

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ



Назаров Феруз Юсуфович, Вафоева Нигора Абборовна  
Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

## СИТОКИНЛАР СПЕКТРИНИНГ ПРОГНОСТИК ҚИЙМАТИ ВА УЛАРНИНГ ПНЕВМОНИЯ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН ВИРУСЛИ ИНФЕКТСИЙАДАГИ ЎЗГАРИШИ

Назаров Феруз Юсуфович, Вафоева Нигора Абборовна  
Самарканд Давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

## PROGNOSTIC VALUE OF THE SPECTRUM OF CYTOKINES AND THEIR CHANGES IN VIRAL INFECTION COMPLICATED BY PNEUMONIA

Nazarov Feruz Yusufovich, Vafoeva Nigora Abrorovna  
Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammi.uz](mailto:info@sammi.uz)

**Резюме.** Вирусли инфекциядаги иммунитет ҳолатининг ўзига хос хусусияти узоқ муддатли селектив IgA етишмовчилигида, шу жумладан юқори даражадаги IgE, фагоцитознинг пасайиши ва концентрациянинг ошиши билан намоён бўлади. Вирусли инфекция В-лимфоцитлар даражасининг ошиши ва IgA, IgG ва IgE, шунингдек IL-4 нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши билан тавсифланади. Тадқиқотлар IFN- $\gamma$  ва IL-1 $\beta$  концентрациялари ўртасидаги алоқанинг мавжудлигини тасдиқлайди ва бу боғлиқлик тўғридан-тўғри ва вирусли пневмониянинг оғирлигига қараб камайд, бу эса иммунорегуляция механизмларининг бузилишини кўрсатади. Цитокинлар даражаси - IL 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ва IL-4 пневмония билан асоратланган бўлган беморларда кескин кўтарилади. Олинган натижалар метаболик жараёнларнинг бузилишини ва ушбу касалликнинг асоратларини ривожланишига ҳисса қўшадиган аниқ иммунологик ўзгаришларни кўрсатади. Энг кенг тарқалган ривожланиш ўтқир нафас етишмовчилиги (ЎНЕ), тарқалган томир ичи қон ивиш синдроми (ДВС), инфекцион-токсик шок (ИТШ), плеврит ва круппоз пневмония шаклланиши эди. Бир қатор беморларда интенсив терапия бўлимида интенсив терапия қилинишига қарамай, ўпка тўқималарига шикаст етказиш ва шу фонда асоратлар тез ривожланди.

**Калит сўзлар:** Вирусли инфекция, пневмония, цитокинлар спектри, интерлейкинлар.

**Abstract.** The peculiarity of the immune status in viral infection is manifested in a long-term selective IgA deficiency, including in combination with a high level of IgE, a decrease in phagocytosis, and an increase in concentration. Viral infection is characterized by an increase in the level of B-lymphocytes and overproduction of IgA, IgG and IgE, as well as IL-4. Studies confirm the existence of a relationship between the concentrations of IFN- $\gamma$  and IL-1 $\beta$ , and this relationship is direct and decreases depending on the severity of the course of viral pneumonia, which indicates violations of immunoregulatory mechanisms. The level of cytokines - IL 1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-4 is sharply increased in patients with severe Covid-19 complicated by pneumonia. The results obtained indicate a violation of metabolic processes and pronounced immunological changes that contribute to the development of complications of this disease. The most common development was acute respiratory failure (ARF), disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), infectious toxic shock (ITS), pleurisy and abscess formation. In a number of patients, damage to the lung tissue and complications against this background developed rapidly, despite intensive therapy in the intensive care unit.

**Key words:** Viral infection, pneumonia, spectrum of cytokines, interleukins.

**Актуальность:** Проблемы борьбы с вирусной инфекцией является на сегодняшний день самой актуальной проблемой не только в медицине, но и всего человечества [7,13]. Большое значение для более детального понимания механизмов иммунопатологических сдвигов организма отводиться роли цитокинов [3,9].

