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).

6

ТАШКЕНТ – 2023

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-207-08-17
Fax +998-71-207-08-23
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcmed.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

УДК: 616.13–092.9

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У КРОЛИКОВ ВВЕДЕНИЕМ ЖИРОВОЙ ЭМУЛЬСИИ «СЕПИД»

[1]Нарбутаева Д.А., [1]Давронова Х.А., [1]Турсунходжаева Ф.М., [2]Жалолов Р.Н.
[1]Институт химии растительных веществ АН РУз,
[2]Ташкентская медицинская академия МЗ РУз

ХУЛОСА

Атеросклероз касаллигини даволаш учун янги моддаларни излаш ва танлаб олиш учун тажриба хайвонларида атеросклеротик жараёнини ҳосил қилиш учун тегишли моделларни яратиш талаб қилинади, бу ҳали хам долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd (Хитой) томонидан ишлаб чиқарилган "Сепид" парентерал озиқлантириш учун 10% ли ёғ эмульсиясини томир ичига юбориш орқали гиперлипидемия моделлаштирилган. Эмульсияни 30 кун давомида ҳар куни 0,5 мл/кг дозада тажриба қуёнларига томир ичига юборилганда экспериментал дислипидемияни келтириб чиқариши ва қорин аортасининг деворлари ва интимасига ёғ бирикмаларининг шаклланиши жараёни бошланганлиги аниқланди.

Калит сўзлар: *атеросклероз, гиперлипидемия, парентерал озиқлантириш учун ёғ эмульсияси, атерогенлик.*

SUMMARY

Adequate models of the atherosclerotic process in animals are required to search and select candidate substances for the treatment of atherosclerosis. In our research hyperlipidemia was modeled by intravenous administration of 10% fat emulsion for parenteral nutrition "Sepid" produced by Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd. (China) daily 0.5 ml/kg for 30 days. It has been shown that intravenous administration of 10% fat emulsion "Sepid" to rabbits for 30 days led to development of experimental dyslipidemia and initiate the process of formation of fat layer on the wall of the abdominal aorta.

Keywords: *atherosclerosis, hyperlipidemia, fat emulsion for parenteral nutrition, atherogenicity.*

По данным Американской ассоциации сердца, смертность от последствий атеросклероза продолжает увеличиваться. Лекарства, снижающие уровень холестерина в крови, замедляют рост атеросклеротических бляшек, но, тем не менее, отсутствует эффективная терапия или химическая профилактика этого заболевания [1]. Для поиска и отбора веществ-кандидатов для лечения атеросклероза необходимы адекватные модели атеросклеротического процесса у животных, что до настоящего времени остается актуальной проблемой.

Известно, что в число побочных эффектов от применения жировых эмульсий для парентерального питания входят гиперкоагуляция, гиперлипидемия, гипергликемия, метаболический ацидоз, кетоацидоз, синдром жировой перегрузки. Указанные побочные эффекты могут способствовать созданию состояния жировой перегрузки при моделировании атеросклеротического процесса у экспериментальных животных [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 20 кроликах обоего пола породы шиншилла массой 2,5-3,0 кг. Гиперлипидемию моделировали внутривенным введением 10 % жировой эмульсии для парентерального питания «Сепид» производства Sichuan Kelun Pharmaceutical Co., Ltd. (Китай) ежедневно по 0,5 мл/кг в течение 30 дней [3]. Содержание животных и проводимые с ними эксперименты выполняли в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях). Животных содержали на стандартном рационе вивария с преобладанием пшеницы. Лабораторные исследования крови выполняли дважды: исходное значение показателей – перед первым введением и конечный уровень – через сутки после последнего введения препарата. Липидный спектр сыворотки крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, липопро-

теины низкой плотности – ЛПНП и липопротеины очень низкой плотности – ЛПОНП) исследовали, используя реактивы производства Cypress Diagnostics (Бельгия). Биохимические исследования выполняли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе CYANSmart (Cypress Diagnostics, Бельгия). Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле: Ка=ЛПНП+ЛПОНП/ЛПВП.

Полученные данные обрабатывали статически с использованием t- критерия Стьюдента в программе Statistica version 6. Statsoft, Inc. (2001).

Ультразвуковую диагностику диаметра, толщины стенок и скорости кровотока в брюшной аорте проводили на портативном аппарате УЗИ Logic Book Xp100 (Южная Корея).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сепид содержит очищенное соевое масло, эмульгированное с очищенными фосфолипидами яичного желтка. Соевое масло состоит из смеси триглицеридов преимущественно полиненасыщенных жирных кислот. Фосфолипиды выделяются из яичного желтка. Размер липидных глобул и биологические свойства идентичны таковым для хиломикронов [4].

