

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. З.С. КАМАЛОВ,
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

3

ТАШКЕНТ – 2022

Аманова Н.Т., Исмаилова А.А. Некоторые аспекты состояния адаптации новорожденных, рожденных от матерей, перенесших COVID-19 инфекцию
Арипова Т.У., Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Шер Л.В., Акбаров У., Адылов Д.Г. Результаты изучения влияния противовирусного растительного вещества (флавоноида) на различные факторы иммунитета in vitro

ОНКОЛОГИЯ

Камышов С.В., Израильбекова К.Ш., Баленков О.Ю. Изучение молекулярно-генетических особенностей метастатического рака молочной железы
Ражабова З.А., Алимов Т.Р. Гематологические злокачественные новообразования, часто встречающиеся у пациентов с первичными иммунодефицитами
Сабиров Д.Р. Наш мультимодальный оптимизированный подход к терапии рака с применением радиоволны диапазона средней частоты

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Ханова Х.Н., Арипова Т.У., Розумбетов Р.Ж., Камалова А., Шер Л.В., Рахимджанов А.А., Петрова Т.А., Алимova Д.Б., Исмаилова А.А. Описание первого клинического случая первичного иммунодефицита у ребенка
Салиев И.Ф., Юсупов А.Ф., Мухамедова Н.И., Захидов А.Б. Рефракционная замена хрусталика с имплантацией трифокальных интраокулярных линз при миопии высокой степени

101 *Amanova N.T., Ismailova A.A.* Some aspects of the adaptation status of newborns born from mothers who have undergone COVID-19 infection
104 *Aripova T.U., Ilchibayeva A.B., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Sher L.V., Akbarov U., Adylov D.G.* Results of studying the effect of antiviral plant matter (flavonoids) on various immunity factors in vitro

ONCOLOGY

109 *Kamishov S.V., Izrailbekova K.Sh., Balenkov O.Yu.* Study of molecular-genetic features
112 *Rajabova Z.A., Alimov T.R.* Common hematological malignancies in patients with primary immunodeficiencies
123 *Sabirov D.R.* Our multimodal optimized approach to cancer therapy using radio waves of the medium frequency range

TO PRACTITIONER AID

130 *Khanova Kh.N., Aripova T.U., Rozumbetov R.J. Kamalova A., Sher L.V., Rakhimdzhanov A.A., Petrova T.A., Alimova D.B., Ismailova A.A.* Description of the first clinical case of primary immunodeficiency in a child
134 *Saliev I.F., Yusupov A.F., Mukhamedova N.I., Zakhidov A.B.* Refractive lens replacement with implantation of trifocal intraocular lenses in high myopia.

УДК: 616:612.017.11

ОПИСАНИЕ ПЕРВОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У РЕБЕНКА

Ханова Х.Н., Арипова Т.У., Розумбетов Р.Ж., Камалова А., Шер Л.В.,
Рахимджанов А.А., Петрова Т.А., Алимова Д.Б., Исмаилова А.А.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqotning dolzarbligi. Dunyo sog'liqni saqlash tizimida bugungi kunda bolalarda birlamchi immun tanqisligini to'g'ri va vaqtida aniqlash asosiy masala hisoblanadi. Bu tashhisni butun bir kasallik sifatida tan olish muhimdir.

Maqsad. Nafaqat tor doiradagi, balki barcha shifokorlarni atipik surunkali ravishda kechuvchi, namoyon bo'lish davri va klinik ko'rinishi bo'lmagan takrorlanuvchi kasalliklari bor bemorlarga alohida e'tibor qaratishdan iborat.

Material va usullar. Tadqiqotning materiali sifatida bemordan tekshiruv kuni olingan periferik qon, qon zardobi hamda boshqa biologik suyuqliklar (siydik va balg'am) olindi. Bemorni tekshirish chog'ida tadqiqotning immunologik metodlari, xususan, immun tizimining hujayraviy, gumoral aloqasini aniqlash, katta va kichik immun aylanma komplekslari (IAK) neytrofillarning fagotsitar faolligi aniqlash usullari qo'llanildi. Shu bilan birga, tashhis qo'yish va davolash uchun bemordan qonning va siydik umumiy tahlili, qonning biokimyoviy tahlili, bakteriologik tadqiqotlar o'tkazilib, IgE aniqlandi.

