

А.К. Юркин, А.В. Щеголев, А.Г. Максимов,  
В.Н. Семелев, И.С. Буряк

## Особенности динамики показателей цитокинов и иммуноглобулинов у больных злокачественными лимфомами

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены особенности развития постцитотоксических осложнений после проведения химиотерапии у больных со злокачественными лимфомами. Определены наиболее значимые постцитотоксические состояния, которые значительно влияют на течение заболевания и их летальность, позволяют определить объем и первоочередность проводимой упреждающей интенсивной терапии у больных со злокачественными лимфомами после проведенной полихимиотерапии в период нейтропении. Определены наиболее значимые предикторы постцитотоксических осложнений у больных со злокачественными лимфомами, обследованы группы больных со злокачественными лимфомами, которые наиболее подвержены постцитотоксическим инфекционным осложнениям, определены наиболее значимые инфекционные осложнения у данной категории больных. Установлено, что больные индолентными и агрессивными злокачественными лимфомами представляют собой гетерогенные группы, характеризующиеся различием клинико-лабораторных, гуморальных и иммунологических показателей. Агрессивное течение заболевания сопровождается более выраженным ухудшением общесоматического статуса больных. Выявлено, что для больных с агрессивным течением заболевания характерен более высокий показатель прокальцитониновый тест, поскольку процент инфекционных и постцитотоксических осложнений у них значительно выше и тяжелее, чем у больных с индолентным течением заболевания.

**Ключевые слова:** злокачественные лимфомы, полихимиотерапия, постцитотоксические состояния, инфекционные осложнения, нейтропения, фебрильная лихорадка, цитокины, интенсивная терапия, реанимационные мероприятия.

**Введение.** В последние десятилетия достигнуты значительные результаты в комплексном лечении злокачественных лимфом (ЗЛ), однако сохраняется высокий процент постцитостатических и инфекционных осложнений, летальность от которых составляет от 30 до 70% [1, 4, 5, 19, 20]. К факторам, определяющим иммунитет человека, относят многие предикторы (белки, антигены, антитела и связанные с ними компоненты комплемента), например цитокины, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), иммуноглобулины и другие [5, 11].

Известно, что цитокины – это небольшие белки (мол. масса от 8 до 80 КДа), действующие аутокринно (т.е. на клетку, которая их продуцирует) или паракринно (на клетки, расположенные вблизи). Цитокины могут быть разделены на несколько групп: гематопэтины, интерфероны, ФНО- $\alpha$ -родственные молекулы, члены суперсемейства иммуноглобулинов и хемокины [28]. Цитокины, которые синтезируются лимфоцитами и являются регуляторами пролиферации и дифференцировки, в частности, гематопэтических клеток и клеток иммунной системы называют также лимфокинами. Они включают в себя ИЛ, интерфероны и колоний стимулирующие факторы [5, 9].

ИЛ-1 – медиатор острого и хронического воспаления [26], выполняет много важных функций: воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку, стимулирует выход

нейтрофилов из костного мозга, индуцирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, хемотаксис макрофагов [24], пролиферацию эндотелиальных клеток и остеобластов [25], стимулирует дифференцировку и пролиферацию В-клеток [29], высвобождение факторов, связанных с ростом и дифференцировкой миелоидной и лимфоидной клеточных линий [29], играет роль в регуляции и транскрипции гена ИЛ-2 и гена ИЛ-3 в определенных Т-клеточных линиях [30]. Терапевтические применения ИЛ-1 следующие: его возможно использовать как адьювант при вакцинации, ранозаживляющее вещество, стимулятор гемопоэза и продукции антител [9].

ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками [31], а также рядом клеток, не являющихся иммунocyтaми. Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО. Основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве ко-фактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого, ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунocyтaх, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Этот цитокин стиму-

лирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопозеза [32]. По многообразию клеточных источников продукции и мишенной биологического действия ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Секретируемый ИЛ-6 состоит из 184 аминокислотных остатков и имеет мол. вес 21 кД. Биологическое действие ИЛ-6 на клетки реализуется через взаимодействие с рецептором, который представляет собой мономер, включающий 468 аминокислотных остатков. Он имеет участок из 90 аминокислот, последовательность которых гомологична определенным доменам иммуноглобулинов. Это обстоятельство позволяет отнести весь рецептор к суперсемейству иммуноглобулинов. В-клетки, Т-клетки, гемопозетические предшественники, гепатоциты отвечают на воздействие ИЛ-6 [33]. Совокупность свойств ИЛ-6 как фактора дифференцировки ставит его в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме [1, 5].

**Цель исследования.** Изучить динамику некоторых цитокинов и иммуноглобулинов у больных ЗЛ после химиотерапии в оценке постцитотоксических и инфекционных осложнений.

**Материалы и методы.** Обследован 151 пациент, среди которых 115 (75,2%) мужчин и 36 женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст женщин составил 49,8±3,3 лет, мужчин – 53±3,3 года. Объем первичного обследования больных ЗЛ соответствовал Международным рекомендациям. Всем больным выполнялись клинические и биохимические анализы крови, инструментально обследование включало электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, а по показаниям – компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, эхокардиографию, бронхоскопию, фиброгастроскопию, ректороманоскопию. Оценка общесоматического статуса больных проводилась по шкале Карновского в модификации Восточной кооперативной онкологической группы [36]. Идентификацию морфологического варианта ЗЛ проводили при изучении биопсийного материала лимфатических узлов или других пораженных тканей в соответствии с усовершенствованной Кильской классификацией ЗЛ [34]. Стадию заболевания определяли согласно классификации принятой в Ann-Arbor [10]. В зависимости от морфологической формы лимфомы и степени злокачественности все больные были разделены на 2 группы. В группу А вошли 68 пациентов с индолентным течением заболевания, среди которых были 51 мужчина и 17 женщин. В группу В вошли 83 пациента с агрессивным течением заболевания, среди которых было 64 мужчины и 19 женщин.

Определение в сыворотке крови интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  проводили, используя иммуноферментный анализ (ИФА). Для этого применяли коммерческие тест-системы фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия) и научно-производственного объединения (НПО) «Протеиновый контур». Все эти

тест-системы основаны на методике «сэндвич» – твердофазном иммуноферментном анализе с применением моноклональных антител к двум различным эпитопам цитокина. При этом одно антитело использовалось для покрытия лунок планшета для ИФА, другое антитело, конъюгированное с ферментом, чаще всего пероксидазой хрена, использовалось для проявления цветной реакции. Анализ проводится в три стадии.

Спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  также определяли, используя ИФА и диагностикумы общества с ограниченной ответственностью «Цитокин» и НПО «Протеиновый контур»). Для этого, к 0,6 мл гепаринизированной крови добавляли 2,4 мл среды Игла с 2 ммоль глутамина и 80 мкг/мл гентамицина, после готовили рабочий раствор индуктора синтеза цитокинов – липополисахарид-содержащего препарата продигозана следующим образом: смешивали 2,4 мл среды Игла и 800 мкл 0,005% раствора продигозана, в результате в 100 мкл полученного раствора содержится 1 мкг продигозана. Этот раствор использовался для индукции синтеза ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ . Затем в 96-луночный планшет для культивирования клеток в первые шесть лунок каждого ряда вносили по 100 мкл рабочего раствора продигозана и в последние шесть лунок каждого ряда – по 100 мкл среды Игла. Подготовленные образцы периферической крови вновь тщательно перемешивали и вносили по 100 мкл во все лунки ряда. Культивирование проводили в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 24 ч, после чего отбирали супернатанты и исследовали на наличие цитокинов, используя ИФА.

Математико-статистическая обработка данных проведена с помощью табличного редактора Excel и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Описание объекта исследования осуществлялось с помощью расчета средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы); определения характеристик колеблемости признаков; вычисления стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов; частотной и структурной характеристикой показателей [2]. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического критерия t-Стьюдента; непараметрического критерия  $\chi^2$ -Пирсона. Изучение связей между признаками проводилось с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического – Спирмена. Дискриминантный анализ использовался для решения задач классификации (распознавания образов) и отнесения объекта с определенным набором признаков к одному из известных классов [17].

