

Прогностическое Значение Изменений Спектра Цитокинов При Вирусной Инфекции Осложненной Пневмонией

Назаров Феруз Юсуфович¹, Ярмухамедова Саодат Хабибовна², Бекмурадова Махсуда Салхидиновна³

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 осложнений 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.

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 частоте 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 этим **целью нашего исследования** было: Изучение роли цитокинов в патогенезе вирусной инфекции.

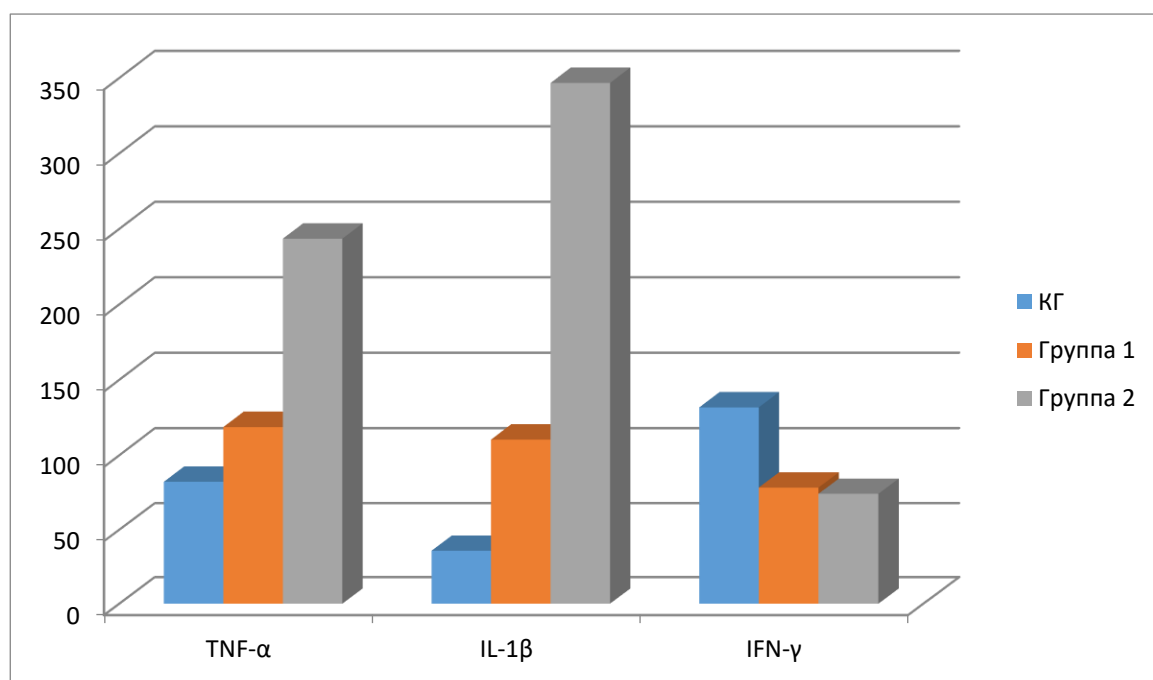
Материал и методы: Исследование основано на клинико-лабораторном обследовании 75 больных с вирусной инфекцией осложненной пневмонией, которые поступили инфекционную больницу Самаркандского района с июля по сентябрь 2020 года. Все обследованные были разделены на 2 группы по формам. 1-группа включила 22 больных тяжелой формой болезни, 2-группа-53 больных средней тяжести течения. Всем больным проводили МСКТ исследование,

^{1, 2, 3} Кафедра пропедевтики внутренних болезней Самаркандского Государственного Медицинского Университета. г.Самарканд. Республика Узбекистан



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 значительно 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 значительно 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 ($243,5 \pm 23,9$ пг/мл по сравнению с данными лиц контрольной группы – $82,4 \pm 7,0$ пг/мл, $P < 0,001$), то при средней тяжести течения отмечено лишь умеренное повышение этого цитокина ($118,7 \pm 9,3$ пг/мл, по сравнению с контролем $P < 0,05$).

Рис. 1.



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 – $346,7 \pm 36,6$ пг/мл, против $35,8 \pm 3,9$ 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 – $110,4 \pm 8,3$ 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 $74,3 \pm 4,9$ пг/мл ($P < 0,001$), при средней тяжести течения $78,5 \pm 7,3$ пг/мл ($P < 0,001$). Уровень IFN- γ , при этом в контрольной группе лиц в среднем был $131,7 \pm 11,0$ 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 короновирусной инфекции оказался значимо ниже, чем в контрольной группе и не зависел от его формы. Определенный интерес представляло исследование у больных с короновирусной 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 ($362,0 \pm 19,5$ МЕ/л), что значимо превышает величину этого показателя у больных со средней тяжестью течения ($308,0 \pm 13,5$ МЕ/л) и с показателями контрольной группы ($103,0 \pm 6,12$ 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.