Natijalar. Immunitetning gumoral tizimini o'rganish nospetsifik IgM zardob miqdori pasayishini, zardobli IgA ning oz darajada pasayganini aniqladi. IgG ning IgG2 va IgG4 fraktsiyalari meyorda. Shuningdek, yordamchi induktorlarning kamayishi, IRI ning bostirilishi, tabiiy killerlarning biroz ko'payishi, limfotsitlar apoptozi proliferatsiya faolligi, mayda IAKlarning oshishi qayd etildi. Balg'am PSR tahlilida Epshteyn-Barr virusi aniqlandi.

Xulosa. Ushbu klinik holatga asoslanib, bolalarda birlamchi immunitet tanqisligi klinik ko'rinishining keng o'zgaruvchanligiga yana bir bor ishonch hosil qilish mumkin. Har bir holat unikal, noodatiy, ba'zi hollarda baxsga loyiq bo'lishi, ya'ni kasallikning klinik ko'rinishi laborator tahlillar natijasiga mos kelmasligi mumkin.

Kalit so'zlar: birlamchi immun tanqisligi, immunitetning tug'ma xatolari, immun tizimi, T- hujayraviy immunitet, genetik tadqiqotlar.

SUMMARY:

Relevance. Accurate and early revealing of primary immunodeficiency in children is a key issue in the global health system today. It is important to recognize this diagnosis as a whole disease.

The aim of the study was to pay special attention to the patients with not only to a narrow range, but also to all physicians with atypical chronic disease, recurrent diseases with no period of detection and no clinical manifestations.

Materials and methods. Peripheral blood, serum, and major biological fluids (urine and sputum) were obtained from the patient on the day of the study. Immunological research methods were used to examine the patient, particularly, to determine the cellular, humoral interactions of the immune system, to determine the phagocytic activity of neutrophils of large and small immune circulatory complexes (ICC). In addition, general analysis of blood and urine from the patient, biochemical analysis of blood were taken, bacteriological studies and IgE were performed for diagnosis and treatment.

Results. A study of the humoral system of immunity revealed a decrease in serum IgM serum levels and a slight decrease in serum IgA. Ig2 and Ig4 fractions of IgG are normal. There was also a decrease in auxiliary inductors, suppression of IRI, a slight increase in natural killers, activity of lymphocyte apoptosis proliferation, an increase in small IACs. Sputum PCR analysis revealed Epstein-Barr virus.

Conclusion. Based on this clinical case, it is possible to once again be convinced of the wide variability of the clinical manifestations of primary immunodeficiency in children. Each case is unique, unusual, and in some cases controversial, meaning that the clinical manifestation of the disease can vary from the results of laboratory tests.

Keywords: primary immunodeficiency, congenital immune defects, immune system, T-cell immunity, genetic studies.

Первичное иммунодефицитное состояние относится к большой гетерогенной группе расстройств, являющихся результатом каких-либо дефектов развития или функционирования иммунной системы [3,8]. Многие люди с первичными иммунодефицитами рождаются с уже неправильно или/и недостаточно функционирующей иммунной системой, что делает их более восприимчивыми к возникновению инфекционно-воспалительных процессов и других состояний [7,4]. Следует отметить, что сложность диагностики первичного иммунодефицита (ПИД) связана с высокой вариабельностью клинических проявлений, т.е. это состояние не имеет специфической клинической картины [2,5,10]. Однако пациенты с периодически повторяющимися/хроническими инфекциями чаще 1-2 раз в год, аутоиммунными заболеваниями в анамнезе, атопией и лимфопролиферативными расстройствами должны вызывать подозрения и браться под контроль [1,6].

