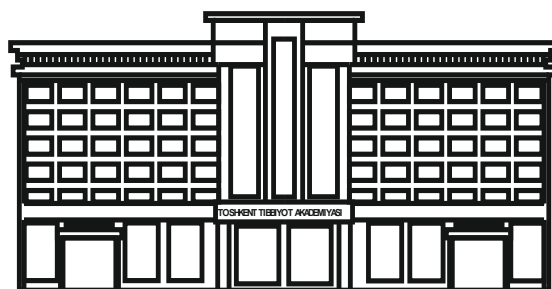


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI
AХВОРОТНОМАСИ



В Е С Т Н И К
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

**ВЫПУСК ПОСВЯЩАЕТСЯ
100-ЛЕТИЮ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

Шамсиев Ф.М., Атажанов Х.П., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б.

МУКОВИСЦИДОЗЛИ БОЛАЛАРДА ЦИТОКИН ҲОЛАТИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Шамсиев Ф.М., Атажанов Х.П., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б.

FEATURES OF CHANGES IN CYTOKINE STATUS IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

Shamsiev F.M., Atazhanov H.P., Musazhanova R.A., Mirsalikhova N.Kh., Uzakova Sh.B.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

Мақсад: Муковисцидозли болаларда IL-1 β ва IL-8 цитокинларининг иммун ҳолати ва профилини ўрганиш.**Материал ва усуллар:** Кузатув остига 0 ёшдан 14 ёшгача бўлган муковисцидознинг аралаш тури билан касалланган 65 нафар бола олинган. **Натижалар:** муковисцидознинг аралаш тури билан касалланган болаларда иммунитет тизимидаги сезиларли ўзгаришлар аниқланади. Асосий терапия олган болалар гуруҳида иммунологик кўрсаткичлар тикланмади, баъзи ҳолларда йил давомида бошланғич қийматдан ҳам камайди. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, цитокин тизимининг беқарорлиги ва иммунитет бузилиши муковисцидозли болаларда иммунитет танқислигининг кучайишига ва эҳтимол асоратларнинг ривожланиши ёки кучайишига олиб келади, бу эса иммунокорректив терапия зарурлигини белгилайди.**Калит сўзлар:** болалар, муковисцидоз, иммунитет, цитокинлар.**Objective:** To study the immune status and profile of cytokines- IL-1 β and IL-8 in cystic fibrosis in children. **Ma-****terial and methods:** 65 children with a mixed form of cystic fibrosis from 0 to 14 years old were under observation.**Results:** The data obtained allow us to conclude that significant changes in the immune system are determined in children with mixed-form cystic fibrosis. In the group of children receiving basic therapy, immunological indicators did not recover, in some cases even decreased from the initial value during the year. The conducted studies have shown that through failures of the cytokine network and immune disorders, cystic fibrosis contributes to the aggravation of immunodeficiency and possibly the development or aggravation of the course of complications, which dictates the need for immunocorrective therapy.**Key words:** children, cystic fibrosis, immunity, cytokines.

Бронхолегочная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости детей всех возрастных групп [7]. Прогрессирующая патология лёгких при муковисцидозе у детей является причиной летальности пациентов, несмотря на активное использование различных препаратов, пролонгирующих их жизнь, включая муколитическую, антимикробную терапию, и появление патогенетической таргетной терапии [1,5]. Муковисцидоз развивающиеся вследствие продукции экзокринными железами секрета повышенной вязкости вызывает вторичные изменения преимущественно в бронхолегочной, пищеварительной, репродуктивной системах. Однако определяющим в клинической картине МВ является хронический бронхолегочный процесс [3].

Известна роль цитокинов в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса, в том числе при муковисцидозе. Цитокины, являясь начальным звеном активации иммунного ответа, определяют эффективность и тип иммунологического реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в развитии и регуляции воспалительных, иммунных реакций. По мнению некоторых авторов, хронический воспалительный процесс при муковис-

цидозе поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе IL-4, IL-8, IFN γ и их определение может рассматриваться как маркеры воспаления. Причиной высоких концентраций IL-8 в дыхательных путях может быть и первичный дефект белка муковисцидоза трансмембранного регулятора проводимости. TNF- α и IL-6 способствуют хронизации воспаления за счет повышения адгезии основных эффекторных клеток хронического воспаления – макрофагов, а также за счет активации тромбоцитов и индукции синтеза активных форм кислорода [6,8].

Прогрессирующая патология лёгких при муковисцидозе у детей является причиной летальности пациентов, несмотря на активное использование различных препаратов, пролонгирующих их жизнь, включая муколитическую, антимикробную терапию, и появление патогенетической таргетной терапии [4].