С целью классификации больных на группы по показателям жизненной активности, определялась линейная дискриминантная функция, которая максимизировала различия между классами, но минимизировала дисперсию внутри классов. В итоге рассчитывалась линейная дискриминантная функция для каждого класса, которая называется «классифицирующая функция» и имеет вид:

$$h_k = b_{k0} + b_{k1} \times X_1 + b_{k2} \times X_2 + \dots + b_{kp} \times X_p,$$

где  $h_k$  – значение функции для класса  $k$ ;  $b_{ki}$  – коэффициенты, которые определяются математически на основе данных обучающей информации;  $X_1, X_2, X_p$  – значения признаков конкретного больного [17].

Для проведения химиотерапии всем обследованным больным был установлен центральный венозный катетер (ЦВК). Использовались катетеры фирмы «Vi-Braun» (Германия) двух и трех просветные полиуретановые диаметром 1,4 мм. Для постановки ЦВК применяли традиционную технику чрескожной катетеризации по Сельдингеру из традиционных точек [35]. Посев крови больных группы А проводился на 12,21±1,14 сут, от момента поступления, в группе В – 17,39±1,40 сут.

Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Результаты и их обсуждение.** Постцитостатические осложнения у больных ЗЛ появлялись на 7,27±1,45 сут, у больных группы А они возникали несколько раньше (на 6,50±0,69 сут) от поступления, в группе В – на 7,90±0,58 сут, однако достоверно значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Среднее время начала фебрильной (нейтропенической) лихорадки у больных с ЗЛ составило 16,96±1,50 сут. При этом она раньше начинала развиваться у пациентов группы А (на 12,82±1,33 сут), чем группы В (20,35±2,45 сут),  $p < 0,01$ . В группе А раньше развивались и гнойничковые заболевания кожи и подкожной клетчатки (на 14,26±1,34 сут.), чем у больных группы В (на 19,59±2,23 сут),  $p < 0,01$ . Инфекционные осложнения возникали после ПХТ на 15,25±1,03 сут, раньше у пациентов группы А (на 12,72±1,41 сут), чем в группе В (на 17,31±1,45 сут),  $p < 0,05$ . Средний максимальный подъем температуры тела у больных с ЗЛ был отмечен на 18,32±1,49 сут, у пациентов группы А раньше (на 14,97±1,35 сут), чем группы В (на 21,06 ±2,43 сут),  $p < 0,01$ . Частота тромбоцитопении у пациентов обеих групп не различалась и соответственно составила 0,91±0,03 случаев/чел. для группы А и 0,93±0,03 случаев/чел. для группы В ( $p > 0,05$ ). Не различалась и частота развития пневмонии: 0,46±0,06

случаев/чел. для группы А и 0,40±0,05 – для группы В ( $p > 0,05$ ). Продолжительность фебрильной лихорадки (3,63±0,27 сут. у больных группы А и 3,52±0,22 сут. у больных группы В ( $p > 0,05$ )). В то же время нейтропения, развившаяся в период проведения курса ПХТ, имела более тяжелое течение у пациентов группы В ( $p < 0,05$ ). Показатели нейтропении у пациентов группы А – 3,24±0,15 у.е., а пациентов группы В – 2,74±0,17 у.е. ( $p < 0,01$ ). Миелоциты появлялись в крови больных в среднем на 13,35±1,01 сут госпитализации, при этом у пациентов группы А они обнаруживались уже на 7,86±1,11 сут, значимо превышая показатели пациентов группы В (17,60±1,40 сут) ( $t=5,45$ ;  $p < 0,001$ ). Метамиелоциты появлялись в крови больных ЗЛ в общей группе в среднем на 15,50±1,67 сут госпитализации, при этом у пациентов А группы они обнаруживались уже на 8,09±1,17 сут, значимо уступая показателям пациентам В группы у которых метамиелоциты появлялись на 21,04±2,62 сут, ( $p < 0,001$ ). В связи с более ранним развитием инфекционных осложнений пациентам группы А раньше, чем группы В начинали проводить бактериологическое обследование. ИЛ-1 в группах А и В при до начала лечения не имели достоверных различий и составили соответственно (17,01±1,96 и 16,66±1,74 пг/мл),  $p > 0,05$ . ИЛ-6 до начала лечения имел значимые различия в группах А и В, так в группе В он был достоверно выше – (2,00±0,26 и 6,24±0,82 пг/мл соответственно),  $p < 0,001$ . Прокальцитонинный тест (ПКТ) в начале проведения ПХТ в группах А и В составил 0,39±0,03 и 0,55±0,03 нг/мл соответственно. При нейтропении ПКТ достоверных различий в группах А и В не имел – 1,58±0,17 и 1,74±0,1 нг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ), хотя показатели значительно превышали нормальные значения более чем в 3 раза ( $n < 0,5$  нг/мл), табл. 2.