К настоящему времени ученые выявили около 300 форм первичных иммунодефицитных состояний. Некоторые из них достаточно легкие, атипичные или бессимптомные, и могут остаться незамеченными [9]. В Узбекистане статистика больных с этим диагнозом крайне неинформативна и неточна в связи низкой выявляемостью из-за недостаточной осведомленности врачей первичного звена и не только, а также небольшим спектром услуг в сфере генетической и иммунологической диагностики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание клинического случая и особенностей течения заболевания в Узбекистане с целью постановки диагноза, что представляет интерес для широкого круга врачей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования явилась периферическая кровь, взятая в день обследования больного, сыворотка крови и другие биологические жидкости (мокрота, моча). В ходе обследования больного были использованы иммунологические методы, включающие определение клеточного, гуморального звена иммунной системы, крупных и мелких циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов.

Клеточное звено иммунной системы изучали с использованием моноклональных антител к соответствующим кластерам дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD19, CD16+/CD56+NK-клеток методом проточной цитометрии на аппарате АКУРИ.

Показатели гуморального звена, включающие определение основных классов иммуноглобулинов G, A, M, изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Вектор-Бест (Новосибирск, Россия). Количественное содержание IgG2 и IgG4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови с использованием набора реагентов ХЕМА (Москва, Россия).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 3% и 4% величины выявляли с использованием полиэтиленгликоля, который соединяли с сывороткой крови и проводили реакцию. Результат записывали на ИФА-ридере с длиной волны 450 нм.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов использовали убитую культуру стафилококка, которую инкубировали 30 минут с клетками крови и в мазке определяли количество нейтрофилов, поглотивших стафилококк.

Генетические исследования проводились в клинике «Хадасса» г. Иерусалима (Израиль), где было определено 574 гена.

Кроме того, для постановки диагноза и назначения лечения у больного проведен общий анализ крови и мочи общепринятыми методами, биохимический анализ крови, бактериологические исследования, определен IgE.

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведены исследования на туберкулез (*Mycobacterium tuberculosis/bovis*), вирус Эпштейна – Барра (ВЭБ) и вирус простого герпеса (ВПГ) 1 + 11.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании мочи и кала патологических изменений не выявлено.

Изучение гуморального звена иммунитета выявило снижение сывороточной концентрации неспецифического IgG, незначительное снижение уровня сывороточного IgA. Содержание фракций IgG, таких как IgG2 и IgG4, а также общего IgE было в пределах нормы. Наблюдалось снижение хелперов-индукторов, подавление иммунорегуляторного индекса (ИРИ), незначительное повышение содержания естественных киллеров, активация пролиферации апоптоза лимфоцитов, повышение уровня мелких ЦИК. Фагоцитарная активность была чуть выше нормы.

По результатам ПЦР мокроты был выявлен вирус Эпштейна – Барра.

В клинической картине преобладали периодически повторяющиеся ОРВИ, имеющиеся астматический компонент, дисфункция ЖКТ. Неоднократно проводились иммунологические анализы, подтверждающие угнетение Т-клеточного иммунитета, снижение уровня IgG в сыворотке крови; генетический анализ.

Больной Ж., 2011 года рождения.

Анамнез жизни: ребенок от 7-й беременности, 3-й ребенок в семье. Прежде были аборт. Беременность протекала на фоне аллергии на 7-м месяце с осложнением в виде отека Квинке, вследствие чего мать была госпитализирована в 6-й роддом г. Ташкента. Во время беременности у матери высоких титров TORCH-инфекции не наблюдалось. Масса тела ребенка при рождении 3500 г, рост 51 см. Роды физиологические, в срок, после рождения закричал сразу. Пуповина отпала на 7-й день. Рос и развивался в соответствии с возрастом. В грудном возрасте были частые диареи, что мать связывает с жирным груд-

ным молоком. После 6 месяцев наблюдалось беспринципное увеличение миндалин. Получил все плановые прививки, но не вовремя, в связи с частыми болезнями и короткими сроками ремиссии между ними.

Аллергологический анамнез: наличие аллергии мать подтверждает, но на какое вещество – не известно. Проявляется в виде мелкой сыпи на нижних конечностях, которая может держаться до нескольких месяцев.