Некоторые вопросы клинической диагностики муковисцидоза требуют дальнейшего изучения, есть немало нерешенных проблем, касающихся диагностики и прогнозирования исхода заболевания.

Цель исследования. Изучить иммунный статус и профиль цитокинов- IL-1 β и IL-8 при муковисцидозе у детей.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 65 детей с муковисцидозом смешанной формы в возрасте от 0 до 14 лет. В качестве группы сравнения обследованы 25 детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста.

Диагноз муковисцидоза верифицирован на основании комплексных клиническо-инструментальных исследований: на основании жалоб, тщательно собранного анамнеза, клинических симптомов, положительным результатом неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину, путём сбора и анализа пота, обязательного рентгенологического подтверждения. Анализ общего состояния организма также проводился по данным консультаций смежных специалистов. Диагноз муковисцидоза был подтверждён с помощью потовой пробы на аппарате MACRODUCT США VESCOR-3700.

Нозологический диагноз у наблюдаемых детей с муковисцидозом формировался в соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» X пересмотра (МКБ-X) [2].

При проведении обследования использовалась разработанная нами анкета исследования. Она включает паспортные данные, данные ante-, intra- и постнатального периода, антропометрические данные при рождении и при поступлении, состояние органов и систем при объективном осмотре.

В процессе комплексного клиническо-лабораторного обследования детей использовались общеклинические, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Исследования потовой пробы проводили изучением проводимости ионов хлора в потовой жидкости больного, с помощью потовых анализаторов «Macroduct»-Sweat-Chek, фирмы Vescor (США) 3700 - SYS.

Иммунологические исследования. Исследование системы иммунитета: CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с использованием антилимфоцитарных антител производства НИИ иммунологии Российской Федерации (г. Москва).

Концентрацию цитокинов - IL-1β и IL-8 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом ИФ анализаторе «Multiskan FC» (Финляндия) в лаборатории биохимии Республиканского специализированного научно-практического медицинско-го центра педиатрии Республики Узбекистан.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2012. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследований иммунного статуса обследованных больных позволили установить различ-

ной выраженности иммунодефицитное состояние с признаками напряжения гуморального звена иммунитета и разнонаправленным характером иммунологических сдвигов. У больных муковисцидозом в фазе обострения заболевания выявлены следующие отклонения: достоверное снижение относительно числа CD3⁺- лимфоцитов в 1,9 раз, по отношению к контрольной группе (33,1±1,1% при 65,2±6,4% у детей контрольной группы, P<0,001) и в 1,4 раз по отношению к группе сравнения (45,1±2,2% у детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита, P<0,001). В свою очередь у детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита отмечается достоверное снижение относительного числа CD3⁺-лимфоцитов в 1,4 раз, по отношению к контрольной группе (P<0,001). При изучении количества CD4⁺-лимфоцитов было выявлено их достоверное снижение в 1,5 раза у детей с муковисцидозом по отношению к контрольной группе (25,8±0,5%, при 39,1±2,1% у детей контрольной группы, P<0,001) и в 1,0 раз по отношению к группе сравнения (при 30,3±2,9% у детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита, P<0,01).

Количество CD8⁺-лимфоцитов, у детей с муковисцидозом оказалось увеличенным в 1,3 раза по сравнению с показателями практически здоровых детей. Отмечалось достоверное повышение относительного числа CD8⁺-лимфоцитов у детей с муковисцидозом (23,9±0,9% при 19,5±1,9% у детей контрольной группы, P<0,05), и достоверное повышение в 1,5 раз по отношению к группе сравнения (15,9±1,4%, P<0,01). Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,7 раза относительного числа CD16⁺-лимфоцитов, по сравнению с детьми контрольной группы - и составило 25,8±0,9% при 15,4±1,9% у практически здоровых детей; P<0,01).

Также нами определено достоверное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с муковисцидозом и рекуррентным течением обструктивного бронхита. У детей с муковисцидозом оно составило 33,9±1,0%, что было в 1,7 раз меньше по отношению к контрольной группе (58,5±2,3%, P<0,001). В группе детей с муковисцидозом отмечалась тенденция к повышению CD20⁺- лимфоцитов в 1,5 раза (26,9±0,5% при 18,2±1,7% у детей контрольной группы, P<0,01). У детей из группы сравнения также отмечалось достоверное повышение CD20⁺- лимфоцитов, в 1,6 раз и составило 29,5±0,8% (P<0,01).