Проведенные эксперименты показали, что при внутривенном введении 10 % жировой эмульсии в вышеуказанной дозе один раз в сутки в течение 30 дней уровень холестерина в сыворотке крови экспериментальных животных возрастает на 23,1%, а вот содержание триглицеридов увеличивается весьма значительно – на 138,1% ($p < 0,001$) по сравнению со значением у интактных животных (Табл.1).

Содержание ЛПНП и ЛПОНП в крови экспериментальных животных возрастало на 4-й неделе исследования соответственно на 80,5% ($p < 0,05$) и 64,3% ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Содержание ЛПВП при этом снижалось на 32,4% ($p < 0,001$).

Развивающаяся под влиянием Сепида дислипопротеинемия имела атерогенный характер, о чем свидетельствовало увеличение коэффициента атерогенности у подопытных животных с экспериментальной гиперлипидемией в среднем в 2,4 раза ($p<0,05$) по сравнению с показателем у интактных животных (таблица 1).

Таблица 1

Показатели содержания маркеров липидного обмена в плазме крови кроликов при курсовом внутривенном введении Сепида (0,5 мл/кг)

Показатель	Интактные животные, моль/л	После введения жировой эмульсии, моль/л
ОХС	1,3 ± 0,64	1,6 ± 0,80*
ТГ	0,84 ± 0,12	2,0 ± 0,56*
ЛПВП	0,68 ± 0,20	0,46 ± 0,16*
ЛПНП	0,82 ± 0,48	1,48 ± 0,64
ЛПОНП	0,42 ± 0,10	0,69 ± 0,21*
$К_а$-коэффициент атерогенности	1,80± 0,42	4,72± 0,88*

Примечание. *- различия с интактными животными достоверны ($p <0,05$)

Для подтверждения начала атеросклеротического поражения сосудов у кроликов методом ультразвуковой диагностики оценивали диаметр, толщину стенок и скорость кровотока в брюшной аорте. Исследование интактных животных показало отсутствие ультразвуковых тонов, характерных для процесса атеросклероза. Толщина стенки брюшной аорты у здоровых кроликов составляла 0,4-0,7 мм, толщина интимы стенки брюшной аорты - 0,02 мм. После приема Сепида 10 % в течение 30 дней толщина стенки брюшной аорты увеличилась до 0,7-1,5 мм, а толщина интимы стенки брюшной аорты – до 0,05 мм. Диаметр брюшной аорты составил 3,2-4,8 мм.

Индекс атерогенности (ИА) – показатель, указывающий на соотношение между суммой насыщенных и ненасыщенных жирных кислот [5]. Данный индекс рассчитывается из соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. В норме соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов не должно превышать 3,5. Индекс атерогенности более 4,0 указывает на высокий уровень развития атеросклероза и ишемической болезни сердца и требует назначения холестеринснижающей терапии [6]. ИА показывает соотношение потоков транспортировки ХС в крови: в сосуды из печени и из сосудов в печень в составе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП, показатель, характеризующий соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций липидов. К липидам, принимающим участие в образовании атеросклеротических бляшек, относятся ЛПНП, триглицеролы и ЛПНП, а препятствуют их формированию ЛПВП (α-холестерол). В работе [7] отмечается, что неусвоенный холестерин переходит в липопротеиды низкой плотности, которые могут долго циркулировать в крови, постепенно откладываясь в сосудах, приводя к атеросклерозу. Однако известно, что экзогенный ХС составляет всего 20% от общего холестерина, а остальные 80% приходятся на эндогенный ХС, синтезирующийся в печени и периферических тканях, в том числе из нелипидных источников. У здоровых людей практически все ЛПНП образуются в сосудистом русле в результате преобразования другого класса ЛП частиц – липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Крупные частицы ЛПОНП, содержащие эндогенные липиды и апо В-100, образуются в клетках печени и после поступления в кровяное русло подвергаются превращениям, в результате которых образуются ЛП меньших размеров и

большей плотности – ЛПНП. Такое изменение обусловлено гидролизом большей части триглицеридов (ТГ) ЛПОНП под действием двух липолитических ферментов: гепаринзависимой липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы [8, 9].

Кролики считаются одной из лучших моделей для изучения патофизиологии атеросклероза и проведения трансляционных исследований. Показано, что липидный метаболизм кроликов очень близок к метаболизму человека [10]. Что касается других животных, то атеросклероз на модели экзогенной гиперхолестеринемии у крыс, мышей и собак воспроизвести очень сложно ввиду отсутствия у этих видов животных апоВ-100-рецепторного эндоцитоза ЛПНП, в отличие от кроликов и человека [11, 12].