Изучение роли цитокинов является одним из основополагающих моментов для понимания

патогенеза вирусных инфекций вообще и частности природы патогенности вируса [1,16].

Для клинической практики исследование роли цитокинового статуса трудно переоценить, так как он отражает индивидуальную, первичную реакцию на вирусный агент, позволяет оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих вирусных инфекциях, а также объективно оценить эффективность терапии [5,14].

В связи с чем **целью нашего исследования** было - изучение роли цитокинов в патогенезе вирусной инфекции.

**Материал и методы:** Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании 75 больных с вирусной инфекцией осложненной пневмонией, которые поступили инфекционную больницу Самаркандского района с июля по сентябрь 2020 года. Все обследованные были разделены на 2 группы по формам. 1-группа включила 22 больных тяжелой формой болезни, 2-группа-53 больных средней тяжести течения. Всем больным проводили МСКТ исследование, которое подтвердило наличие пневмонии. В качестве контрольной группы, исследовали периферическую кровь 20 здоровых лиц. Все иммунопатологические показатели в том числе интерферон **α** и **γ**: уровень противовирусных (**α**-ИФН) и провоспалительных (**γ**-ИФН) интерферонов в сыворотке периферической крови были изучены иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Для установления роли цитокинового звена в патогенезе вирусной инфекции нами определялся уровень интерферонов IFN-**α** и IFN-**γ**, уровень IL-4 и уровень провоспалительных цитокинов IL-1**β**, IL-6. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови от формы заболевания. Особенно выраженные нарушения отмечены у больных тяжелой формой заболевания. Выявление изменения значимо отличались от значений, полученных в группе больных со средней тяжестью течения пневмонии. Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести течения вирусной инфекции. Особенно выраженные нарушения отмечены у больных с тяжелым течением вирусной инфекции. Выявленные изменения значимо отличались от значений, полученных в группе больных со средней тяжестью течения. Так, если при тяжелом течении уровень сывороточного TNF-**α** у обследованных больных был значительно превышен (243,5±23,9 пг/мл по сравнению с данными лиц контрольной группы – 82,4±7,0 пг/мл, P<0,001), то при средней тяжести течения отмечено лишь умеренное повышение этого цитокина (118,7±9,3 пг/мл, по сравнению с контролем P<0,05). При анализе результатов исследования уровня IL-1**β** в сыворотке крови было выявлено, что у больных с тяжелым течением наблюдается почти десятикратное повышение его уровня по сравнению с контролем – 346,7±36,6 пг/мл, против 35,8±3,9 пг/мл (P<0,001). У больных со средней тяжестью течения наблюдалось повышение уровня IL-1**β** более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой лиц –

110,4±8,3 пг/мл (P<0,001). Как известно, IFN-**γ** продуцируется активированными Th1-клетками и NK-клетками. В наших исследованиях отмечен пониженный, по сравнению с контрольной группой уровень IFN-**γ**. Причем, это снижение наблюдается: при тяжелой форме 74,3±4,9 пг/мл (P<0,001), при средней тяжести течения 78,5±7,3 пг/мл (P<0,001). Уровень IFN-**γ**, при этом в контрольной группе лиц в среднем был 131,7±11,0 пг/мл. При анализе уровня ряда воспалительных цитокинов в сыворотке крови больных вирусной инфекцией по сравнению с контролем нами отмечено значительное достоверное повышение уровня TNF-**α** и IL-1**β** при тяжелой форме течения заболевания и умеренное повышение их сывороточного содержания при средней тяжести течения. Сывороточный уровень IFN-**γ** при коронавирусной инфекции оказался значимо ниже, чем в контрольной группе и не зависел от его формы. Определенный интерес представляло исследование у больных с коронавирусной инфекцией уровня IgE в крови и концентрации IL-4 в различных биологических жидкостях как маркеры активности воспаления.