ЦИК до начала лечения в группах А и В не имели достоверных различий (55,50±1,86 и 60,16±1,49 ед.) соответственно и были в пределах нормы ( $n=6$  66 отн. ед) ( $p > 0,05$ ). ЦИК после лечения в группах находились на верхних границах нормы, так в группе А показатель составил 56,81±2,33 ед. и в группе В был соответственно несколько выше – 65,98±2,18 ед. ( $p < 0,01$ ). Показатели

Таблица 1

Клиническая характеристика первичных больных ЗЛ, M±m

Показатель	Группа А		Группа В		p	
	абс.	%	абс.	%		
Средний возраст, лет	54,81±2,28	–	50,45±2,3	–	<0,01	
Мужчины	51	75±5,2	64	77,11±4,5	>0,05	
Женщины	17	25±5,2	19	22,89±4,5	>0,05	
Стадия (Ann Arbor)	I–II	9	13,24±3,99	10	12,05±3,43	>0,05
	III–IV	59	86,76±3,38	73	87,95±3,43	>0,05
Соматический статус ВОЗ, балл	0–1	61	89,71±3,55	18	21,69±4,41	<0,0001
	2–4	7	10,29±3,54	65	78,31±4,41	<0,0001
В-симптомы	9	13,24±3,98	46	55,42±5,36	<0,001	
Локальное опухолевое образование > 5 см, «Bulky disease»	8	11,76±3,77	27	32,53±5,04	<0,001	
Вовлечение костного мозга	41	60,29±5,85	31	37,35±5,21	<0,01	
Поражения нелимфоидных органов	54	79,41±4,8	59	71,08±4,88	>0,05	

Примечание: ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Лабораторные показатели постцитотоксических и инфекционных осложнений до начала лечения, при нейтропении, после проведенной ПХТ и после лечения у больных ЗЛ, M±m

Показатель	Норма	Общая группа	группа А	группа В	t, p
Цитокин ИЛ-1 до лечения, пг/мл	42,8± 5,9	16,82±1,30	17,01±1,96	16,66±1,74	0,13>0,05
Цитокин ИЛ-6 до лечения, пг/мл	1,4–14,2	4,33±0,50	2,00±0,26	6,24±0,82	-4,92 <0,001
ПКТ до лечения нг/мл	n<0,5	0,48±0,02	0,39±0,03	0,55±0,03	-3,69 <0,001
ПКТ при нейтропении нг/мл	n<0,5	1,67±0,10	1,58 ± 0,17	1,74±0,14	-0,75>0,05
ЦИК до лечения, отн. ед.	6–66	58,06±1,18	55,50±1,86	60,16±1,49	-1,95 >0,05
ЦИК после лечения, отн. ед.	6–66	61,85±1,63	56,81±2,33	65,98±2,18	-2,87 <0,01
IgA до лечения, г/л	0,7– 4,06	2,59±0,12	2,31±0,18	2,83±0,16	-2,18 <0,05
IgM до лечения, г/л	0,34– 2,5	1,89±0,07	1,79±0,11	1,97±0,08	-1,31 >0,05
IgG до лечения, г/л	6,8–16,5	-	11,30±0,49	14,44±0,52	-4,39 <0,001

