



УДК 616-076-006.446.2

**NEOPTERIN: AN IMMUNOLOGICAL MARKER OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA****НЕОПТЕРИН: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ****Козак Д.М./ Kozak D.M.***Аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования/ Post-graduate student.**ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 / Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia*

**Аннотация.** В статье рассматривались важные аспекты диагностики, прогнозирования хронического лимфоцитарного лейкоза. Рассмотрены современные методы диагностики инфекционных осложнений при хроническом лимфолейкозе. Приведены литературные данные о важности изучения действия неоптерина при хроническом лимфолейкозе, что позволяет оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих инфекционных осложнениях заболевания.

**Ключевые слова:** неоптерин, хронический лимфолейкоз, инфекционные осложнения, диагностика.

**Вступление.**

При различных стадиях хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) имеется высокий риск возникновения синдрома вторичной иммунной недостаточности и развития инфекционных осложнений различной степени тяжести, которые в ряде случаев являются причиной смерти больных с данным заболеванием. Этот процесс является следствием вовлечения в опухолевый процесс клеток иммунной системы, что влечет за собой нарушение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток [1,2].

**Основной текст.**

В последние годы интерес ученых и специалистов в ряде отраслей медицины (внутренние и инфекционные болезни, офтальмология, трансплантология) направлен на исследование диагностических возможностей неоптерина - метаболита обмена пуриновых оснований, большие количества которого синтезируются макрофагами и мононуклеарами [6]. Определение уровня неоптерина в биологических жидкостях человека (кровь, моча, кал, слезная жидкость) важно для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения заболеваний бактериальной и вирусной этиологии, в том числе осложняющих течение ХЛЛ. Имеются различные теории возможного механизма действия неоптерина при иммунодефицитных состояниях. Начиная с 20 века биохимики предполагали, что неоптерин действует как эндогенный ингибитор синтеза фолатов бактерий. Также бактериальные липополисахариды (токсины) являются супериндукторами интерферона в отношении продукции неоптерина [11]. Интерфероны (ИНФ) вырабатываются и содержатся во всех ядродержащих клетках крови и эпителиальных клетках слизистых оболочек и отвечают за наведение и поддержание состояния невосприимчивости к



вирусным инфекциям. ИНФ- $\alpha$ , как фактор врожденной резистентности организма, одним из первых цитокинов реагирует на внедрение вируса и играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза в организме человека. Частое появление различных инфекционных осложнений у больных ХЛЛ обусловлено разнообразием возбудителей и их серотипов, особенностями патогенеза основного заболевания, и как следствие дефектами иммунной системы, в том числе и в реакциях интерфероногенеза. Неоптерин является стабильным метаболитом, образующимся в результате биосинтеза биоптерина и коррелирует с изменениями ИНФ- $\gamma$ , ИНФ- $\alpha$ , ИНФ- $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [3,8].

Неоптерин является промежуточным продуктом в синтезе биоптерина, участвующего в активации лимфоцитов. Измерение содержания неоптерина при инфекционных осложнениях у больных с ХЛЛ позволяет определить общее состояние иммунной системы и взаимодействия в популяции моноцитов/макрофагов. Для оценки клеточного звена иммунного ответа при инфекционных осложнениях наибольший интерес представляет измерение высвобождения биологически инертных продуктов, одним из которых является неоптерин [9].

Концентрация неоптерина зависит от возраста, физиологического состояния, даже отношения к курению. Выделение происходит при фильтрации в почках с мочой. Повышенное содержание неоптерина в биологических жидкостях (например, в сыворотке или моче) тесно ассоциировано с различными заболеваниями, связанными с клеточной иммунной реакцией. Установлено, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием концентрации цитокинов на метаболизм иммунных клеток. При самых разных заболеваниях клеточная иммунная система вовлечена в патогенез и/или поражена соответствующим патологическим процессом, и концентрация неоптерина отражает прогрессирование заболевания. Основным источником неоптерина являются моноциты, макрофаги, дендритные клетки и эндотелиальные клетки, активированные ИНФ- $\gamma$ . Количество синтезируемого неоптерина прямо пропорционально количеству ИНФ- $\gamma$ , а также косвенно свидетельствует о повышении ИНФ- $\alpha$ . Увеличение уровня неоптерина в крови коррелирует с аутоиммунными, воспалительными, опухолевыми и инфекционными заболеваниями [4,6,7].

Неоптерин – является стабильным соединением, для его определения используют радиационный и иммуноферментный анализ. У данных методов имеется ряд преимуществ : высокая чувствительность; быстрота и удобство проведения диагностической реакции; возможность использовать минимальные объемы исследуемого материала; возможность автоматизации всех этапов проведения реакции; небольшая стоимость диагностических наборов; возможность ранней диагностики инфекции; унифицированность и пригодность для массовых обследований; легкость в отслеживании динамики развития процесса инфекционного заболевания [9].

Также становится более доступным метод высокоэффективной жидкостной катодной хроматография (HPLC) в основе которого лежит хроматографическое разделение компонентов смеси в сложной системе Ван-



дер-Ваальсовых взаимодействий (преимущественно межмолекулярных) на границе раздела фаз. HPLC включает предварительное разделение исходной сложной смеси на относительно простые. Полученные простые смеси анализируются затем обычными физико-химическими методами или специальными методами, созданными для хроматографии [7].

