

11. Guerrissi J.O. Immediate mandibular reconstruction use of titanium plate reconstructive system and musculocutaneous pectoralis mayor flap / J.O. Guerrissi, G.A. Taborda // J. of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2000. – Vol. 28. – P. 284–285.
12. Lopez R, D. Fekeister C, Sleiman Z, Paoli JR. Mandibular reconstruction using the titanium functionally dynamic bridging plate system: a retrospective study of 34 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:421-6.[PubMed]
13. McGregor, I.A. The pursuit of function and cosmesis in managing oral cancer / I.A. Mc Gregor // Br. J. Plast. Surg. – 1993. – Vol. 46, № 1 – P. 22-31.
14. Merckx MA, Fennis JP, Verhagen CM, Stoelinga PJ. Reconstruction of the mandible using preshaped 2.3 mm titanium plates, autogenous particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma: A report on eight patients. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33:733–9. [PubMed]
15. Salvatori P, Motto E, Paradisi S, Zani A, Podrecca S, Molinari R. Oromandibular reconstruction using titanium plate and pectoralis major myocutaneous flap. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2007;27:227–32.[PMC free article] [PubMed]

ГЕМАТОЛОГИЯ

УДК: 616-006.441:578.7

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ ПРИ ВИРУСОНОСИТЕЛЬСТВЕ

Абдиганиева С.Р., Тилляшайхов М.Н.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

XULOSA

NoXodgkin limfomali bemorlarda kasallikning immunopatogenetik xususiyatlarini asoslash uchun immunitetning asosiy xujayraviy ko'rsatkichlari bo'yicha tadqiqot o'tkazildi.

Natijalarning tahlili bu fonda CD3+, CD3 + CD4 +, IRning namoyon bo'lishini bostirish, CD3+ CD8+, CD16+ va CD20 + B hujayralari ifoda etishining ko'payishi, shuningdek, CD38+ limfotsitlarning faollashuv molekulyar belgilari, CD95+. Limfotsitlarning patologik faolligi fonida chuqur T-hujayrali immunitet tanqisligi aniqlandi, bu klinik jihatdan tez-tez qaytalanib turadigan kasallik, kasallikning noqulay kechishi va davolash natijalari bilan namoyon bo'ladi.

Kalit so'zlar: *NoXodgkin limfomalar, immunitetning asosiy ko'rsatkichlari, T-hujayrali immunitet, klinik jihatlar.*

SUMMARY

We studied the basic cellular indicators of immunity in patients with non-Hodgkin's lymphomas to substantiate the immunopathogenetic features of the course of the disease.

An analysis of the results made it possible to identify pronounced changes in the cellular immunity that manifested themselves by suppressing the expression of CD3+, CD3+CD4+, immunoregulatory index, against this background an increase expression of CD3+CD8+, CD16+ and CD20+ B-cells, as well as increased expression of activation molecular markers of CD38+, CD95+lymphocytes. T-cell immunodeficiency was detected against the background of pathological activation of lymphocytes, which is clinically often reflected by frequent relapses, an unfavorable course of the disease and treatment results.

Key words: *basic cellular indicators, non-Hodgkin's lymphomas, immunity, T-cell immunodeficiency.*

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – гетерогенная группа опухолей системы крови, характеризующаяся различным клиническим течением, локализацией, морфологическими, иммунологическими; цитогенетическими особенностями, и результатами терапии [2,6]. В последние годы заболеваемость НХЛ воз-

росла [1-5]. Мужчины болеют примерно в 3 раза чаще, чем женщины [6].

Нарушения иммунной системы, являющиеся важным звеном патогенеза злокачественных лимфом, характеризуются полиморфизмом, но при этом имеются как общие, так и патогномоничные для

каждого вида лимфом признаки. Для лимфом из зрелых В-клеток характерно снижение численности субпопуляций Т-лимфоцитов. Особенностью лимфом является уменьшение количества В-клеток, увеличение содержания моноцитов, уровней иммуноглобулинов и основных классов циркулирующих иммунных комплексов в крови.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение основных клеточных показателей иммунитета у больных неходжкинскими лимфомами для обоснования иммунопатогенетических особенностей течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено у 97 (61 мужчина и 36 женщин) пациентов с НХЛ, находившихся на лечении отделения химиотерапии РОНЦ МЗ РУз в 2011-2018 гг. Больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 52 пациента с установленным вирусоносительством; по 2-ю группу, которая была контрольной, включены 45 больных с отсутствием вирусоносительства. При распределении пациентов НХЛ по возрастным декадам было установлено, что вирусоносительство приводит к омоложению заболевания: пик заболеваемости в 1-й группе приходился до 30 лет, во 2-й – старше 50 лет. Средний возраст заболевших мужчин при вирусоносительстве составил $35,6 \pm 4,56$ года, женщин – $27,2 \pm 5,24$ года, контрольной группы – соответственно $60,7 \pm 3,80$ и $45,5 \pm 6,97$ годат. Женщины в 1-й группе составляли $21,7 \pm 6,44\%$, мужчины – $78,3 \pm 6,44\%$; во 2-й – соответственно $44,4 \pm 7,75$ и $55,6 \pm 7,75\%$.