**Результаты исследования** уровней IL-4 в сыворотке крови и мазке, а также уровня общего IgE в сыворотке крови всех обследованных больных представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, в периферической крови больных выявляются повышенные уровни общего IgE. Наиболее высокий уровень отмечается в группе больных с тяжелой формой болезни (362,0±19,5 МЕ/л), что значимо превышает величину этого показателя у больных со средней тяжестью течения (308,0±13,5 МЕ/л) и с показателями контрольной группы (103,0±6,12 МЕ/л) (P<0,001). Таким образом, при тяжелом течении отмечается более высокое содержание IgE в сыворотке крови по сравнению больными со средней тяжестью течения. При изучении уровня IL-4 в сыворотке крови у больных выявлена сходная закономерность: наиболее высокий уровень IL-4 характерен для больных с тяжелой формой течения (15,1±0,63 пг/мл), что значимо (P<0,001) превышает величину этого показателя у больных со средней тяжестью течения (12,0±0,38 пг/мл).

Как было указано выше у больных с тяжелым течением заболевания, показатели цитокинов было выше, чем при среднетяжелой форме болезни. Это наблюдалось для всех видов цитокинов. Различие заключается в том, что легкие формы заболевания обычно не вызывали повышения сывороточных показателей IL-1**α** и TNF**α**. Исходя из вышесказанного, нам представилось интересным провести корреляционное исследование между концентрациями этих цитокинов в зависимости от тяжести течения вирусной пневмонии. Проведенный корреляционный анализ позволил установить

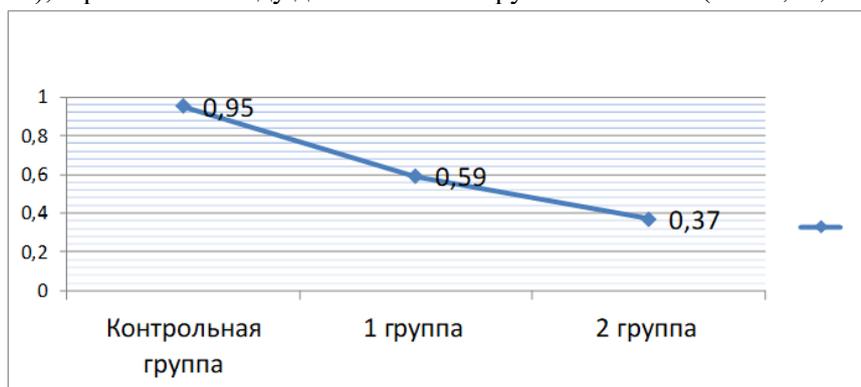
наличие прямой связи между содержанием в сыворотке крови ИФН- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ . Нами было установлено что сила этой связи имеет обратно пропорциональную зависимость от течения вирусной инфекции. Так, если в контрольной группе коэффициент корреляции был близок к единице ( $r=0,95$ ), то в 1 и 2 группе, значения коэффициента корреляции составили соответственно 0,59 и 0,37. Значимых коэффициентов корреляции между другими парами показателей содержания ци-

токинов не было получено ни в одной группе. Следовательно, результаты исследования подтверждают наличие взаимосвязи между концентрациями ИФН- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ , причем эта зависимость прямая и снижается в зависимости от тяжести течения заболеваний, что свидетельствует о нарушениях иммунорегуляторных механизмов, а сниженная концентрация сывороточного INF- $\gamma$  указывает на нарушение IL-1 $\beta$  опосредованной продукцией ИФН- $\gamma$  Th-1 клетками.

