

# ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ЛЕГКИХ

**Мирголиб Мансурович РАХИМОВ, Нематилла Равшанович АРАЛОВ & Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ**

*Кафедра внутренних болезней №4, Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан*

**Для цитирования:** Мирголиб Мансурович Рахимов, Характеристика иммунного и цитокинового статуса у больных интерстициальными болезнями легких. 2018, vol. 1, issue 1, pp. 29–34.

Статья поступила в редакцию 18 декабря 2018 г.

Рекомендована в печать 20 февраля 2018 г.

**Контактная информация:** Мирголиб Мансурович Рахимов, Самаркандский государственный медицинский институт, улица А. Темура 18, Самарканд, Республика Узбекистан, 140100, тел: +998915245752, E-mail: aralov\_2011@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2018-1-5>

## АННОТАЦИЯ

Изучено состояние системного иммунитета и продукции некоторых цитокинов у 54 больных с установленным диагнозом одного из интерстициальных заболеваний легких (облитерирующий бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит и идиопатический фиброзирующий альвеолит). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных интерстициальными заболеваниями легких отмечаются разнонаправленные изменения в продукции цитокинов в зависимости от клинического варианта заболевания.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, системный иммунитет, цитокины

**Characteristics of the immune and cytokine status in patients with interstitial lung diseases  
Mirgolib Mansurovich RAKHIMOV, Nematilla Ravshanovich ARALOV, & Shukhrat Khudayberdievich Ziyadullaev**

*Department of Internal Medicine №4, Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan*

Corresponding author: Mirgolib Mansurovich Rakhimov, Samarkand State Medical Institute, 18 A. Temur Street, Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100, tel: +998915245752, E-mail: aralov\_2011@mail.ru

## ANNOTATION

Was studied the state of systemic immunity and production of some cytokines in 54 patients with established diagnosis of one of the interstitial lung diseases (obliterative bronchiolitis, hypersensitive pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis). Our findings indicate that patients with interstitial lung diseases have multidirectional changes in the production of cytokines, depending on the clinical variant of the disease.

Key words: interstitial lung diseases, systemic immunity, cytokines

**Ўпка интерстициал касалликлари бўлган беморларда иммун ва цитокин статусининг хусусиятлари**

**Мирголиб Мансурович РАХИМОВ, Нематилла Равшанович АРАЛОВ & Шухрат Худайбердиевич ЗИЯДУЛЛАЕВ**

*4-сон ички касалликлар кафедраси, Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси*

Мурожаат: Мирголиб Мансурович Рахимов, Самарканд давлат медицина институти, А. Темур кўчаси 18 уй, Самарканд, Ўзбекистон Республикаси, 140100, тел: +998915245752, E-mail: aralov\_2011@mail.ru



## АННОТАЦИЯ

Ўпкаларнинг интерстициал касалликларидан бири (облитерирующуи бронхиолит, экзоген аллергик альвеолит, идиопатик фиброзурующуи альвеолит) ташхиси қўйилган 54 беморларда иммун тизим кўрсаткичлари ва айрим цитокинлар продукцияси холати ўрганилди. Олинган маълумотлар ўпкаларнинг интерстициал касалликларида касалликнинг вариантларига қараб цитокинлар продукцияси турли томонга ўзгаришлари кўрсатилди.

**Калит сўзлар:** ўпкалар интерстициал касалликлари, тизимли иммунитет, цитокинлар

### Введение

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – группа разнородных по природе заболеваний, для которых характерно преимущественное поражение респираторных отделов легкого с развитием альвеолита и прогрессирующего пневмосклероза [3,9]. В настоящее время можно назвать около 200-т нозологий, имеющих признаки интерстициальных, что составляет около 20% всех заболеваний легких, причем половина из них – неясной этиологии. Поэтому относить их к группе редких, как это делалось раньше, уже нельзя. Частота диагностических ошибок у таких больных составляет 75–80%, а адекватная специализированная помощь им, как правило, оказывается значительно позже возникновения первых признаков заболевания, что значительно ухудшает эффективность их лечения и прогноз [1,4]. Основными компонентами диагностики ИБЛ являются: изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональное и лабораторное исследование и, наконец, биопсийное исследование. Каждый из этих основных компонентов вносит свой вклад в диагностический процесс, при этом не следует игнорировать или переоценивать значимость каждого из них [2,5]. Иммунологические методы диагностики ИБЛ способствуют установлению этиологии при определении циркулирующих антигенов или антител к ним. Полезны для выявления активности иммунопатологического процесса путем определения маркеров активации иммунокомпетентных клеток, а также для определения циркулирующих иммуноглобулинов и иммунных комплексов, которые обнаруживаются у большинства больных [6,7,8]. Целью исследования явилось изучить особенности показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и продукцию основных индукторных цитокинов у пациентов с ИБЛ.

