосфан 750 мг/м² в/в 1-й день, Доксорубин 50 мг/м² в/в 1-й день, Преднизолон 40 мг/м² внутрь 1-5 дни). Между курсами хими-

отерапии больные получали противовирусную и иммунотерапию - интерферон альфа-2b («альтевир» 3 млн МЕ 3 раза в неделю).

До начала лечения и после двух курсов полихимиотерапии проводилось вирусологическое и иммунологическое исследование.

У 9 больных НХЛ исходный уровень ВПГ $\frac{1}{2}$, ВЭБ, ЦМВ в плазме крови - отрицательный; у всех больных отмечалось высокая avidность ВПГ $\frac{1}{2}$ - в среднем 94,3% (>50%), а также высокая avidность ЦМВ - в среднем 72,2% (>50%). При исследовании выраженность CD95+ у 1-го больного с НХЛ IЕст. отмечалась выше нормы - 31% (в норме 16-24%), у остальных 8 больных концентрация маркера была в пределах или у верхней границы нормы. При иммунологическом обследовании у 8 больных отмечался дисбаланс иммунорегуляторных популяций Т-лимфоцитов, подавление ИРИ и увеличение количества киллерных клеток. Только у 1-го больного с НХЛ IIIБ ст. клеточное звено иммунитета оказалось в норме. Показатели интерферонного статуса у всех больных были выше нормы.

После проведенного лечения у 7 из 9 больных (77,8%) отмечалась частичная регрессия опухолевого процесса (на 50% и более), у остальных 2 (22,2%) - стабилизация процесса (25%). Прогрессирование канцерогенеза после проведенного лечения нами не наблюдалось. Показатели ВПГ $\frac{1}{2}$, ВЭБ, ЦМВ в плазме крови оставались отрицательными, отмечалось некоторое снижение показателей ЦМВ (avidность), показатели ВПГ (avidность) прак-

тически не менялись. У 62% больных имело место повышение уровня CD95+. У всех 9 больных после лечения отмечалось снижение уровня в крови естественных киллеров (CD16+), активация пролиферации и апоптоза лимфоцитов, повышение показателей иммунологического статуса.

Выводы:

1. Важным патогенетическим подходом в иммунодиагностике неходжкинских лимфом является изучение состояние клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Данные исследования будут способствовать установлению степени тяжести заболевания, а также выявлению прогнозирования исходов течения заболевания.

2. При вирусологическом исследовании больных с неходжкинскими лимфомами отмечается высокий уровень avidности к ВПГ и ЦМВ (прочность образовавшегося комплекса «антиген+антитело»).

3. При лечении неходжкинских лимфом с использованием стандартной химиотерапии по схеме CHOP-21 с включением противовирусной и иммунной терапии (между курсами химиотерапии альтевир - интерферон альфа-2b 3 млн МЕ 3 раза в неделю) отмечается повышение показателя CD95+ (маркер готовности лимфоцитов к запуску апоптоза), снижение в крови уровня CD16+ (показатель местного иммунитета, а именно количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных киллерных клеток), активация пролиферации и апоптоза лимфоцитов, повышение показателей иммунологического статуса.

Литература.

1. Crombie J.L., LaCasce A.S. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders. / Front Oncol. - 2019. - 9. - 109.
2. McCarten K.M., Nadel H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. // *Pediatr Radiol.* - 2019. - 49(11). - 1545-1564.
3. Vardell Noble V., Ermann D.A., Griffin E.K., Silberstein P.T. Primary Thyroid Lymphoma: An Analysis of the National Cancer Database. / A. Masztalerz, N. Van Rooijen, L.A. Everse // *Cureus.* - 2019. - 11(2). - e4088.
4. Lees C., Keane C., Gandhi M.K., Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. // *Br J Haematol.* - 2019. - 185(1). - 25-41.

5. Kahl B.S., Dreyling M., Gordon L.I. Recent advances and future directions in mantle cell lymphoma research: report of the 2018 mantle cell lymphoma consortium workshop. // *Leuk Lymphoma*. – 2019. – 60(8). – 1853-1865.
6. Cirillo M., Reinke S., Klapper W., Borchmann S. The translational science of hodgkin lymphoma. // *Br J Haematol*. – 2019. – 184(1). – 30-44.
7. Poggio T., Duyster J., Illert A.L. Current Immunotherapeutic Approaches in T Cell Non-Hodgkin Lymphomas. // *Cancers (Basel)*. – 2018. – 10(9). – 118-121.
8. Szegedi I. Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature. // *MagyOnkol*. – 2018. – 62(4). – 204-213.
9. Ferreri A.J.M., Holdhoff M., Nayak L., Rubenstein J.L. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. // *Am SocClinOncolEduc Book*. – 2019. – 39. – 454-466.
10. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х. Состояние иммунореактивности больных раком шейки матки на фоне экстракорпоральной иммунофармакотерапии // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2018. Т. 13. № 1. С. 98-10.
11. De Goycoechea D., Stalder G., Martins F., Duchosal M.A. Immune Checkpoint Inhibition in Classical Hodgkin Lymphoma: From Early Achievements towards New Perspectives. // *J Oncol*. – 2019. – 7. – 9513701.
12. Wang G.X. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. // *Radiographics*. – 2017. – 37(7). – 2132-2144.
13. Imhof B.A., Matthes T. New treatment for non-Hodgkin B-cell lymphomas with a special focus on the impact of junctional adhesion molecules. // *Swiss Med Wkly*. – 2017. – 147. – w14487.
14. Allen P.B., Winter J.N. Controversies in the Approach to Initial Therapy of Hodgkin Lymphoma. // *CurrOncol Rep*. – 2019. – 21(5). – 39.
15. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. // *Клиническая онкогематология*. – 2016. – 9(4). – 420-437.
16. Долгополова Е.В. Иммунный статус больных с некоторыми формами злокачественных лимфом. // *Автореферат дис. к.м.н.* – С.-Петербург, 2004. – 28 с.

UDC:618.11-006.6:612.017.1

THE EFFECT OF EXTRACORPOREAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY ON INTRACELLULAR METABOLISM IN CERVICAL CANCER PATIENTS

Kamishov S.V., Tillyashaykhov M.N.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Health Ministry of the Republic of Uzbekistan

The aim of the research was to study the effect of supportive immunotherapy in the form of extracorporeal immunopharmacotherapy on the parameters of intracellular metabolism in 163 patients with cervical cancer of II-III clinical stages. All patients received complex treatment, including polychemotherapy, surgery and radiation therapy. In patients with cervical cancer under the influence of extracorporeal immunopharmacotherapy, an evident decrease of the intoxication biochemical indices was observed. The imbalance in the systems of lipid peroxidation and antioxidant protection has significantly decreased. Clinically it was possible to reduce the degree of radiation complications of the pelvic organs. A significant effect of extracorporeal immunopharmacotherapy was an improvement of the patients life quality which was reflected in an increase of the physical and mental components of health. At the same time, there was a noticeable increase in both the overall 5-year survival of patients and the median of progression-free survival and the median of overall survival while reducing the