

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

**Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. А.М. ХАДЖИБАЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

4

ТАШКЕНТ – 2021

ПЕДИАТРИЯ

Абдурахманова Ф.Р., Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д., Бобоев К.Т. Клинические и иммуногенетические особенности врожденной пневмонии у новорожденных

Жиемуратова Г.К., Ахмеджанова З.И., Мамбеткаримов Г.А., Данилова Е.А. Взаимосвязь качества питьевой воды с неспецифической адаптационной реакцией организма детей Приаралья

Камалов З.С., Рахманкулова З.Ж., Ходжиметова Ш.Х., Алимова М.Т., Азизова З.Ш. Значение цитокинового статуса в прогнозировании степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных

Мухамедова Ш.Т. Значение показателей цитокинов при диагностике перинатальной патологии у новорожденных

Разикова И.С., Нурматова Н.Ф., Каримова Д.С., Шорустамова С.С., Кузиев Г.Э., Залялиева М.В., Осипова С.О. Распространенность аллергического бронхопультмонального аспергиллеза у детей с бронхиальной астмой в Узбекистане

Таджиханова Д.П. Показатели иммунного статуса и биомаркёров воспаления у детей с внебольничной пневмонией затяжного течения

Шаисламова М.С., Тойчиев А.Х., Залялиева М.В., Осипова С.О., Разикова И.С. Ассоциация гиперпродукции *ige* и зараженности кишечными гельминтами и простейшими у детей с атопическим дерматитом

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Азизова З.Ш., Мусаходжаева Д.А. Полиморфизм гена интерлейкина-6 (c174g) при идиопатическом бесплодии в супружеских парах

Исанбаева Л.М. Роль полиморфизма гена MDR1 в инициации и роста миомы матки

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Мавлянова Н.Н., Кодирова М.А., Хужахмедов Ж.Д. Анализ частоты выявляемости аллелей и ассоциации полиморфизмов генотипов (rs1800790) G-455A гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой

ВИРУСОЛОГИЯ

Арипова Т.У. Иммунитет, иммунопатогенез и иммунотерапия COVID-19 (обзор литературы)

Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х. Особенности гуморальных факторов у больных с заболеванием печени

PEDIATRICS

80 Abdurakhmanova F.R., Salikhova K.Sh., Ishniyazova N.D., Boboev K.T. Clinical and immunogenetic features of congenital pneumonia in newborns

85 Zhiemuratova G.K., Akhmedzhanova Z.I., Mambetkarimov G.A., Danilova E.A. The relationship of drinking water quality with the nonspecific adaptive reaction of the organism of children of the Aral Sea region

87 Kamalov Z.S., Rakhmankulova Z.Zh., Khodzhimetova Sh.Kh., Alimova M.T., Azizova Z.Sh. The importance of cytokine status in prediction of the degree of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns

90 Mukhamedova Sh.T. The value of cytokine indicators in the diagnosis of perinatal pathology in newborns

93 Razikova I.S., Nurmatova N.F., Karimova D.S., Shorustamova S.S., Kuziev G.E., Zalyalieva M.V., Osipova S.O. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with bronchial asthma in Uzbekistan

95 Tadzhikhanova D.P. Dynamics of indicators of the immune status and biomarkers of inflammation in children with protracted community-acquired pneumonia

98 Shaislamova M.S., Toychiev A.H., Zalyalieva M.V., Osipova S.O., Razikova I.S. Association of ige hyperproduction and infection with intestinal helminths and protozoa in children with atopic dermatitis

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

102 Azizova Z.Sh., Musakhodjaeva D.A. Polymorphism of the interleukin-6 (c174g) gene in idiopathic infertility in married couples

104 Isanbayeva L.M. The role of polymorphism of the MDR1 gene in the initiation and growth of uterine fibroids

DERMATOVENEROLOGY

106 Mavlyanova N.N., Kodirova M.A., Khuzhakhmedov Zh.D. Analysis of the frequency of detection of alleles and the association of polymorphisms of genotypes (rs1800790) G-455A of the FGB gene in patients with pemphigus acantholytic

VIROLOGY

109 Aripova T.U. Immunity, immunopathogenesis and immunotherapy of COVID-19. (review.)

115 Zakirkhodzhaev Sh.Ya., Pattakhova M.H. Features of humoral factors in patients with liver disease

УДК: 616.24:616.36-001:616-097

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕЧЕНИ

Закирходжаев Ш.Я., Паттахова М.Х.
Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Maqsad. Tadqiqotlar davomida Covid-19 kasalligini utkazgan surunkali gepatit va jigar sirrozi mavjud bemorlar qon zardobida immunoglobulinlar (IgG, IgA, IgM) va interferonlar (IFNa va IFN γ) miqdori o'rganildi.