### Материал и методы

Обследовано 54 больных с установленным диагнозом одного из интерстициальных заболеваний легких (облитерирующуи бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит или идиопатический фиброзурующуи альвеолит), находившихся на обследовании и лечении в отделении аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения имени М.Н. Хаитова с 2015 по 2017 год. В работе использован набор клинических и лабораторных методов, применяемых в учреждении в котором выполнена работа. Верификация болезней легких проводилась на основании критериев диагностики, предложенных Российским респираторным обществом (2009), в т. ч. для интерстициальных болезней легких.

При облитерирующуи бронхиолите:

– изменения в виде крепитации и мелкопузырчатых хрипов, стойкая необратимая обструкция дыхательных путей;

– рентгенологические: мозаичность легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаки «воздушной ловушки».

При гиперчувствительном пневмоните (экзогенном аллергическом альвеолите):

– клинические: сухой кашель, одышка, диффузные крепитирующуи и мелкопузырчатые хрипы в легких, наличие в анамнезе указаний на контакт с причинно-значимым антигеном;

– функциональные: гипоксемия, смешанные (рестриктивные и обструктивные) нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких;

рентгенологические: диффузные инфильтративные изменения, симптом «матового» стекла, фиброз;

– специальные: обнаружение в крови специфических IgG-антител к тем или иным антигенам, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови.

При идиопатическом фиброзе легких (ИФА):

– клинические: быстро прогрессирующуи одышка, кашель, потеря массы тела, характерные крепитирующуи («целлофановые») хрипы в легких, формирование легочного сердца;

– функциональные: гипоксемия, нарушения вентиляции по рестриктивному типу, снижение диффузионной способности легких.

– рентгенологические: признаки диффузного легочного фиброза с развитием «сотового легкого», уменьшение легочных полей и т. д. [10].

Основную долю обследованных составили больные с альвеолитами (ЭАА) (n=33) и

облитерирующим бронхиолитом (n=15), и лишь 6 (11,1%) наблюдались с диагнозом ИФА.

У всех больных изучалась пульсоксиметрия, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки и вентиляционная функция легких. Исследования выполняли на аппаратах «Spirosift-5000» (Fukuda Denshi, Япония). Определение иммунофенотипа лимфоцитов проведено с помощью моноклональных антител, а параметров гуморального иммунитета - уровень Ig классов А, М, G иммуноферментным методом с использованием наборов ИФА производства Вектор-Бест, Россия. Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследований иммунного статуса больных ИБЛ в зависимости от стадии заболевания нами выявлен значительный дисбаланс показателей (табл. 1.). Содержание лимфоцитов было снижено во всех группах больных, имея достоверные отличия в группах с ЭАА и ИФА по сравнению с контролем. Общий пул Т-лимфоцитов был намного ниже у всех больных ИБЛ, чем в контроле ( $p < 0,05$ ). Содержание субпопуляции клеток CD4<sup>+</sup> в сравниваемых группах выявило повышение указанного показателя в группе ОБ до 36,4±0,42% (по сравнению с 34,9±0,22% в контроле,  $p < 0,05$ ). При ОБ и ИФА отмечалось достоверное снижение пула CD4<sup>+</sup> клеток, выполняющих хелперные функции. Анализ состава субпопуляций Т-лимфоцитов свидетельствует о том, что у больных ИБЛ отмечался существенный дефицит пула Т-клеток супрессоров. Так, относительное количество CD8<sup>+</sup> клеток в циркулирующей крови у пациентов с ИБЛ составляло в среднем в 1 группе с 12,1±0,48, во 2 группе 11,9±0,32 и в 3 группе 12,4±0,46 при 20,2±1,16% в группе здоровых ( $p < 0,05$ ). Исследование содержания субпопуляций клеток, выполняющих функции естественных киллеров, выявило повышение указанного показателя при исследованной патологии до 13,9±0,61% (по сравнению с 8,9±0,74% в контроле,  $P < 0,05$ ).

Таблица 1.