**Таблица 1.** Содержание IL-4 и IgE в биологических жидкостях больных

Показатели	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=22)	2 группа (n=53)
IL-4 (мазок), пг/мл	0	310,0 $\pm$ 13,5***	76,0 $\pm$ 3,6***^^
IL-4 сыворотка крови, пг/мл	2,850 $\pm$ 0,19	12,0 $\pm$ 0,38***	15,1 $\pm$ 0,63***^^
IgE в сыворотке крови, МЕ/л	103,0 $\pm$ 6,12	308,0 $\pm$ 13,5***	362,0 $\pm$ 19,5***^

Примечание: \*- различия относительно данных контрольной группы значимы (\*- $P<0,05$ ,\*\*- $P<0,01$ ,\*\*\*- $P<0,001$ );^- различия между данными 1 и 2 группы значимы (^- $P<0,05$ ,^^- $P<0,001$ ).



**Рис. 1.** Значения коэффициента корреляции (r) между содержанием в сыворотке крови ИФН- $\gamma$  и IL-1 $\beta$  при различных формах вирусной инфекции.

Не исключено, что активация макрофагального звена иммунитета, может способствовать повышению продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез ИФН- $\gamma$ . Таким образом, установлено, что у большей части больных с вирусной инфекцией осложненной пневмонией наблюдается сниженное содержание Т-клеток. Низкое содержание CD3+клеток свидетельствует о сокращении резервов пула циркулирующих Т-лимфоцитов и, следовательно, о возможном риске их недостаточности при необходимости интенсивного иммунного ответа. Сокращение содержания функционально-активных Т-клеток естественным образом сказывается уже на содержании специализированных фенотипов, выполняющих хелперную и супрессорную функции. Несомненно, что снижение или увеличение их количества может оказывать негативное влияние и, по всей вероятности, является одним из патогенетических факторов воспалительного процесса. Как известно, НК-клетки играют важную роль в противоинфекционной защите, и изменения их в ту и в другую сторону, видимо, объясняются несколькими причинами: частичным иммунодефицитом, недостаточной выработкой нетоксических антител, блокирующих активность иммунокомпетентных клеток.

**Выводы:** Полученные нами результаты показывают, достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от формы вирусной инфекции.

Результаты исследования подтверждают наличие взаимосвязи между концентрациями ИФН- $\gamma$  и IL-1 $\beta$ , причем эта зависимость прямая и снижается в зависимости от степени тяжести течения вирусной пневмонии, что свидетельствует о нарушениях иммунорегуляторных механизмов.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении метаболических процессов и выраженных иммунологических сдвигах, которые способствуют развитию осложнений данного заболевания.

#### Литература:

1. Jasur A. Rizaev, Ezozbek A. Rizaev, N.N. Akhmadaliev. October-December 2020, Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology, Current View of the Problem: A New Approach to Covid-19 Treatment. Vol. 14, No. 4. PP 7341-7347.
2. Дадажанов У.Д, Маматкулова Ф.Х., Розобаева О.Н. Issue 03, 2020, European JOURNAL OF Molecular Clinical Medicin с. Features Of Thrombophilia In Covid-19 ISSN- 2515-8260 vol 07, 5119-5205