Natijalar. Tekshiruvlar natijasida Covid-19 o'tkazgan jigar sirrozi mavjud bemorlarda IgG va IgA miqdori kamayishi, IgM, IFNa miqdori esa ortishi kuzatilgan. IgM va IFNa miqdori ortishi jigar sirrozi mavjud bemorlarda yaqqolroq oshishi kuzatilgan.

Xulosa. Covid-19 kasalligini o'tkazgan barcha bemorlar asoratlarni o'rganish maqsadida kuzatuvda bo'lishlari lozim.

Kalit so'zlar: Gepatit, jigar sirrozi, Covid-19, sitokinlar, gumoral immunitet.

COVID-19 по-прежнему представляет собой угрозу для мирового общественного здравоохранения. Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно [1,3,4].

В ответ на распространение коронавируса наблюдается развитие гипериммунной реакции – так называемый «цитокиновый шторм», характеризующийся синтезом значительного (аномального) количества провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли и др.) и хемокинов при одновременном снижении содержания Т-лимфоцитов в крови [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гуморальных факторов у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В отделении общей терапии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии обследованы 60 пациентов в возрасте 30-65 лет (средний возраст 40,5 лет), страдающих циррозом печени и хроническим гепатитом. Группу наблюдения составили 40 пациентов с циррозом печени, из них 23 мужчины и 17 женщин, в основную группу включены 20 больных, с хроническим гепатитом, перенесших COVID-19 (9 мужчин и 11 женщин). Все пациенты были подвергнуты полному лабораторно-инструментальному обследованию: УЗИ органов брюшной полости, ЭГДФС, фибросканирование печени, ЭКГ, МСКТ (по показаниям); лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин), липидный про-

SUMMARY

The aim of the study Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and interferons (IFNa u IFN γ) are evaluated in patients with chronic hepatitis with history of Covid-19 and in patients with hepatic cirrhosis.

Results of the study It is determined that patients with Covid-19 and chronic hepatitis have lower IgG and IgA and higher IgM, IFNa and IFN γ levels; and in the same group the levels of IgM and IFNa are higher in patients with hepatic cirrhosis. **Conclusions** All patients with history of Covid-19 need further follow-ups for estimation of long-term consequences.

Key words: hepatitis, hepatic cirrhosis, Covid-19, cytokines, humoral immunity.

филь, электролиты крови (калий, кальций, натрий), железо, сахар крови.

Иммунологические исследования включали определение уровня иммуноглобулинов G, A, M, IFN- α , IFN- γ в сыворотке крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Были использованы тест-системы ООО «Вектор Бест» (РФ). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента, при этом использовали стандартный пакет статистических программ Windows 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ зависимости показателей иммунитета от стадии фиброза печени показал, что у пациентов с циррозом печени при стадии фиброза F3-F4 отмечалось достоверное уменьшение содержания IgG по сравнению с его уровнем при фиброзе F1-F2 ($p=0,031$; $p=0,021$). А суммарно у пациентов с циррозом печени уровень IgG составил $9,7\pm 0,33$ г/л, что достоверно ниже контроля ($11,6\pm 0,43$ г/л; $p<0,05$). Аналогичная картина была и при анализе секреции IgA: если в контрольной группе цифры составили $1,35\pm 0,2$ г/л, то в группе наблюдения – $1,16\pm 0,05$ г/л ($p<0,05$). Уменьшение секреции IgA, особенно при стадии фиброза F3-F4, свидетельствует о недостаточности ЦТЛ, что может стимулировать процесс фиброзирование и свидетельствует о неактивности процесса в настоящее время. Множественные сравнения показателей IgM больных с циррозом печени показали увеличение секреции вместе с выраженностью фиброза ($R=0,451$, $p=0,008$), обнаружено достоверное превышение этого показателя у больных с фиброзом F4 в сравнении с таковым у пациентов с F0-1 ($p=0,024$,

критерий Манна – Уитни). В контроле этот показатель был равен $1,21 \pm 0,12$ г/л, а у больных – $1,9 \pm 0,26$ г/л ($p < 0,05$). Увеличение секреции IgM при циррозе

печени свидетельствует о вирусном этиологическом факторе развития данной патологии (рис. 1).