IgA до лечения в группах А и В не превышали нормальные значения ( $n_m=0,8-4,06$  г/л и  $n_{ж}=0,7-3,64$  г/л), но в группе В этот показатель был несколько выше, чем в группе А, и соответственно составили  $2,31\pm 0,18$  и  $2,83\pm 0,16$  г/л ( $p<0,05$ ). Показатели IgM до лечения в группах А и В не превышали нормальные значения ( $n_m=0,34-2,14$  г/л;  $n_{ж}=0,4-2,5$  г/л), но в группе В эти показатели были несколько выше, чем в группе А и составили  $-1,79\pm 0,11$  и  $1,97\pm 0,08$  г/л соответственно ( $p>0,05$ ). Показатели IgG до лечения в группах А и В не превышали нормальных значений ( $n=6,8-16,5$  г/л), однако в группе В эти показатели были несколько выше, чем в группе А и составили  $-11,30\pm 0,49$  и  $14,44\pm 0,52$  г/л соответственно ( $p<0,001$ ).

Таким образом, изначально, еще до лечения больные с агрессивным течением заболевания (группа В) были более иммуносупрессированы по гуморальному и местному иммунитету. Так, у больных с индолентным течением заболевания (группа А) раньше начиналась фебрильная лихорадка на  $12,82\pm 1,33$  сут, чем у больных с агрессивным течением заболевания на  $20,35\pm 2,45$  сут, ( $p<0,01$ ). В группе А раньше развивались и гнойничковые заболевания кожи и подкожной клетчатки (на  $14,26\pm 1,34$  сут), чем у больных группы В (на  $19,59\pm 2,23$  сут),  $p<0,01$ . Нейтропения, развившаяся в период проведения курса ПХТ, имела более глубокий характер у пациентов группы В ( $p<0,05$ ), с более выраженной иммуносупрессией. Так, стадия нейтропении у пациентов группы А составила  $2,74\pm 0,17$ , а пациентов группы В  $-3,24\pm 0,15$  ( $p<0,01$ ), что подтверждается работами авторов [13, 14, 15, 18, 19].

ЦИК до лечения в группах не имели больших различий и имели недостаточно восстановленный гуморальный и местный иммунитет. Цитокин ИЛ-1 не имел каких либо значимых различий в группах при поступлении и выписке у больных в группах, однако цитокин ИЛ-6 при поступлении достоверно имел различия в группах, так в группе В он был значительно достоверно выше ( $2,00\pm 0,26$  и  $6,24\pm 0,82$  пг/мл соответственно),  $p<0,001$ . Можно с оговоркой назвать цитокин ИЛ-6 медиатором агрессивного течения заболевания больных с ЗЛ, что подтверждается работами Г.М. Галстяна, В.А. Васильева, А.В. Кречетова [3], М.И. Давыдовой, Н.В. Дмитриевой [5] и А.В. Новицкого [9]. Такая тенденция имеется и с показателями IgA, Ig M, Ig G до лечения в группах эти по-

казатели не превышали нормальные значения, в группе В этот показатели были несколько выше, чем в группе А ( $p<0,05$ ), что также подтверждается работами Г.М. Галстяна с соавт. [4], М.И. Давыдовой, Н.В. Дмитриевой [5], А.В. Новицкого [9], В.В. Птушкина, Н.С. Багировой [11], Ю.Е. Рябухиной, Е.А. Дёмина, В.Б. Ларионова [12]. Показатель ПКТ в группе с агрессивным течением заболевания был значительно выше, поскольку в этой группе были инфекционные и постцитотоксические осложнения значительно более тяжелее, чем в группе с индолентным течением заболевания (стадия нейтропении в группе В  $-3,24\pm 0,15$  у.е. была значительно глубже и протекала тяжелее, чем в группе А  $-2,74\pm 0,17$  у.е.;  $p<0,01$ ).

### Выводы

1. Больные индолентными и агрессивными ЗЛ представляют собой гетерогенные группы, характеризующиеся различием клинико-лабораторных, гуморальных и иммунологических показателей. Агрессивное течение заболевания сопровождается более выраженным ухудшением общесоматического статуса больных.