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	$310,0 \pm 13,5^{***}$	$76,0 \pm 3,6^{***\wedge\wedge}$
IL-4 сыворотка крови, пг/мл	$2,850 \pm 0,19$	$12,0 \pm 0,38^{***}$	$15,1 \pm 0,63^{***\wedge\wedge}$
IgE в сыворотке крови, МЕ/л	$103,0 \pm 6,12$	$308,0 \pm 13,5^{***}$	$362,0 \pm 19,5^{***\wedge}$

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

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 ($15,1 \pm 0,63$ пг/мл), что значимо ($P < 0,001$) превышает величину этого показателя у больных со средней тяжестью течения ($12,0 \pm 0,38$ 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- γ и IL-1 β . 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 цитокинов не было получено ни в одной группе. Следовательно, результаты исследования подтверждают наличие взаимосвязи между концентрациями ИФН- γ и IL-1 β , причем эта зависимость прямая и снижается в зависимости от тяжести течения заболеваний, что свидетельствует о нарушениях иммунорегуляторных механизмов, а сниженная концентрация сывороточного INF- γ указывает на нарушение IL-1 β опосредованной прподукцией ИФН- γ Th-1 клетками.



Рис. 2.

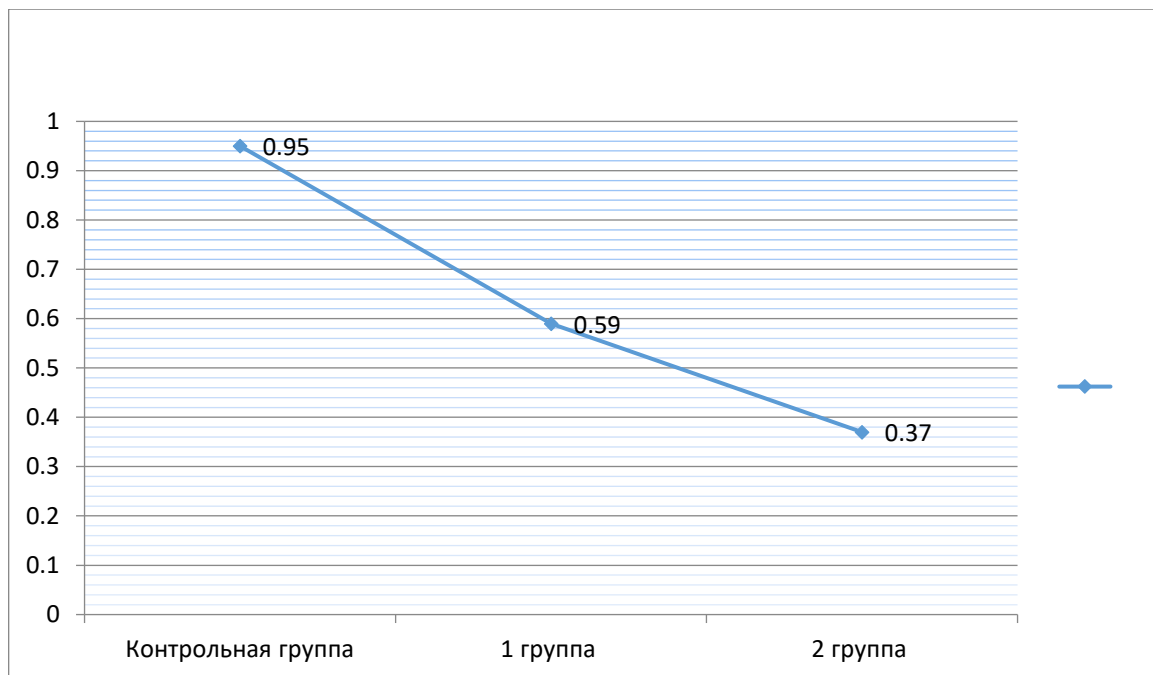


Рис. 2. Значения коэффициента корреляции (r) между содержанием в сыворотке крови ИФН- γ и ИЛ-1 β при различных формы вирусной инфекции.

Не исключено, что активация макрофагального звена иммунитета, может способствовать повышению продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез ИФН- γ . 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- γ и ИЛ-1 β , 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. 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.
2. Bobomuratov Turdikul Akramovich. Sharipova Oliya Askarovna. Mamatkulova Dilrabo Hamidovna. Bakhronov Sherzod Samiyevich. 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» Сtp. 377-381.
3. Bekmuradova M. S., Gaffarov X. X. Diagnostics of chronic heart insufficiency in patients with metabolic syndrome by sodiuretic peptide level. – 2021.
 4. Bekmurodova M. S., Maxmudova X. D. Proton pompasi ingibitorlarining jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarning ruhiy holatiga ta'siri //Biologiya va kimyo fanlari ilmiy jurnali. – 2023. – T. 1. – №. 1. – C. 24-30.
 5. Bekmuradova M. S., Shodieva G. R. Helicobacter pylori worsening factor of the patient's condition in patients with liver encephalopathy. – 2021.
 6. Bekmuradova M. S., Bozorova S. A. Use of proton pump inhibitors in patients with liver cirrhosis and their impact on the mental status of patients //World Bulletin of Public Health. – 2023. – T. 29. – C. 75-79.
 7. 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..
 8. 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.
 9. John B.Moore., Carl H.June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science.-2020., Vol.368, Issue 6490, pp. 473-474
 10. 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.
 11. Yarmukhamedova S. et al. Features of diastolic dysfunction of the right ventricle in patients with hypertonic disease //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2020. – T. 8. – №. 9. – C. 74-77.
 12. Yarmukhamedova S. K., Bekmuradova M. S., Nazarov F. Y. Diagnostic value of natriuretic peptide in identifying patients with asymptomatic systolic or diastolic dysfunction //Achievements of science and education. – 2020. – T. 8. – №. 62. – C. 84-88.
 13. Khudoyberdievich Z. S., Salkhidinovna B. M., Rustamovich T. D. Effect of Proton Pump Inhibitors on Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Concomitant Gastroduodenal Disorders //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – T. 13. – №. 2. – C. 112-118.
 14. 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, ctp 3277-3279.
 15. Matthew Z.T., Chek Meng Poh., Laurent Renia., Paul A.MacAry., Lisa F.P.Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nature Reviews Immunology.- 2020
 16. Muhamadieva 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.
 17. Muhammadieva 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.
 18. Nazarov F. Y. Correction of hemodynamic disorders in patients with outside bilateral total pneumonia. – 2021.