Уровень иммуноглобулинов, IFN α и IFN- γ у обследованных больных, $M \pm m$

Показатель	Контрольная группа, n=30	Цирроз печени, n=40	ХП гепатит + COVID-19, n=20
IgG, г/л	$11,6 \pm 0,43$	$9,7 \pm 0,33^a$	$9,91 \pm 0,69^{ab}$
IgA, г/л	$1,35 \pm 0,2$	$1,16 \pm 0,05^a$	$1,11 \pm 0,06^a$
IgM, г/л	$1,2 \pm 0,12$	$1,9 \pm 0,26^a$	$2,05 \pm 0,47^{ab}$
IFN- α , пг/мл	$31,7 \pm 2,6$	$37,16 \pm 2,18^a$	$39,2 \pm 1,58$
IFN- γ , пг/мл	$25,2 \pm 1,8$	$36,16 \pm 3,05^a$	$34,5 \pm 1,82$

Примечание. $p < 0,05-0,001$: а – по сравнению с контролем; б – по сравнению с данными больных циррозом.

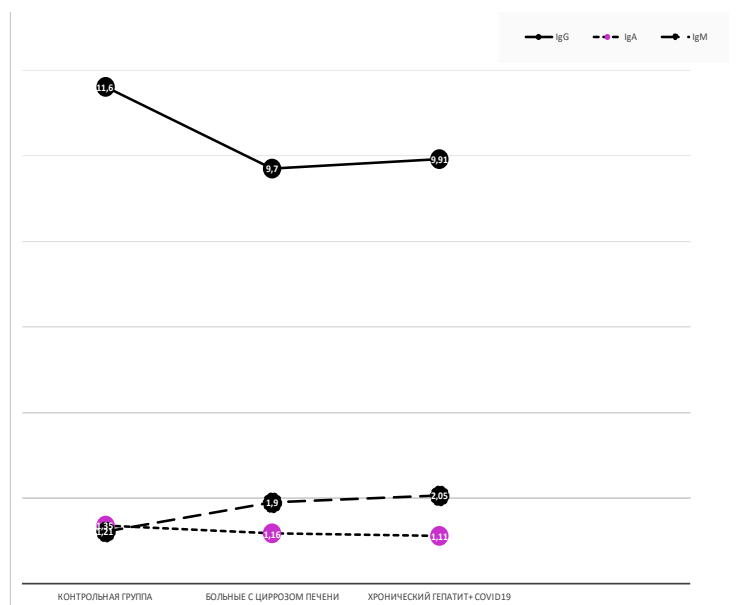


Рис. 1. Показатели гуморального иммунитета у пациентов хроническим гепатитом + COVID-19 и циррозом печени.

Анализ иммунного статуса больных хроническим гепатитом, перенесших COVID-19, со стадией фиброза F0-1 характеризуется незначительным снижением общего количества IgG и IgA. На стадии фиброза F3-F4 отмечается более низкое содержание IgA не только в сравнении с контролем, но и в сравнении с группой пациентов с циррозом печени, что дает основание заключить о возможном влиянии перенесенного COVID-19.

Важное прогностическое значение при хронических заболеваниях печени могут иметь исследования цитокинового спектра. Было установлено, что у больных хроническим гепатитом, перенесших COVID-19, и пациентов с циррозом печени имеются достоверные различия уровня циркулирующих IFN- α и IFN- γ . Увеличение концентрации IFN- γ было характерно в основном для более поздних стадий хронического гепатита (F3-F4), что подтверждалось статистически значимыми различиями между группами F1 и F4 ($p < 0,05$), а также F2 и F4 ($p < 0,05$). Была проведена прямая статистически значимая связь ($r = 0,25$; $p = 0,05$) между степенью фиброза и уровнем IFN- γ .

Предполагается, что прогрессирующее повреждение печени дополнительным провоцирующим фактором: ковидная интоксикация коррелирует с увеличением уровня внутрипеченочных цитокинов Th 1-го типа (IFN- γ).

Отмечается достоверное повышение уровня IFN- α по сравнению с контрольными данными ($31,7 \pm 2,6$ пг/мл), у больных циррозом печени – $37,16 \pm 2,18$ пг/мл, у пациентов с хроническим гепатитом – $39,2 \pm 1,58$ пг/мл ($p < 0,05$), что указывает на более грубые изменения цитокинового профиля, скорее всего, обусловленные перенесенной ковидной инфекцией. Восприимчивость желудочно-кишечного тракта к инфекции SARS-CoV-2 может быть обусловлена наличием рецепторов ангиотензинпревращающего фермента. Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок. Понимание патогенеза заболеваний органов пищеварения, связанных с вирусом SARS-CoV-2, расширяется, но его влияние на существующие хронические заболевания ЖКТ остается не ясным (рис. 2).