Показатели клеточного иммунитета у больных ИБЛ

№	Показатели	Контрольная группа (n=10)	ОБ (n=18)	ЭАА (n=30)	ИФА (n=6)
1.	Лимфоциты %	27,2±0,51	25,1±1,88	22,1±0,35*	22,2±0,69*
2.	CD3 <sup>+</sup> %	62,6±1,63	49,8±0,54*	46,4±0,63*	46,5±1,02*
3.	CD4 <sup>+</sup> %	34,9±0,22	36,4±0,42*	31,3±0,24*	30,3±0,55*
4.	CD8 <sup>+</sup> %	20,2±1,16	12,1±0,48*	11,9±0,32*	12,4±0,46*
5.	CD16 <sup>+</sup> %	8,9±0,74	14,4±0,4	13,4±1,04	14,2±0,77

Примечание: \*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с контролем

Результаты проведенных исследований В-клеточного звена иммунитета при ИБЛ показали, что уровень В-лимфоцитов в группе больных с ОБ был несколько выше по сравнению с показателями групп больных с ЭАА и ИФА, но достоверно не отличался от показателей группы контроля (табл. 2.). При исследовании характера иммунологических нарушений гуморального звена обнаружен дисбаланс отражающийся достоверно увеличенным содержанием IgG и IgM, и, напротив, сниженным IgA у больных с различным вариантом течения заболевания. Наиболее высокие уровни IgG и IgM и низкий уровень IgA зарегистрированы в группе больных с ИФА. Резюмируя данные исследования показателей клеточного и гуморального иммунитета, можно отметить, что иммунологическая недостаточность у больных ИБЛ в исследуемой популяции проявляется количественным дефицитом Т-лимфоцитов, угнетением субпопуляций Т-лимфоцитов более выраженное в отношении супрессоров, также наблюдается диссиммуноглобулинемия проявляющаяся снижением уровня IgA и повышением содержания IgG и IgM.

Для уточнения иммунологических основ патогенеза ИБЛ нами изучена концентрация некоторых цитокинов, участвующих в регуляции иммунного ответа, у больных ИБЛ, в частности спонтанная продукция IL-8, а также содержание IL-12. Для этой цели были обследованы 60 больных ИБЛ с различным вариантом течения заболевания.

Показатели гуморального иммунитета у больных ИБЛ

№	Показатели	Контрольная группа (n=10)	ОБ (n=18)	ЭАА (n=30)	ИФА (n=6)
1.	CD19+ %	23,2±1,32	21,5±1,79	18,7±0,38*	17,6±0,55*
2.	IgA мг%	203±20,87	168,7±14,39	134,3±3,83*	132,5±1,92*
3.	IgM мг%	277±31,8	348,3±18,77	380,5±6,39*	389,3±14,18*
4.	IgG мг%	1231±99,54	1677±108,08*	1906,3±21,7*	1947,3±45,71*

Примечание: \* p< 0,05 – достоверность различий по сравнению с контролем

Анализ содержания IL-8 у обследованных нами больных ИБЛ показал, что уровень его в общей группе исследованных пациентов составляет 38,4±2,5 пг/мл (рис.) и существенно превышает значения, характерные для практически здоровых лиц (18,1±1,8 пг/мл, p<0,01).

При сопоставлении изучаемых показателей в группах больных с различным течением заболевания выявлено, что наиболее высокий уровень IL-8 регистрируется среди пациентов с ОБ. В данной группе содержание IL-8 составляет 48,1±4,31 пг/мл, что более чем в 3 раза выше показателей контрольной группы. Напротив, уровень IL-8 был относительно низким при ИФА, имея промежуточные значения у пациентов с ЭАА.

Следовательно, полученные результаты указывают на то, что все исследованные клинические варианты ИБЛ характеризуются увеличением содержания в сыворотке крови больных IL-8, однако при этом, превалирование гуморальных хемотаксических механизмов в патогенезе заболевания сопровождается наиболее высоким уровнем данного провоспалительного цитокина, достоверно отличающимся при ОБ (48,1±4,31 против 18,1±1,81 пг/мл, p<0,05).

При исследовании содержания в сыворотке крови IL-12 у обследованного нами контингента пациентов выявлены следующие особенности данного показателя в зависимости от варианта ИБЛ.

Так, при анализе полученных нами результатов было установлено, что у пациентов с ИБЛ уровень IL-12 составляет 97,9±4,31 пг/мл, значительно превышая показатели группы практически здоровых лиц (64,8±8,7 пг/мл, p<0,01). Как оказалось, уровень IL-12 значительно колеблется в сравниваемых нами группах больных с ИБЛ. Наиболее высоким этот показатель был у пациентов ИФА (159,9±12,0 пг/мл), достоверно отличаясь от параметров группы здоровых (64,8 ± 8,7 пг/мл; p<0,01) и больных с ОБ (111,6±10,2 пг/мл; p<0,01). Также у больных с ЭАА уровень IL-12 более чем в два раза превышал показатели лиц контрольной группы (p<0,02). Наиболее высокий уровень изучаемого параметра отмечается у больных ИФА, что выделяет эту группу среди общей группы изучаемых пациентов с ИБЛ, а также отличает ее от двух сравниваемых групп больных с ОБ и ЭАА.