До настоящего времени алиментарные модели атеросклероза у кроликов предусматривали введение большого количества холестерина совместно с пищей. Однако при введении вещества с кормом или водой следует учитывать поведения кроликов, которые, как правило, разбрасывают корм и разливают воду из поилок, поэтому изза рассыпания и потерь пероральные методы введения веществ с кормом для кроликов не являются предпочтительными, особенно, если важно одинаково дозировать вводимое вещество для всех особей [10]. Введение жировой эмульсии непосредственно в кровь животных позволяет избежать указанных проблем с дозированием жиров, а также создавать дислипидемию без вовлечения полного цикла переваривания липидов в ЖКТ, включая их ресинтез в слизистой оболочке тонкого кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что внутривенное введение кроликам 10 % жировой эмульсии для парентерального питания «Сепид» в течение 30 дней позволяет создать экспериментальную дислипидемию и инициировать процесс формирования отложений жиров на стенках и интиме брюшной аорты, что создает возможность моделирования атеросклеротического процесса.

Благодарность Работа выполнена по фундаментальному проекту «Клинико-биохимические и патогенетические проблемы болезни кровообращения (атерокальциноз сонной и подвздошной артерии), неврологические, психиатрические, костно-суставные осложнения, лечение».

ЛИТЕРАТУРА

1. М.И. Душкин. Вакцины против атеросклероза: настоящее и будущее.// Атеросклероз. – 2011. – Т. 7, № 1. – С.35-44.
2. Инструкция по применению жировой эмульсии «Сепид 10%».
3. Немытышева Е.В., Щеглова Н.Е., Заварин В.В., Егорова Е.Н. Роль иммунологических и метаболических изменений в инициировании воспалительного процесса в раннюю стадию экспериментального атерогенеза // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5. – С.11-114.
4. И. Н. Лейдерман Жировые эмульсии в клинической практике парентерального питания в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник экстренной медицины. – 2016. – №4, – С.75-78.
5. Fehily A. M. et al. Dietary indices of atherogenicity and thrombogenicity and ischaemic heart disease risk: the Caerphilly Prospective Study // British Journal of Nutrition. – 1994. – Т. 71. – №. 2. – С. 249-258.
6. Пешук Л. В. и др. Атерогенность как фактор прогнозирования функциональной направленности пищевых продуктов. Scientific works volume lx Food science, engineering and technologies – 2013 18-19 October 2013, Plovdiv.
7. Климов А., Никульчева Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – С+Пб: «Питер», – 1999. – С.512.
8. Творогова М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость// Лабораторная медицина. – 2005. – №7. – С. 29–37.
9. Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Котиков А.Р., Каптюк Г.И. Экспериментальное атерогенное воспаление магистральных артерий у кроликов. Малоинвазивная технология морфологической реконструкции сосудистой стенки на ранних стадиях атерогенеза // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8-2. – С. 343-350.
10. Berry D. History of cardiology: Nikolai Anichkov. Circulation 2007; 116 (3): 17–18.
11. Титов В. Н., Востров И. А., Каба С. И., Амелюшкина В. А., Ширяева Ю.К. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение // Клиническая медицина. – 2013. – №1. – С.20-27.
12. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование кроликов в доклинических исследованиях. Лабораторные животные для научных исследований. – 2023. – 3. – С.18-43.

УДК: 615.322:

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФЕРУЛЕНА – СУММАРНОГО ЭКСТРАКТИВНОГО ПРЕПАРАТА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ТЕРПЕНОИДНЫХ СПИРТОВ ИЗ FERULA TENUISECTA, В КАЧЕСТВЕ ЭСТРОГЕНОПОДОБНОГО СРЕДСТВА

Нарбутаева Д.А., Хушбактова З.А., Юсупова С.М., Сыров В.Н.
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

ХУЛОСА

Мақсад. *Ферулен (Ferula tunuisecta) дан ажратиб олинган терпеноид спиртларнинг мураккаб эфирларини экстрактив йиғиндиси препарати эстроген таъсирининг мавжудлиги ва юқори фаолликни намоён этиши бу борадаги энг фаол дориларидан бири диетилстильбэстролнинг ўхшаш таъсири билан солиштирган ҳолда экспериментал баҳолаш.*