Увеличение концентрации неоптерина происходит на начальных стадиях вирусной, бактериальной или протозойной инфекции и обычно предшествует повышению титра антител к индикаторному антигену, который попадает в организм. Различия в уровне неоптерина крови коррелирует с особенностями определенного типа возбудителя инфекционного заболевания (осложнения) и следовательно типом иммунного ответа. При осложнениях вирусной этиологии повышение уровня неоптерина в биологических жидкостях можно обнаружить даже в конце инкубационного периода до появления клинических симптомов болезни. Максимальный уровень неоптерина достигается перед появлением специфических антител к возбудителю. При инфекционных заболеваниях (осложнениях) бактериальной природы повышение концентрации неоптерина фиксируется при хроническом или затяжном течении, или септицемии. Уровень неоптерина в крови более 10 нмоль/л считают повышенным [2, 10].

Ранее учеными неоптерин изучался как диагностический маркер ВИЧ-1 типа, который активирует синтез цитокинов, в первую очередь ИНФ- $\gamma$ . Отмечено повышение концентрации неоптерина на очень ранних стадиях во время острой ВИЧ - инфекции до появления специфических антител к ВИЧ. Диагностическая чувствительность к неоптерину в крови и в моче оказалась сопоставимой, что говорит об их равнозначной диагностической ценности. После ВИЧ-инфекции - высокая концентрация неоптерина определяется в крови у больных лихорадкой Денге (54,3 нмоль/л), Крым-Конго геморрагической лихорадке, лихорадке Эбола, кори, гриппе. [8,9]

Отмечено, что в период репликации вируса гепатита в уровень неоптерина выше, чем у пациентов с отсутствием его в крови. Такая же закономерность прослеживалась у пациентов находящихся в острой фазе цитомегаловирусной инфекции и осложнений вызванных вирусом Эпштейна - Барр, которые определяются у 67% больных ХЛЛ. Однако в отличие от инфекции вызванной вирусом гепатита В, высокий уровень неоптерина в крови и в моче сохраняется весь период клинических проявлений [12].

Заключение и выводы.

Таким образом, механизм противовирусного и антибактериального действия неоптерина остается недостаточно изученным. Определение концентрации неоптерина в качестве мониторинга инфекционно-опосредованного иммунного ответа становится более актуальным, так как оценка активности неоптерина в крови и других биологических жидкостях человека может оказаться полезным для отображения динамики иммунных процессов при инфекционных осложнениях различной этиологии и возможно позволит контролировать эффективность проводимой химиотерапии при ХЛЛ.



## Литература:

1. Абдулкадырова К.М /Гематология; Новейший справочник. Москва: Издательство Эксмо; Санкт-Петербург: Издательство Сова, 2004; 414-422.
2. Волкова М. А Клиническая онкогематология: руководство для врачей. (2-е изд.). М.: ОАО Изд-во Медицина. 2007. 1120 с.
3. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Диагностическое и прогностическое значение увеличения содержания в крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при хроническом лимфолейкозе // Клиническая лабораторная диагностика. – М., 2013. – № 2. – С. 33–36.
4. Макаренкова В. П., Кост Н. В., Щурин М. Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета, в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // Иммунология. 2002. № 2. С. 68–76.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М, 2006.
6. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // Успехи биологической химии. 2005. Т. 45. С. 355–390.
7. Хайтов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 345 с.
8. Хмелевской В. И., Провоторов В. Я., Киселева В. В., Девянин О. А. Альфа-интерферон в клинической практике // Архив внутренней медицины. 2014. № 5 (19). С. 34–38.
9. Hayriye K. U., Pari S., Zafer H., Suat S. et al. Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection // Plos One, DOI: 10.1371/journal.pone.0152258. 2016; March 31, с. 1–14.
10. Hensael M, Kornaker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. / Disease activity and pre-treatment rather than ipogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. // Br J Haematol - 2003; 122: 600-606 <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04497.x>.
11. Kandelaki E. T., Nemsadze K. P., Chkhaidze I. G., Kavlashvili N. I. et al. Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants // Georgian Med News. 2006, Jan; (130): 76–80.
12. Takatsuka H., Wakae T., Mori A. et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. Bone Marrow Transplant 2003; 31:475–9.
13. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of CMV infection and disease in transplant recipients. ClinInfectDis 2002;34:1094–7.

**Abstract.** In this article we review the most important aspects of diagnosis, prognosis of chronic lymphocytic leukemia. The most modern methods of diagnostics of infectious complications have been considered. There is the literature data in the article about the importance of studying the action of neopterin in chronic lymphocytic leukemia, which allows to evaluate the nature of the



process and predict the outcome of the disease in many infectious complications of the disease.