3. Ibatova Sh. M., Mamatkulova F. Kh., Ruzikulov N.Y. (2020). International Journal of Current Research and Review. The Clinical Picture of Acute Obstructive Bronchitis in Children and the Rationale for Immunomodulatory Therapy - P.152-155..
4. Muhammadiyeva L.A., Shavazi N.M., Rustamova G.R. (2020). Journal of Advanced Research in Dynamical and Control systems. Diagnosis and Treatment of Developmental Defects of the Bronchopulmonary System in Children. P. 157-161.
5. Khaydarova S., Shavazi N.M. 2020. Journal of Advanced Research in Dynamical and Control systems. Diagnostic aspects of formation of a protracted course of community-acquired pneumonia in children. P 147-156.
6. Muhamadiyeva L.A. Shavazi N.M. Rustamova G.R. 2020. Journal of Adv Research in dynamical and control systems. Diagnosis and Treatment of Developmental Defects of the Bronchopulmonary System in Children. Pg 157-161 Vol 12, №5.
7. Bobomuratov T. A., Sharipova O. A., Mamatkulova D. H., Bakhronov Sh. S. Research 12.01.2020. International Journal of Pharmaceutical. «Features of sexual development, state of the pituitary gonad system and measures of secondary prevention in sick children with chronic bronchitis» P. 377-381.
8. Turdumatov, J., Mardiyeva, G. (2020). European Journal of Molecular and Clinical Medicine 7(2). Clinical and x-ray peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. с. 3009-3028
9. Kholzhigitova M.B. 2020. Journal of critical reviews issn- 2394-5125 “The state of changes in the immune system in patients with chronic obstructive bronchitis and the effect of immunotherapy on the dynamics. vol 7, Issue 14, стр 3277-3279.
10. Aralov N. R., Mahmatmuradova N, Ibadova O, Safarova M. 2020. Journal of critical reviews ISSN-2394-5125 “Causes and differential diagnostic criteria for non-specific interstitial pneumonia” Vol 7, Issue 09, стр 2484- 2488.
11. Ibatova Sh. M. F. Kh. Mamatkulova. N. B. Abdulkadirova. Yu. A. Rakhmonov. M. M. Kodirova. 2020. International Journal of Current Research and Review. Risk Factors for Development of Broncho-O obstructive Syndrome in Children. Vol 12. Issue 23 December–P. 3-6.
12. Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Головкин В.И. - 2007. Terra Medica. -№4 Система интерферонов: первая линия защиты организма. с. 11-14.
13. M.E., Kohl S. Higl -1997. Pediatr. Scott Level inteleukin-12 production, but diminished interferon-gamma production, by cord blood mononuclear cell. Res.–V. 4194 –Pt. 1 – P. 547-553.
14. O. P. Zinkevich, V. M. Bondarenko. – 1999. Zh Mikrobiol Immunobiol The characteristics of the humoral antibacterial immunity patients with respiratory organ diseases // Vlu Delian et al. – Vol. 2. –P. 65-68.
15. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л. 2007. Острый респираторный дистресс-синдром. – М.: Литтера, – 232с
16. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. – 2008. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. - №1. – С. 15-23.
17. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. 2008. Цитокины. – СПб: Фолиант,– 552с.
18. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. – 2008. Тихоокеанский медицинский журнал. - №3. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных. – С. 24-29.
19. Bermejo-Martin J.F. – 2009. et al. Th 1 and Th 17 hypercytopenia as early host response signature in severe pandemic influenza // Crit. Care. - Vol. 13. – P. R201-R201.
20. То К.К. – 2010. Clip. Infect. Dis. et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus influenza. – Vol. 50. – P. 850-859.

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРА  
ЦИТОКИНОВ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ  
ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ОСЛОЖНЕННОЙ  
ПНЕВМОНИЕЙ**

Назаров Ф.Ю., Вафоева Н.А.

***Резюме.** Особенность иммунного статуса при вирусной инфекции проявляется в длительно сохраняющемся селективном дефиците IgA, в том числе в сочетании с высоким уровнем IgE, снижением показателей фагоцитоза, повышением концентрации. Вирусная инфекция характеризуется повышением уровня В-лимфоцитов и гиперпродукцией IgA, IgG и IgE, а также IL-4. Исследования подтверждают наличие взаимосвязи между концентрациями ИФН-γ и IL-1β, причем эта зависимость прямая и снижается в зависимости от степени тяжести течения вирусной пневмонии, что свидетельствует о нарушениях иммунорегуляторных механизмов. Уровень цитокинов – IL 1β, TNF-α и ИЛ-4 резко повышен у больных с тяжелой формой осложненной пневмонией. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении метаболических процессов и выраженных иммунологических сдвигах, которые способствуют развитию осложненной данного заболевания. Наиболее часто имело место развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК), инфекционно-токсического шока (ИТШ), плевритов и абсцедирования. У ряда больных поражение легочной ткани и осложнения на этом фоне развивались стремительно, несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения.*

***Ключевые слова:** Вирусная инфекция, пневмония, спектр цитокинов, интерлейкины.*