Об активации гуморального звена иммунитета свидетельствует повышенная концентрация иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM. В частности, у детей с муковисцидозом отмечалось достоверное повышение содержания IgG до 1234,2±33,9 мг/%, что в 1,4 раз выше чем в контрольной группе (890±61,4 мг/%, P<0,001) и в 1,3 раз выше чем в группе сравнения (950,7±30,0 мг/%, P<0,01). Содержание IgA, у детей с муковисцидозом было увеличенным в 1,1 раз по сравнению с показателями практически здоровых детей. Выявлено достоверное повышение содержания IgA у детей с муковисцидозом (131,3±5,2 мг/% при 112,3±4,1 мг/% у детей контрольной группы,

$P < 0,01$) и достоверное повышение в 1,3 раз по отношению к группе сравнения ($99,2 \pm 5,0$ мг/%, $P < 0,001$). Вместе с этим отмечалось достоверное повышение в 1,2 раза содержания IgM, по сравнению с детьми контрольной группы - и составило $130,51 \pm 3,49$ мг/%, при $109,5 \pm 2,24$ мг/% у практически здоровых детей; $P < 0,001$). Содержание IgM у детей с муковисцидозом по отношению к группе сравнения было 1,1 раз выше, этот показатель у детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита составил $117,0 \pm 2,9$ мг/%, ($P < 0,01$).

Проведенные нами исследования цитокинового статуса и анализ уровня IL-1 β в сыворотке крови

больных муковисцидозом позволили получить следующие результаты (табл.1). Было выявлено, что у детей с муковисцидозом в фазе обострения заболевания уровень IL-1 β повысился в 3,4 раза по сравнению с данными практически здоровых детей и составил в среднем $101,0 \pm 4,8$ пг/мл ($P < 0,001$), по отношению к группе сравнения повысился в 1,3 раза ($75,0 \pm 4,5$ пг/мл, $P < 0,01$). Уровень IL-8 достоверно повысился в 2,9 раза по сравнению с данными детей контрольной группы, что составило в среднем $59,3 \pm 2,4$ пг/мл ($P < 0,001$), но по отношению к группе сравнения этот показатель был достоверно ниже в 1,3 раза ($P < 0,01$).

Таблица 1

Сравнительный анализ цитокинов у обследованных детей, (M \pm m)

Показатели	Практически здоровые дети (n=20) (I)	Обструктивный бронхит с рекуррентным течением (n=25) (II)	Дети с муковисцидозом (n=65) (III)	P	P ₁
IL-1 β (пг/мл)	29,7 \pm 3,5	75,1 \pm 4,5	101,0 \pm 4,8	<0,001	<0,01
IL-8 (пг/мл)	21,4 \pm 3,6	80,0 \pm 3,5	59,3 \pm 2,4	<0,001	<0,01

Примечание: P - достоверность различий показателей между I и II группами больных;

P₁ - достоверность различий показателей между II и III группами больных.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что у детей при муковисцидозе смешанной формы определяются значительные изменения в системе иммунитета. В группе детей, получавших базисную терапию, иммунологические показатели не восстановились, в течение года в некоторых случаях даже снижались от исходного значения. Проведенные исследования показали, что через сбой цитокиновой сети и иммунных нарушений муковисцидозом способствует усугублению иммунодефицита и возможно, развитию или утяжелению течения осложнений, что диктует необходимости проведения иммунокорректирующей терапии.

Выводы

1. У детей с муковисцидозом происходит: дисбаланс клеточного звена иммунитета за счет снижения CD3⁺-, CD4⁺- лимфоцитов и повышения CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитов, снижения фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с детьми контрольной группы.

2. При муковисцидозе у детей в фазе обострения заболевания определяется гиперпродукция цитокинового профиля (IL-1 β в 3,4 раза, IL-8 в 2,9 раза), являющиеся диагностическим маркером воспалительной реакции в условиях гипоксии.

Литература:

1. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020. 68с.
2. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей //Трудный пациент. -2019. -Том 7. -№1-2. -С.35-40.
3. Голубцова О.И., Дианова Т.И., Краснов М.В., Сафонов Д.В., Красовский С.А. Современные возможности диагностики поражения бронхолегочной системы при муковисцидозе у детей в Чувашии //Практическая пульмонология.- 2015.-№3.-С.54-61.
4. Горяинова А.В., Каширская Н.Ю., Шумилов П.В., Поликарпова С.В., Семькин С.Ю. Общие рекомендации по диагностике и лечению различных форм легочного аспергиллеза у пациентов с муковисцидозом //Педиатрия. 2018; 97 (5): 118-130.
5. Горяинова А.В., Шумилов П.В., Семькин С.Ю., Зобкова Г.Ю., Донников А.Е. Клинико-генетические особенности синдрома дисплазии соединительной ткани при муковисцидозе у детей //Russian pediatric journal.- 2018; 21(4).-С.203-207.
6. Иванова О.Н. Муковисцидоз у детей //Успехи современной науки. -2017. №7. С. 180-183.
7. Ильченко С.И., Мишина Н.В., Филалковская А.А., Жукова Л.А. Особенности микробного пейзажа верхних дыхательных путей у детей с микроаспирационным синдромом на фоне поражения центральной нервной системы // Клиническая педиатрия. 2018.- Том13, №8.-С. 749-753.
8. Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., с соавт. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом //Pediatrics. Consilium Medicum. 2019; 1: 59-66.