У всех больных диагноз был установлен на основании результатов комплексного исследования (клинико-биохимического, рентгенологического, УЗИ, КТ, миелограммы, морфологического).

Зоны поражения при неходжкинских лимфомах у больных с вирусной инфицированностью (1-я гр.) чаще всего находились в шейных и подмышечных лимфатических узлах (более 50%), реже в лимфоузлах средостения, надключичных, забрюшинных и паховых (25-45%), меньше всего отмечалось поражение подвздошных лимфатических узлов, селезенки, кольца Вальдейера (20% и меньше).

В контрольной группе больных с пораженными шейными лимфатическими узлами было более 70%, тогда как остальные зоны поражения встречались реже: подмышечные, надключичные, паховые лимфоузлы злокачественно трансформировались в 30-40% случаев; лимфоузлы средостения, забрюшинные, подвздошные – менее чем в 20% случаев; поражение кольца Вальдейера наблюдалось более чем у 60% пациентов. Следовательно, вирусная инфицированность изменяет картину поражения лимфоузлов у больных НХЛ: так у больных 1-й группы злокачественно чаще трансформировались подмышечные, средостенные, надключичные, забрюшинные и паховые лимфоузлы (25-45%).

Всем пациентам были проведены вирусологические исследования. Анализ показал, что пациенты 1-й группы чаще всего были инфицированы вирусом

простого герпеса ВПГ и вирусом Эпштейна – Барра (65-80%). Цитомегаловирусная инфекция обнаружена у $43,4 \pm 7,7\%$ пациентов, вирус папилломы человека и вирус Варицелла – Зостер встречались у соответственно у $26,0 \pm 6,8$ и $8,6 \pm 4,4\%$ обследованных.

Иммунологические исследования включали изучение клеточных и гуморальных параметров иммунной системы больных РЯ. Определение клеточного иммунитета (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+, CD20+), а также идентификация активационных маркеров лимфоцитов (CD25+, CD38+ и CD95+) проводилась методом проточной цитофлуориметрии на Accuri C6 (USA) с использованием моноклональных антител.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы иммунологические параметры больных НХЛ до начала комплексного лечения для выявления патогенетических особенностей реагирования. Анализ полученных результатов показал, что среднее количество лейкоцитов в периферической крови у больных всех групп было ниже контроля. Причем достоверное уменьшение количества лейкоцитов зарегистрировано у больных до начала лечения. Наибольшее содержание лейкоцитов составило $6280,9 \pm 280,7$ кл/мкл. Изучение относительного содержания общего пула лимфоцитов показало, что количество лимфоцитов у больных было достоверно было меньше контроля. Было выявлено, что наиболее низкий этот показатель наблюдался у больных с вирусоносительством до начала лечения. Так, количество лимфоцитов в группе больных с вирусоносительством составило $29,3 \pm 1,2\%$, в контрольной группе – $33,8 \pm 1,11\%$.

Анализ иммунофенотипа CD3+ Т-лимфоцитов у больных НХЛ показал, что наличие достоверного подавления экспрессии CD3+ на Т-лимфоцитах наблюдается у больных всех групп ($p < 0,05$). Наименьшее значение CD3+ отмечалось у больных с вирусоносительством до начала химиотерапии. Очевидно, снижение общего пула Т-лимфоцитов (CD3+) происходило в основном за счет подавления экспрессии CD3+CD4+. При изучении экспрессии CD3+CD4+ на Т-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунитета, наименьшее значение выявлено у больных до начала лечения ($p < 0,05$). Экспрессия CD3+CD4+ была наиболее подавленной у больных НХЛ с вирусоносительством. Анализ показал, что у больных с вирусоносительством концентрация CD3+CD4+ составила $21,4 \pm 1,3\%$, у больных без вирусоносительства – $25,8 \pm 0,8\%$, у практически здоровых лиц – $35,7 \pm 1,14\%$.