19. Nazarov F. Y., Bekmuradova M. S. RESEARCH OF LOCAL CONTRACTABILITY OF THE MYOCARDIAL WITH THE HELP OF TISSUE DOPPLERA STREETS SUFFERING WITH DILATED CARDIOMYOPATHY //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. – 2022. – T. 10. – №. 1. – C. 317-319.
20. Nazarov F. Y., Makhmudova K. D. THE USE OF STATINS AND DRUGS THAT INHIBIT THE ABSORPTION OF CHOLESTEROL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. – 2022. – T. 10. – №. 1. – C. 306-309.
21. Nazarov, F. Y., & Yarmuxamedova, S. X. (2023). Shifoxonadan tashqari pnevmoniyaning kattalarga uchraydigan klinik xususiyati. Science and Education, 4(5), 608-616.
22. Nazarov, Feruz Yusufovich. "Changes in cytokine spectra and their significance in covid-19 viral infection complicated with pneumonia." (2021).
23. Rustamovich, Tairov Doston, Yarmukhamedova TCodat Habibovna, and Nazarov Feruz Yusufovich. "COMORBID PASTCHE OF GOUT AND CARDIOVASCULAR DAMAGE." Novateur Publications 1 (2022): 1-102.
24. Salkhidinovna B. M., Abrorovna V. N. The Relationship Between Elevated Pulse Pressure and Natriuretic Peptide //Miasto Przyszłości. – 2022. – T. 25. – C. 119-121.
25. Turdumatov, J., Mardieva, 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. c. 3009-3028
26. Khudoyberdievich Z. S., Salkhidinovna B. M., Rustamovich T. D. Effect of Proton Pump Inhibitors on Hepatic Encephalopathy in Cirrhotic Patients with Concomitant Gastrointestinal Disorders //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – T. 13. – №. 2. – C. 112-118.
27. Khusainova M. A. et al. Echocardiographic changes of the left ventricle in bronchial asthma //Science and Education. – 2023. – T. 4. – №. 5. – C. 214-221.
28. Yarmukhamedova S. et al. Features of diastolic dysfunction of the right ventricle in patients with hypertonic disease //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2020. – T. 8. – №. 9. – C. 74-77.
29. Бекмурадова М. С., Гаффаров Х. Х., Ярматов С. Т. Ошқозон-ичак тракти зарарланиши устунлиги билан кечган коронавирус инфекциясидан кейинги ҳолатни даволашнинг ўзига хосликлари //Scientific progress. – 2021. – T. 2. – №. 1. – C. 489-493.
30. Бекмурадова М. С., Хайдаров С. Н. Связь между повышенным пульсовым давлением и натрийуретическим пептидом //Journal of cardiorespiratory research. – 2022. – T. 1. – №. 1. – C. 26-29.
31. Бекмурадова, М. С., Х. Д. Махмудова, and Ф. Ю. Назаров. "ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ." Scientific progress 2.1 (2021): 810-814.
32. Бекмурадова, Махсуда Салхиддиновна, Худоёр Худойбердиевич Гаффаров, and Сувон Тотлибоевич Ярматов. "Значение определения мозгового натрийуретического пептида в процессе диагностики хронической сердечной недостаточности." Достижения науки и образования 4 (58) (2020): 75-78.
33. Дадажанов У.Д, Маматкулова Ф.Х., Розмбаева О.Н. Issue 03, 2020, Europen JOURNAL OF Molecular Clinical Medicin c. Features Of Thrombophilia In Covid-19 ISSN- 2515-8260 vol 07, 5119-5205



34. Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ COVID-19 // Медицинские новости. 2020. №10 (313).
35. Петров В.И., Амосов А.А., Герасименко А.С., Шаталова О.В., Пономарева А.В., Акинчиц А.Н., Кулакова И.С., Горбатенко В.С. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19 И НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ФАРМАКОТЕРАПИИ. Фармация и фармакология. 2020;8(6):380-391.