*Keywords: neopterin, chronic lymphocytic leukemia, infectious complications, diagnosis.*

*Introduction.*

*At various stages of chronic lymphocytic leukemia (CLL), there is a high risk of secondary immune deficiency syndrome and the development of infectious complications of varying severity, which in some cases are the cause of death in patients with this disease.*

*Main text.*

*In recent years, the interest of scientists and experts in a number of fields of medicine (internal and infectious diseases, ophthalmology, Transplantology) is aimed at the study of diagnostic possibilities of neopterin-metabolite exchange purine bases, large amounts of which are synthesized by macrophages and mononuclear cells.*

*Neopterin is an intermediate product in the synthesis of biopterin involved in lymphocyte activation. Measurement of the content of neopterin in infectious complications in patients with CLL allows to determine the General state of the immune system and the interaction in the population of monocytes/macrophages.*

*The main source of neopterin are monocytes, macrophages, dendritic cells and endothelial cells activated by  $INF-\gamma$ . The amount of synthesized neopterin is directly proportional to the number of  $INF-\gamma$ , and indirectly indicates an increase in  $INF-\alpha$ . Increase in the level of neopterin in the blood correlates with autoimmune, inflammatory, tumor and infectious diseases.*

*The differences in the blood level of neopterin correlates with the peculiarities of a particular type of pathogen of infectious diseases (complications), and therefore the type of immune response.*

*Conclusions.*

*The determination of the concentration of neopterin as a monitoring of the infectious-mediated immune response becomes more relevant, since the evaluation of the activity of neopterin in the blood and other biological fluids of a person can be useful for displaying the dynamics of immune processes in infectious complications of various etiologies and may allow to monitor the effectiveness of chemotherapy in CLL.*

*References:*

1. Abdulkadyrova K.M /Gematologiya [Gematology]; Noveyshiy spravochnik. Moskva: Izdatelstvo Eksmo; Sankt-Peterburg: Izdatelstvo Sova, 2004; 414-422.
2. Volkova M. A Klinicheskaya onkogematologiya: rukovodstvo dlya vrachey. (2-e izd.) [Clinical Oncohematology: a guide for physicians]. M.: OAO Izd-vo Meditsina. 2007. 1120 s.
3. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie uvelicheniya sodержaniya v krovi provospalitelnykh i protivovospalitelnykh tsitokinov pri khronicheskom limfoleykoze [[Diagnostic and prognostic value of increased blood levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic lymphocytic leukemia] // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. – M., 2013. – № 2. – S. 33–36.
4. Makarenkova V. P., Kost N. V., Shchurin M. R. Sistema dendritnykh kletok: rol v induktsii immuniteta, v patogeneze infektsionnykh, autoimmunnykh i onkologicheskikh zabolovaniy [System of dendritic cells: role in immune induction, pathogenesis of infectious, autoimmune and oncological diseases] // Immunologiya [Immunology]. 2002. № 2. С. 68–76
5. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova Ye.V. Soprovoditelnaya terapiya i kontrol infektsiy pri gematologicheskikh i onkologicheskikh zabolovaniyakh [Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases]. M.: Medpraktika-M, 2006
6. Sviridov Ye. A., Telegina T. A. Neopterin i ego vosstanovlennyye formy: biologicheskaya rol i uchastie v kletochnom immunitete [Neopterin and its reduced forms: biological role and participation in cellular immunity ]// Uspekhi biologicheskoy khimii [Advances in biological chemistry]. 2005. T. 45. S. 355–390.
7. Khaitov R. M., Pinegin B. V., Yarilin A. A. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii. Diagnostika zabolovaniy immunnoy sistemy [Guide to clinical immunology. Diagnosis of diseases



of the immune system]. Ruk-vo dlya vrachey [A guide for physicians]. M.: GEOTAR-Media, 2009. 345 с.

8. Khmelevskoy V. I., Provotorov V. Ya., Kiseleva V. V., Devyanin O. A. Alfa-interferon v klinicheskoy praktike [Alpha-interferon in clinical practice ]// Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of internal medicine]. 2014. № 5 (19). S. 34–38.

9. Hayriye K. U., Pari S., Zafer H., Suat S. et al. Neopterin and Soluble CD14 Levels as Indicators of Immune Activation in Cases with Indeterminate Pattern and True Positive HIV-1 Infection // Plos One, DOI: 10.1371/journal.pone.0152258. 2016; March 31, с. 1–14.

10. Hensael M, Kornaker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. / Disease activity and pre-treatment rather than ipogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. // Br J Haematol - 2003; 122: 600-606 <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04497.x>.

11. Kandelaki E. T., Nemsadze K. P., Chkhaidze I. G., Kavlashvili N. I. et al. Neopterin and ige during respiratory-syncytial virus infection in infants // Georgian Med News. 2006, Jan; (130): 76–80.

12. Takatsuka H., Wakae T., Mori A. et al. Endothelial damage caused by cytomegalovirus and human herpesvirus-6. Bone Marrow Transplant 2003; 31:475–9. 21. Ljungman P., Griffiths P., Paya C. Definitions of CMV infection and disease in transplant recipients. ClinInfectDis 2002;34:1094–7.

Научные руководители: д.м.н Овсянникова Е.Г., д.м.н. Бойко О.В.

Статья отправлена: 15.05.2018 г.

© Козак Д.М.