Анализ экспрессии CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах выявил достоверное повышение ее по сравнению с контролем у больных всех групп. Следует отметить, что максимальное повышение CD3+CD8+ зарегистрировано у больных до лечения ($p < 0,05$). При анализе значений CD3+CD8+ на Т-лимфоцитах между группами больных видно, что до лечения

экспрессия CD3+CD8+ была значительно повышена и составила $37,9 \pm 1,72\%$. Существенное значение при вторичных иммунодефицитных состояниях имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ), который представляет собой соотношение CD3+CD4+/CD3+CD8+. Из литературы известно, что в норме ИРИ у здоровых составляет в среднем $1,62 \pm 0,02$. Очевидно, что подавление экспрессии CD3+CD4+ на фоне повышения экспрессии CD3+CD8+ приводит к снижению ИРИ. По нашим данным, наименьшее снижение ИРИ отмечается у больных до лечения с вирусоносительством по сравнению с данными больных без вирусоносительства ($p < 0,05$). Следовательно, выраженная иммунодепрессия была свойственна больным НХЛ до начала лечения с вирусоносительством. Видимо, снижение ИРИ является важным критерием глубины Т-клеточного иммунодефицитного состояния, особенно на фоне инфицированности латентными хроническими вирусами.

Была изучена экспрессия киллерных клеток, которые являются третьей популяцией лимфоцитов, обеспечивающих поддержание генетического гомеостаза, которые фенотипически и функционально существенно отличаются от Т- и В-лимфоцитов. Определяли киллерные клетки с фенотипами CD16+. Выявлено достоверное повышение экспрессии CD16+ у больных всех групп. Показано, что наибольшей экспрессия CD16+ была у больных с вирусоносительством ($p < 0,05$). Так, до лечения экспрессия CD16+ составляла $27,6 \pm 1,1\%$, в контрольной группе (без вирусоносительства) – $24,5 \pm 1,31\%$, в группе практически здоровых лиц – $16,7 \pm 1,4\%$. Следовательно, наибольшая экспрессия CD16+ отмечалась у больных до начала полихимиотерапии с вирусоносительством.

Изучение экспрессии CD20+ на В-лимфоцитах, которые являются основными регуляторными клетками иммунной системы и имеют важное значение для развития гуморального иммунитета, показало, что экспрессия CD20+ была достоверно повышена у больных всех групп ($p < 0,05$). Несмотря на это, содержание В-лимфоцитов является важным критерием, позволяющим оценить глубину иммунодефицита и определить последующие действия в плане диагностики и лечения.

Далее изучены активационные маркеры лимфоцитов периферической крови. Известно, что активационные маркеры лимфоцитов начали изучаться относительно недавно, поэтому работы, посвященные функциональной активности активационных маркеров лимфоцитов, в частности при онкологических процессах, малочисленны [7,9]. Из имеющихся данных видно, что важное научное и практическое значение имеет изучение активационных маркеров лимфоцитов, особенно при пролиферативных процессах, так как анализ активационных маркеров лимфоцитов позволяет изучить процессы активации, пролиферации, дифференцировки и апоптоза иммунокомпетентных клеток и характеризует связанные с этими процессами клеточные циклы [8]. Так, нами были изучены маркеры лимфоцитов, такие как

CD38+ и CD95+. Экспрессия CD38+ на лимфоцитах была достоверно повышенной у больных до лечения. Наибольшее значение CD38+ отмечалось у больных до лечения с вирусоносительством. Экспрессия CD38+ до лечения составила $33,2 \pm 1,7\%$, без вирусоносительства – $28,4 \pm 1,5\%$, при норме – $23,4 \pm 0,6\%$. Следовательно, повышенная экспрессия CD38+ наблюдалась до начала лечения больных, что, видимо, связано с пролиферативной активностью специфических Т- и В-лимфоцитов в ответ на злокачественный процесс и хроническое вирусоносительство. Повышенная экспрессия CD38+ также может быть связана с активацией CD3+CD8+, CD16+ и CD20+. Установлено, что рост экспрессии CD95+-рецепторов на лимфоцитах указывает на избыточный и неэффективный процесс стимуляции лимфоцитов крови, что свидетельствует об апоптотическом пути гибели лимфоцитов [10,11]. Связывание CD95+ с Fas-лигандом индуцирует апоптоз клеток, экспрессирующих CD95+. Анализ показал, что у больных отмечается повышенная экспрессия CD95+. Причем наибольшая экспрессия наблюдается до лечения у пациентов с вирусоносительством. Видимо, избыточный апоптоз в сочетании с активацией гуморального звена иммунитета и глубокого Т-клеточного иммунодефицита способствуют прогрессированию заболевания.