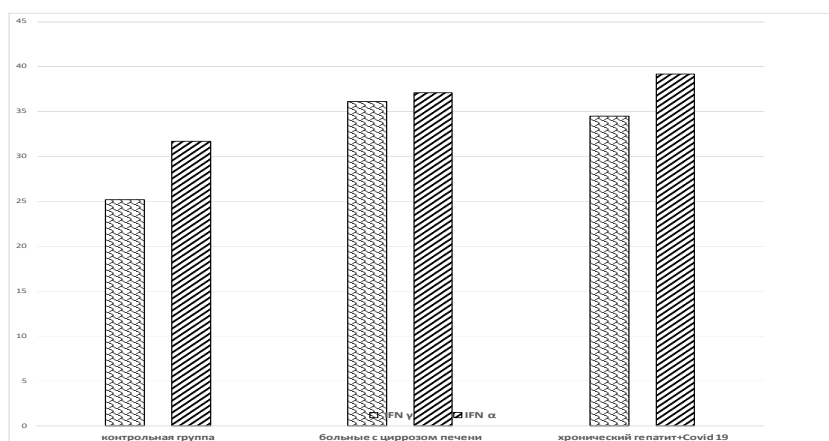


Рис. 2. Показатели интерферонового статуса у пациентов с хроническим гепатитом + COVID-19 и циррозом печени.

Частота повреждений печени у пациентов с COVID-19, по разным данным, варьирует от 14 до 53%. Механизмы прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на печень (прямая цитотоксичность вследствие активной репликации вируса в клетках печени) недостаточно изучены. В более ранних исследованиях, связанных с инфицированием коронавирусами рода *Betacoronavirus* (SARS-CoV (2002-2003 г.) и MERS-CoV (2012 г.)), повреждение печени встречалось достаточно часто и ассоциировалось с тяжестью заболевания.

Как известно, SARS-CoV, равно как и SARS-CoV-2, используют АПФ2 в качестве рецепторов для внедрения в клетку, которые широко распространены в клетках сердца, почек, кровеносных сосудов, особенно альвеолярных эпителиальных клетках, а также печени, поджелудочной железы, эпителия кишки, что обеспечивает системность повреждения [3]. Однако до конца не ясно, может ли повреждение печени вызываться непосредственно коронавирусом SARS-CoV-2. Предыдущие данные о секвенировании RNA-seq в базе данных атласа белка человека подтверждают экспрессию АПФ2 в печени SARS-CoV. При этом низкая частота экспрессии АПФ2 наблюдается только в холангиоцитах, но не в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках. Кроме того, SARS-CoV через специфический белок 7a способен индуцировать апоптоз в клеточных линиях различных органов (включая легкие, почки, печень) каспазозависимым путем. Это свидетельствует о возможности непосредственного воздействия SARS-CoV на ткань печени. Иммуноопосредованное повреждение печени может быть связано с синдромом активации макрофагов, в контексте гипертрофического синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом COVID-19-ассоциированной коагулопатии и полиорганной недостаточности в рамках тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Для пациентов, страдающих хроническим гепатитом, перенесших COVID-19, характерно подавление секреции IgG, IgA, повышение уровня IgM, IFN- α , IFN- γ , причем уровень IgM и IFN- α был выше, чем у пациентов с циррозом печени.

2. У пациентов, страдающих циррозом печени, выявлено снижение секреции IgG, IgA, повышение уровня IgM, IFN- α , IFN- γ , причем уровень IFN- γ был выше, чем у больных хроническим гепатитом, перенесших COVID-19.

3. Все пациенты, перенесшие COVID-19, нуждаются в дальнейшем наблюдении для оценки отдаленных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А. и др. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: В-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – №1. – С. 6-20.
2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подвид Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // Вопр. вирусол. – 2020. – №1. – С. 6-15.
3. Никитин И.Г., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тоголян Г.Г. Поражение печени при COVID-19: два клинических наблюдения // Альманах клин. мед. – 2020. – Т. 48, №6. – С. 412-421.
4. Официальный сайт ВОЗ по статистике заболеваемости новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> (дата обращения 02.10.2020).