Материал ва усуллар.*Тажрибалар вояга етмаган урғочи сичқонлар (10-12 г) ва эркак каламушлар (30-40 г), шунингдек иккала турнинг жинсий етук урғочи интакт ва овариэктомия қилинган (20-22 г оғирликдаги сичқонлар ва 150-170 г оғирликдаги каламушлар) ҳайвонларида ўтказилди. Ферулен ва референс дори воситаси диэтилстилбестрол 0,01; 0,1; 1,0 ва 5,0 мг/кг дозаларда оғиз орқали юборилган. Эстроген фаоллик бачадон вазнининг ошиши билан (L. Evans ва бошқ., 1944) ва ҳайвонларнинг эструс жинсий циклининг ўзгариши билан (E. Allen ва E.A. Doisy, 1923) аниқланди. Статистик маълумотларни қайта ишлаш Стьюдентниг t-критерий ёрдамида амалга оширилди.*

Натижалар. *Ферулен, вояга етмаган урғочи сичқонлар ва каламушларга юборилганда, уларнинг бачадонининг вазнини оширди, етук овариэктомия қилинган ҳайвонларда эструс босқичини келтириб чиқарди ва етук интакт ҳайвонларда эструс фазасининг давомийлигини узайтириш орқали эструс жинсий циклининг давомийлигини оширди. Ферулен эстроген таъсирининг юқори фаоллиги жиҳатидан таниқли эстроген препарати диэтилстильбэстролдан қолишмайди.*

Хулоса. *Ферулен юқори фаолликка эга фитоэстроген препарат сифатида қаралиши мумкин.*

Калит сўзлар: *Ферулен (Ferula tenuisecta дан олинган терпеноид спиртларнинг мураккаб эфирлар йиғиндиси), диэтилстильбэстрол, эстроген фаоллик.*

SUMMARY

Objective. *Experimental assessment of the presence and severity of estrogenic action in ferulene (a total extractive preparation of esters of terpenoid alcohols from Ferula tunisecta) in comparison with the similar effect of one of the most active drugs in this regard, diethylstilbestrol.*

Materials and metods. *The experiments were carried out on intact immature female mice (10-12g) and male rats (30-40g), as well as on mature female animals of both species (mice weighing 20-22g and rats weighing 150-170g), intact and ovariectomized. Ferulen and the reference drug diethylstilbestrol were administered orally in doses of 0.01; 0.1; 1.0 and 5.0 mg/kg. Estrogenic activity was determined by the increase in the weight of the uterus (method of L. Evans et al., 1944) and by changes in the estrous sexual cycle of animals (method of E. Allen and E.A. Doisy, 1923). Statistical processing of data was carried out using Student's t-test.*

Results. *Ferulene, when administered to immature intact female mice and rats, increases the weight gain of their uteruses, induces the estrus stage in mature ovariectomized animals, and increases the duration of the sexual estrous cycle in mature intact animals by lengthening the duration of the estrus phase. In terms of the severity of the estrogenic effect, ferulene, as a rule, is not inferior to the well-known estrogenic drug diethylstilbestrol.*

Conclusion. *Ferulene can be considered as a highly effective phytoestrogenic drug.*

Keywords: *Ferulene (sum of esters of terpenoid alcohols from Ferula tenuisecta), diethylstilbestrol, estrogenic effect.*

Многие природные соединения, выделенные из растений известны своим эстрогеноподобным действием. Среди них достаточно хорошо в этом плане себя зарекомендовали некоторые изофлавоноиды (генистеин, биоханин), кумарины (куместрол, пликадин), лигнаны (энтеродиол, энтеролактон) и др. [1,4]. Однако все они, как правило, заметно уступали по активности известным эстрогенным препаратам стероидного (эстрон, эстрадиол) и нестероидного (синэстрол, диэтилстильбэстрол) строения. Лишь относительно недавно было выявлено, что значительно больший интерес в этом плане могут представлять сложные эфиры терпеноидных спиртов с ароматическими кислотами, содержащиеся в некоторых видах растений, относящихся к роду ферул. Эстрогенная активность отдельных представителей этих соеди-