Следовательно, полученные нами результаты показывают некоторую зависимость уровней IL-8 и IL-12 у больных с различным вариантом течения ИБЛ, отчетливость которых возможно зависит от давности заболевания (табл. 3.).

Таблица 3.

Цитокиновый статус у больных ИБЛ в зависимости от варианта заболевания.

№	Группы обследованных	IL-8 пг/мл	IL-12 пг/мл
1	Практически здоровые (n=10)	18,1±1,81	64,8 ± 8,7
2	Общая группа (n= 54)	38,4±2,5*	97,9±4,31*
3	ОБ (n=18)	48,1±4,31*	111,6±10,2*
4	ЭАА (n=30)	23,2±4,4*	141,6±10,2*
5	ИФА (n=6)	33,2±2,8*	159,9±12,0*

Примечание: \* - p<0,05 - достоверность различий в сравнении с показателями группы практически здоровых лиц.

### Заклучение

Результаты исследования уровней продукции ИЛ-8 и ИЛ-12 показали, что ОБ сопровождается наиболее выраженными изменениями со стороны провоспалительного цитокина ИЛ-8, обеспечивающего активное перемещение различных видов иммунных клеток в очаг воспаления, а ЭАА и ИФА сопровождался выраженными изменениями в продукции цитокинов регулирующих клеточный иммунный ответ в частности ИЛ-12. Следовательно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ИБЛ отмечаются разнонаправленные изменения в продукции цитокинов в зависимости от клинического варианта заболевания.

### Список литературы:

1. Belokurov, M. A., Starshinova, A. A., Zhuravlev, V. YU., Kiryuhina, L. D., Pavlova, M. V., Chernohaeva, I. V., ... & Yablonskiy, P. K. (2015). *Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noy diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dyhaniya* [The possibilities of immunological methods in the differential diagnosis of sarcoidosis and respiratory tuberculosis]. *Jurnal infektologii*, 7(2), 98-104.
2. Feshchenko, YU. I., Gavrisyuk, V. K., & Monogarova, N. E. (2007). *Idiopaticheskie intersticial'nye pnevmonii: klassifikaciya, differencial'naya diagnostika* [Idiopathic interstitial pneumonia: classification, differential diagnosis]. *Ukr. pul'monol. zhurnal*, (2), 5-11.
3. Gavrisyuk, V. K. (2010). *Interstitial'nye zabolevaniya legkih: voprosy terminologii, klassifikacii i ehpidemiologii* [Interstitial lung diseases: issues of terminology, classification and epidemiology]. *Zdorov'e Ukrainy. Pul'monologiya. Allergologiya. Rinolaringologiya*, (1-S), 18-19.
4. Petrov, D. V., Ovsyannikov, N. V., Kapralov, E.H. A., & Kapust'yan, O. V. (2014). *Interstitial'nye zabolevaniya legkih: tochka zreniya prakticheskogo vracha* [Interstitial lung diseases: the point of view of a practical doctor]. *Prakticheskaya pul'monologiya*, (1).
5. Schwarz, M. I., & King, T. E. (2003). *Interstitial lung disease*. PMPH-USA.
6. Semenzato, G., Adami, F., Maschio, N., & Agostini, C. (2000). *Immune mechanisms in interstitial lung diseases*. *Allergy*, 55(12), 1103-1120.
7. Vasakova, M., Sterclova, M., Kolesar, L., Slavcev, A., Pohunek, P., Sulc, J., ... & Striz, I. (2009). *Bronchoalveolar lavage fluid cellular characteristics, functional parameters and cytokine and chemokine levels in interstitial lung diseases*. *Scandinavian journal of immunology*, 69(3), 268-274.
8. Ye, Q., Chen, B., Tong, Z., Nakamura, S., Sarria, R., Costabel, U., & Guzman, J. (2006). *Thalidomide reduces IL-18, IL-8 and TNF- $\alpha$  release from alveolar macrophages in interstitial lung disease*. *European Respiratory Journal*, 28(4), 824-831.
9. Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C., & Sobonya, R. E. (1994). *The epidemiology of interstitial lung diseases*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 150(4), 967-972.
10. Rozenshtrah, L. S., & Vinner, M. G. (1991). *Differencial'naya rentgenodiagnostika zabolevanij organov dyhaniya i sredosteniya* [Differential X-ray diagnostics of diseases of the respiratory and mediastinal organs]. *Ripol Klassik*.