Наследственный анамнез: у родителей не близкородственный брак. Но родители со стороны матери двоюродные брат с сестрой (оба по отцовской линии). Мать имеет отягощенный аллергический фон, аллергия проявляется в виде крапивницы на аллергические продукты (шоколад, цитрусовые).

Эпидемиологический анамнез: инфекционными заболеваниями (корь, краснуха, ветряная оспа) пациент не болел.

Анамнез болезни: данное состояние появилось с 6-месячного возраста и проявлялось частыми ОРВИ, переходящими в острый бронхит и пневмонию, в связи с чем ребенок получал стационарное лечение около 8-10 раз в год. При ухудшении состояния неоднократно был госпитализирован в реанимационное отделение. Со временем состояние стало сопровождаться астматическим компонентом, в результате чего ребенок не может полноценно посещать школу. В качестве лечения получал антибиотики широкого спектра, витамин- и иммунотерапию различного поколения, однако долговременного положительного результата не было, в связи с чем ребенок вновь заболел.

Ниже приведены некоторые случаи госпитализаций больного:

С 26.10.2014 г. по 1.11.2014 г. был госпитализирован в 5-ю клиническую детскую больницу г. Ташкента с жалобами на кашель, повышение температуры, затруднение дыхания, вялость, вследствие чего был выставлен диагноз: острый обструктивный бронхит. Было получено лечение: цефтриаксон №6 1,0 1 р/д, калий йод №6 1 г/л 2 р/д, щелочная ингаляция №3, в результате чего наблюдалось улучшение общего состояния.

С 6.01.2015 г. по 15.01.2015 г. был госпитализирован в 5-ю клиническую детскую больницу с жалобами на кашель, повышение температуры, вялость, где был выставлен диагноз: основной: внебольничная пневмония левосторонняя очаговая, острое течение. Осложнение: ДН I ст. Было получено лечение: цефтриаксон №7 в/в по 1,0, меркацин №7 0,4 2 р/д, контрикал №4 в/в, в результате чего наблюдалось улучшение общего состояния.

С 10.08.2017 г. по 15.08.2017 г. был госпитализирован в отделение аллергологии 1-й клинической детской больницы с жалобами на кашель, повышение температуры, одышку, где был выставлен диагноз: основной: бронхиальная астма, II ступень, легкое персистирующее течение. Сопутствующий: хрони-

ческий тонзиллит. Было получено лечение: роксibel 150 мг по 1 таб. 2 р/д, зуфиллин 2,4% 2,5 мл в/в кап., сальбутамол 1 доза 3 р/д., в результате чего наблюдалось улучшение общего состояния.

С 24.06.2019 г. по 4.07.2019 г. был госпитализирован в отделение пульмонологии РСНПМЦП с жалобами на кашель, повышение температуры, беспокойство, отдышку, где был выставлен диагноз: основной: внебольничная пневмония, хроническое течение. Сопутствующий: анемия легкой степени. Vegetация аденоидов III степени. Было получено лечение: фосфоцино 1,0 2 р/д в/в кап., эксидол 250 в/в кап., реосорбилакт 200 в/в кап., зуфиллин 1,0 в/в, дексаметазон 1,0 в/в, тиатриазолин 2,0 в/в, контривер 10 в/в кап. По окончании лечения у ребенка общее состояние, аппетит, сон несколько улучшились.

10.07.2019 г. (через 6 дней со дня последней выписки) был госпитализирован в отделение пульмонологии РСНПМЦП с жалобами на постоянную заложенность носа, затруднение носового дыхания, преимущественно в ночное время. Был выставлен диагноз: гипертрофия небных миндалин. Vegetация аденоидов III степени. 11.07.2019 г. была произведена аденотонзиллотомия с последующим улучшением состояния.

7.11.2019 г. исследована мокрота, методом ПЦР впервые выявлен вирус Эпштейна – Барра.