Таким образом, полученные результаты указывают на выраженные изменения в клеточном звене иммунитета, которые проявляются подавлением экспрессии CD3+, CD3+CD4+, ИРИ, повышением экспрессии CD3+CD8+, CD16+ и CD20+-клеток, а также повышенную экспрессию CD38+, CD95+.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженные изменения в клеточном звене иммунитета проявлялись подавлением экспрессии CD3+, CD3+CD4+, ИРИ, повышением экспрессии CD3+CD8+, CD16+ и CD20+В-клеток, а также повышенной экспрессией активационных молекулярных маркеров лимфоцитов CD38+, CD95+. Выявлен глубокий Т-клеточный иммунодефицит на фоне патологической активации лимфоцитов, что клинически часто выражается в частых рецидивах, неблагоприятном течении заболевания и неутешительных результатах терапии.

Выявлена особенность иммунопатогенеза при неходжкинских лимфомах, выражающаяся в уменьшении количества В-клеток, уровня иммуноглобулинов основных классов, ЦИК в крови. Очевидно, что полихимиотерапия будет оказывать иммуносупрессивное влияние на количество и функциональные возможности субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у больных лимфомой, что требует фармакологической коррекции схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юсупова Н.Б., Ниезова Ш.Х. Состояние иммунореактивности больных раком шейки матки на фоне экстракорпоральной иммунофармакотерапии // Вестн.

- Нац. мед.-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, №1. – С. 98-10.
2. Allen P.B., Winter J.N. Controversies in the Approach to Initial Therapy of Hodgkin Lymphoma // *Curr Oncol Rep.* – 2019. – Vol. 21(№5). – P. 39.
 3. Cirillo M., Reinke S., Klapper W., Borchmann S. The translational science of hodgkin lymphoma // *Brit. J. Haematol.* – 2019. – Vol. 184, №1. – P. 30-44.
 4. Crombie J.L., LaCasce A.S. Epstein Barr Virus Associated B-Cell Lymphomas and Iatrogenic Lymphoproliferative Disorders // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 109.
 5. 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. – Vol. 7. – P. 9513701.
 6. Ferreri A.J.M., Holdhoff M., Nayak L., Rubenstein J.L. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma // *Amer. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2019. – Vol. 39. – P. 454-466.
 7. 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. – Vol. 147. – P. w14487.
 8. 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. – Vol. 60, №8. – P. 1853-1865.
 9. Lees C., Keane C., Gandhi M.K., Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions // *Brit. J. Haematol.* – 2019. – Vol. 185, №1. – P. 25-41.
 10. 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. – Vol. 49, №11. – P. 1545-1564.
 11. Poggio T., Duyster J., Illert A.L. Current Immunotherapeutic Approaches in T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas // *Cancers (Basel).* – 2018. – Vol. 10, №9. – P. 118-121.
 12. Szegedi I. Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature // *MagyOnkol.* – 2018. – Vol. 62, №4. – P. 204-213.
 13. 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. – Vol. 11, №2. – P. e4088.
 14. Wang G.X. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings // *Radiographics.* – 2017. – Vol. 37, №7. – P. 2132-2144.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.981.232 + 616 – 036.2: (575.1)

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В УЗБЕКИСТАНЕ (на примере города Ташкента)

Миртазаев О.М.¹; Матназарова Г.С.¹; Брянцева Е.В.¹; Мустанов А.Ю.¹,
Турсунова Д.А.², Бердиев О.В.¹
Ташкентская медицинская академия¹
Министерство здравоохранения Республики Узбекистан²

XULOSA

Maqolada uzoq muddatli kuzatishlar (menenokokk infeksiyasi bilan kasallanishning yosh tarkibi tahlili, Toshkent shahrida har oyda uchraydigan holatlarning tahlili) va dunyoda va O'zbekistonda meningokokk infeksiyasining ayrim epidemiologik xususiyatlari keltirilgan.

Kalit so'zlar: *epidemiologiya, meningokokk infeksiyasi, meningokokk infeksiyasining umumiy shakli, kasallikning uzoq muddatli dinamikasi, populyatsi-*

yaning yosh tarkibi, vaktsinatsiya profilaktikasi.

SUMMARY

The long-term observations are presented in the article (analysis of the age structure of the morbidity rate of meningococcal infection, a monthly analysis of the morbidity rate in the city of Tashkent) and some epidemiological features of meningococcal infection in the world and in Uzbekistan

Key words: *epidemiology, meningococcal infection, generalized form of meningococcal infection, long-term,*