2. Для больных с агрессивным течением заболевания характерен более высокий показатель ПКТ, поскольку процент инфекционных и постцитотоксических осложнений у них значительно выше и тяжелее, чем у больных с индолентным течением заболевания.

### Литература

- Абдулкадыров, К.М. Лечение острых лейкозов у взрослых / К.М. Абдулкадыров, С.И. Моисеев // Новости фармакотерапии. – 1997. – № 3. – С. 175 – 181.
- Галстян, Г.М. Катетеризация легочной артерии у пациентов с заболеваниями системы крови // Г.М. Галстян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 5. – С. 24–30.
- Галстян, Г.М. Система свертывания крови при сепсисе / Г.М. Галстян, В.А. Васильев, А.В. Кречетова // Гематология и трансфузиология. – М., 2010. – № 5. – С. 20–34.
- Галстян, Г.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г.М. Галстян [и др.] // Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – М., –2011. – № 3. – С. 231–240.
- Давыдов, М.И. Инфекции в онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. – М.: Практ. медицина, 2009. – 461 с.
- Дёмина, Е.А. Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения / Е.А. Дёмина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова // Онкогематология. – 2007. – № 2. – С. 24–30.



7. Клясова, Г.А. Антимикробная терапия: Сбор. алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний систем крови / Г.А. Клясова // Практика. – 2012. – Т. II. – 1056 с.
8. Максимов, А.Г. Профессиональная специализация среднего медицинского персонала по работе с онкогематологическими пациентами / А.Г. Максимов, А.К. Юркин, О.В. Барцевич // Врач аспирант. – 2011. – Т. – 48, № 5. – С. 132–140.
9. Новицкий А.В. Клинико-иммунологические особенности и стратификация риска у больных злокачественными лимфомами: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.В. Новицкий. – СПб., 2011. – 29с.
10. Поддубная, И.В. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом / И.В. Поддубная, Е.А. Демина // Практич. онкология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 176–184.
11. Птушкин, В.В. Инфекционные осложнения у больных с онкогематологическими заболеваниями / В.В. Птушкин, Н.С. Багирова // Клин. онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 507–528.
12. Рябухина, Ю.Е. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом / Ю.Е. Рябухина, Е.А. Демина, В.Б. Ларионова // Вестн. онкол. науч. центра АМН России. – 2008. – Т. 19, № 2. – С. 50–62.
13. Савченко, В.Г. Стратегия терапии острых миелоидных лейкозов / В.Г. Савченко [и др.] // Тер. архив. – 1992. – № 7. – С. 4–17.
14. Шмидт, А.В. Использование центральных венозных катетеров у гематологических больных: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.В. Шмидт. – СПб., 2000. – 24 с.
15. Шулуто, Е.М. Рекомендации по обеспечению венозного доступа / Е.М. Шулуто, Н.Н. Судейкина, В.М. Городецкий // Сб. алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний систем крови. – М.: Практика, 2012. – 1045 с.
16. Шулуто, Е.М. Современные подходы к обеспечению венозного доступа для проведения инфузионно-трансфузионной терапии и экстракорпоральной манипуляций с кровью / Е.М. Шулуто // Гемат. и трансфузиол. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 38–39.
17. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.
18. Юркин, А.К. Диагностика и прогнозирование инфекционных осложнений при проведении интенсивной терапии пациентам со злокачественными лимфомами в период нейтропении: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.К. Юркин. – СПб., 2013. – 24 с.
19. Юркин, А.К. К вопросу о катетер-ассоциированных инфекциях крови в гематологии / А.К. Юркин, В.В. Тыренко // Сб. науч. работ врачей 442-го ОВКГ МО РФ. – СПб., 2011. – С. 248–251.
20. Юркин, А.К. Частота инфицирования центральных венозных катетеров у больных с лимфомами / А.К. Юркин, Т.Н. Суборова // Отеч. эпидем. в XXI веке: мат. Всеросс. науч. конф. – СПб., 2011. – С. 97–98.
24. Durum, S.K. Interleukin 1: an immunological perspective / S.K. Durum, J.A. Schmidt, J.J. Oppenheim // Annu rev immunol. – 1985. – № 3. – P. 263–287.
25. Burke, A.P. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study / A.P. Burke, R. Virmani. // Am j. clin. pathol. – 1993. – № 100 (6). – P. 671–680.
26. Braquet, P. PAF/cytokine auto-generated feedback networks in microvascular immune injury: consequences in shock, ischemia and graft rejection. / P. Braquet [et al.] // J. lipid. mediat. – 1989. – № 1 (2). – P. 75–112
27. Bodey, G.P. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia II / G.P. Bodey [et al.] // Ann. int. med. – 1966. – Vol. 64, № 2. – P. 328–340.
28. Paul, R.I. Evaluation of QBC Autoread performance in an emergency department setting / R.I. Paul, J.T. Badgett, J.J. Buchino // Pediatr emerg care. – 1994. – № 10 (6). – P. 359–363.
29. Oppenheim, J.J. There is more than one interleukin 1. / J.J. Oppenheim [et al.] // Immunol today. – 1986. – № 7 (2). – P. 45–56.
30. Hagiwara, M. Inhibitory effects of tetradecanoylphorbol acetate and diacylglycerol on erythropoietin production in human renal carcinoma cell cultures / M. Hagiwara [et al.] // Exp. cell. res. – 1987. – № 173 (1). P. 129–136.
31. Kishimoto, C. Characteristics of lymphocytes cultured from murine viral myocarditis specimens: a preliminary and technical report / C. Kishimoto [et al.] // J. Am. coll. cardiol. – 1989. – № 14 (3). – P. 799–802.
32. Kita, E. Mononuclear cell response in the liver of mice infected with hepatotoxic Campylobacter jejuni / E. Kita [et al.] // J. med. microbiol. – 1992. – № 37 (5). – P. 326–331.
33. Yamasaki, K. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2 receptor) / K. Yamasaki [et al.] // Science. – 1988. – № 12 (4867). – P. 825–828.
34. Lennert, K. Classification of malignant lymphoma / K. Lennert, A. Feller. // Medizinische klinik A, klinikum der stadt Ludwigshafen gGmbH. Germany Onkologie. – 1992. – № 25 (6). – P. 563–570.
35. Seldinger, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique / S.I. Seldinger // Acta radiol. – 1953. – № 39 (5). – P. 368–376.
36. Shiraki, M. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The eastern cooperative oncology group (ECOG) experience / M. Shiraki [et al.] // Cancer. – 1989. – Vol. 15, № 64 (2). – P. 484–490.