5.12.2019 г. при осмотре больного сотрудниками лаборатории фундаментальной иммунологии впервые был выставлен диагноз: первичный иммунодефицит на основании анамнестических данных и подавления Т-клеточного иммунитета и общей фракции IgG, ЦИК мелких и крупных величин, выявленных в ходе лабораторных исследований. Назначен курс иммуноглобулиновой терапии. Рекомендовано также клиническое наблюдение у педиатра и иммунолога, профилактика ОРВИ, курс иммуноглобулиновой терапии один раз в месяц. Наблюдение иммунограммы в динамике 4-8 раз в год.

С 21.01.2020 г. по 23.01.2020 г. был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии РСНПМЦП с жалобами на вялость, слабость, частую заболеваемость. Выставлен диагноз: первичный гуморальный иммунодефицит. В качестве лечения был применен октагам, в результате чего общее состояние ребенка значительно улучшилось.

28.02.2020 г. в НИИ гематологии и переливания крови был выставлен диагноз: иммунодефицитное состояние (ИДС). Было рекомендовано проведение полногеномного анализа для исключения ПИД.

11.07.2020 г. было проведено развернутое иммунологическое исследование, которое показало следующие результаты: незначительный лимфоцитоз, увеличение показателей CD38+ (предшественники Т- и В-лимфоцитов), CD16+ (естественные киллеры), CD95+ (фактор апоптоза), а также снижение уровня CD3+ (Общий пул Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперы), ИРИ (индекс иммунорегуляции CD4/CD8), сум-

марных иммуноглобулинов G (IgG).

21.09.2020 г. решением комиссии Министерства здравоохранения был выставлен диагноз: Иммунодефицитное состояние, первичный гуморальный иммунодефицит. Рекомендовано полноценное обследование, включая генетические исследования за рубежом в связи с отсутствием в нашей стране дополнительных анализов для подтверждения диагноза и выявления тяжести состояния пациента.

09.12.2020 г. в клинике «Хадасса» г. Иерусалима (Израиль) был проведен экзомный анализ, в результате которого не было выявлено гена, ассоциированного с Т-клеточной дисфункцией или гипогаммаглобулинемией.

После начатой регулярной иммуноглобулиновой терапии общее состояние ребенка, как и качество жизни, значительно улучшились, на сегодняшний день терапия проводится раз в 3 месяца. На данный момент у ребенка нет никаких жалоб, ведет активный и полноценный образ жизни, посещает школу.

Данный клинический случай представлен нами с целью ознакомления врачей первичного звена и усиления настороженности клиницистов для своевременной диагностики больных с первичными иммунодефицитными состояниями, поскольку только своевременная диагностика, правильно подобранная терапия, включающая иммуноотропное лечение, позволят поддерживать жизнедеятельность, контролируя инфекционный синдром у данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Манифестация клинической картины первичного иммунодефицита у детей имеет широкую вариабельность. Каждый случай является уникальным, атипичным, местами и спорным, когда клиническая картина не соответствует данным лабораторных анализов.

2. Только проявив некоторую настороженность при обследовании подобных пациентов, можно добиться еще большей выявляемости и назначения своевременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel L., Ailal F., Boisson-Dupuis S. et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to pri-

mary infections // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 135. – P. 204-209.

- Al-Herz W., Bous ha A., Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: An update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 2-33.
- Boyle J.M., Buckley R.H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States // J. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 27. – P. 497-502.
- Burton J., Stanworth S., Wood P. et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review // Clin Exp Immunol. – 2007. – Vol. 149. – P. 410-423.
- Casanova J.L., Fieschi C., Zhang S.Y. et al. Revisiting human primary immunodeficiencies // J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 264. – P. 115-127.
- Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. et al. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 776-794.
- Hagan J.B., Li J.T., Park M.A. et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 489-502.
- Latour S., Tangye S.G., Primary Immunodeficiencies Reveal the Molecular Requirements for Effective Host Defense Against EBV Infection // Blood. – 2020. – Vol. 135, №9. – P. 644-655.
- Lee M., Lortan J., Lucas M. et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – P. 125. – P. 1354-1360.
- Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 446.