СОДЕРЖАНИЕ**1 СЕКЦИЯ**

Абдуллаева Л.М., Сафаров А.Т., Турапова М. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	4
Abdurazakov U.A., Abdurazakov A.U., Irgaliev B.E., Ajimov A.K. AXILL PAYINING TERI OSTI YORILISHINI JARROHLIK YO'LI BILAN DAVOLASHNING MINIMAL INVAZIV USULI	7
Алимова Д.Д., Эшонбобоев Ф.Э. ПОСТОПЕРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ	10
Атахонов М.М. ИЗУЧЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОДНОСТОРОННЕГО КРИПТОРХИЗМА	13
Ахмедов М.А., Мирзахмедов М.М., Наврузов Б.С. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТОНКО-И ТОЛСТОКИШЕЧНЫХ СВИЩАХ	15
Ахтямов И.Ф., Садыков Р.И. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАОССАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ НА ОСНОВЕ ЭТИДРОНАТОВ ИОНОВ ЛАНТАНОИДОВ И КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ	20
Машарипов К., Машарипов Ж.К. СТАНДАРТИЗИРОВАННАЯ КАРТА ОЦЕНКИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКИХ АМБУЛАТОРИЙ	24
Нуриддинов А.С., Ахмадалиев Ш.Ш., Муллажонов Х.Э. ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОЖГОВЫХ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	28
Рузибаев Р.Ю., Якубов Ф.Р., Сапаев Д.Ш., Маткурбанов Н.О. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ	31
Садирова С.С., Иргашева С.У. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОБЫ С ЛЕТРОЗОЛОМ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В УЗБЕКИСТАНЕ	35
Тазаян З.Т., Борозда И.В. МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ КИСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ШВА С ДИСТАЛЬНЫМ БЛОКИРОВАНИЕМ	38
Khodzhimatov G.M., Khamdamov Kh.Kh., Yahoyev S.M. DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH THORACOBDOMINAL INJURY: LITERATURE REVIEW	41
Хакимов М.Ш., Каримов М.Р., Файзуллаев Б.Б., Асатуллаев Ж.Р., Бозорбоев М.Б. ПАНКРЕОНЕКРОЗ: КОНЕЦ СТАРОЙ ЖИЗНИ ИЛИ НАЧАЛО НОВОЙ?	46
Хакимов М.Ш., Маткулиев У.И., Ашуров Ш.Э., Дехконов Ж.К. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ «ТРУДНЫХ» ЯЗВ ЖЕЛУДКА	51
Чориева Г.З., Садикова Д.Р., Садуллаева У.А., Мамадалиева У.П. СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У БЕРЕМЕННЫХ С АВО-ИММУНИЗАЦИЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	55
Юсупова И.А. ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ	60
Якубов Э.А., Эргашев Б.С., Норов М.М. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЕ КИСТ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ	63
Yangiyeva N.R., Agzamova S.S., Hikmatov M.N. TRAVMATIK OPTIK NEYROPATIYADA TO'R PARDA NERV TOLALARI VA GANGLIOZ HUYAYRALAR MAJMUASINING PROGRESSIV YURQALASHISHI: TA KLINIK HOLAT	66

2 СЕКЦИЯ

Шамсиев Ф.М., Атажанов Х.П., Мусажанова Р.А., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ	69
Ахмадалиев Ш.Ш., Тошбоев Ш.О. КАРДИОПУЛЬМОНАЛ РЕАНИМАЦИЯ БЎЙИЧА КЎНИКМА ХОСИЛ ҚИЛИШДА ВИРТУАЛ РЕАЛЛИҚДАН ФОЙДАЛАНИШ	72
Ахматова Д.Р., Муратова М.Э. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ, ЕЕ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ	76
Azizova P.Kh. STATE OF FREE RADICAL LIPID OXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM	79
Бахритдинова Ф.А., Урманова Ф.М. КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАННЕЙ СТАДИИ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ	82