A.K. Yurkin, A.V. Schegolev, A.G. Maximov, V.N. Semelev, I.S. Burak

### Peculiar features of dynamics of cytokines and immunoglobulins in patients with malignant lymphoma

**Abstract.** Peculiarities of development of the complications after cytotoxic chemotherapy in patients with malignant lymphomas are described. We identified the most significant post cytotoxic conditions that significantly affect the course of the disease and mortality, allow us to determine the amount and priority of ongoing preemptive intensive therapy in patients with malignant lymphoma after chemotherapy during neutropenia. The most significant are certain predictors of cytotoxic complications at patients with malignant lymphomas, groups of patients with malignant lymphomas which are certain and studied are most subject cytotoxic to infectious complications, most significant infectious complications at the given category of patients are certain also. It was found that patients with indolent and aggressive malignant lymphomas are a heterogeneous group, characterized by the difference in clinical and laboratory, humoral and immunological parameters. Aggressive course of the disease is accompanied by a more pronounced deterioration in somatic status of patients. It was revealed that patients with aggressive course of the disease are characterized by higher procalcitonin test, because the percentage of infectious and postcytotoxic complications is significantly higher and heavier than in patients with indolent course of the disease.

**Key words:** malignant lymphoma, chemotherapy, post cytotoxic state, infectious complications, neutropenia, febrile fever, cytokines, intensive care, reanimation.

Контактный телефон: +7-951-652-49-20; e-mail: carotis1956@mail.ru