нений была сравнима с действием синэстрола [4]. В экспериментально-технологической лаборатории института из корней ферулы тонкорассеченной (Ferula tenuisecta Korov.) выделен суммарный экстрактивный препарат, состоящий из смеси сложных эфиров терпеноидных спиртов и ароматических кислот: ферутинина, теферина, ферутина, тенуферидина и фертидина [2]. В настоящей работе приводятся данные, полученные при изучении этого препарата, названного феруленом, в качестве потенциального фитоэстрогенного средства.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная оценка наличия и выраженности эстрогенного действия у ферулена в сравнении с аналогичным эффектом одного из наиболее активных в этом отношении препаратов – диэтилстильбэстролом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты по изучению эстрогенной активности ферулена проводили на интактных неполовозрелых мышах-самках (10-12 г) и крысах-самках (30-40 г), а также на половозрелых самках животных обоего вида (мыши массой 20-22 г и крысы массой 150-170 г), подвергнутых овариэктомии (Я.Д. Киршенблат, 1969). В некоторых экспериментах помимо этого использовали половозрелых интактных крыс- самок. Содержание животных и проводимые с ними эксперименты выполняли в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/ EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях). Забой животных при необходимости осуществляли мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом. Ферулен во всех опытах вводили перорально в дозах 0,01; 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг (в виде водной эмульсии с аравийской камедью из-за его плохой растворимости). Контрольные животные получали адекватное количество аравийской камеди. Эстрогенную активность ферулена в одной из серий экспериментов определяли по методу Эванса (L. Evans et al., 1944), при котором показателем эффекта было увеличение массы матки неполовозрелых животных. Ферулен вводили в течения 3 дней. На 4- сутки животных забивали, извлекали матку и взвешивали на торсионных весах. При наличии в рогах матки жидкости её взвешивали до и затем после выпускания жидкости. Для оценки эстрогенного действия ферулена был также использовали метод E. Allen and E.A. Doisy (1923). Животных использовали в опыте через 3 недели после овариэктомии. Ферулен вводили в течении 3 дней. На 4 - сутки у животных брали вагинальные мазки, окрашивали их по Романовскому-Гимзе и просматривали под микроскопом для выявления наступления фазы эструса.

По ходу изучения эстрогенного действия ферулена были также выполнены исследования на интактных половозрелых крысах-самках по оценке его влияния на продолжительность полового эстрального цикла. Для этого у животных предварительно исследовали вагинальные мазки (ежедневно в течение 30 дней). В опыт брали животных с эстральном циклом, составляющим в среднем 5 дней. Ферулен вводили в течении месяца. Исследование вагинальных мазков продолжили на протяжении всего срока введения препата (ежедневно) и затем ещё в течение нескольких дней, наблюдая за изменениями в ритме эстрального цикла. Референс – препаратом во всех проводимых экспериментах являлся один из наиболее эффективных эстрогенных препаратов – диэтилстильбэстрол (М.Д. Машковский, 2008).

Полученные данные обрабатывали статически с использованием t- критерия Стьюдента (М.Л. Беленький, 1963).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что ферулен проявляет себе как достаточно активный эстрогенный фитопрепарат. Это видно уже при его тестировании по методу Эванса. Из представленного рисунка следует, что в опытах на неполовозрелых мышах-самках под влиянием ферулена в дозах 0,01; 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг наблюдается увеличение прироста массы матки на 5,0 32,0; 70,0 и 92,0% при $p < 0,05$ (увеличение в этом случае массы яичников было в пределах 2,0 – 5,8%, $p > 0,05$). Ещё более четко соответствующий эффект выявляется при введении ферулена неполовозрелым крысам-самкам. По прошествии трёх дней получения животными препарата прирост массы матки увеличивался при использовании этих же доз на 331,1; 418,4; 460,2 и 513,2 % (масса матки без жидкости увеличивалась соответственно на 206,8; 230,0; 269,8 и 294,2 % при высокой степени достоверности) (табл.1). Увеличение массы яичников также носило более выраженный характер, чем у мышей (в дозах 0,01; 0,1 и 1,0 мг/кг это увеличение составляло 3,0; 7,3 и 10,8 %, а в дозе 5,0 мг/кг доходило до 13,4 %).

Довольно чётким показателем наличия у ферулена эстрогенного действия являются также результаты, полученные в опытах на овариэктомированных животных (у которых в течении 21 дня не было выявлено циклических нарушений во влагалищных мазках). В этом случае, при введении изучаемого препарата мышам и крысам, наблюдались характерные для эстрогенов пролиферативные изменения в слизистых влагалища. Так, при введении ферулена мышам в дозе 0,01 мг/кг стадия эструса отмечалась у 2-х , в дозе 0,1 у 4-х, в дозе 1,0 мг/кг у 9-ти, а в дозе 5 мг/кг у всех 10 мышей, взятых в опыт (рис.).

У крыс же, по-видимому, за счет их большей чувствительности к рассматриваемому действию препарата, его введение в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг вызывает эструс у 8 и 9 крыс соответственно, а в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг у всех животных (табл. 2). Важно также отметить, ещё одну характерную черту действия ферулена, как препарата с эстрогенной активностью, выявленную нами при его введении половозрелым ин-

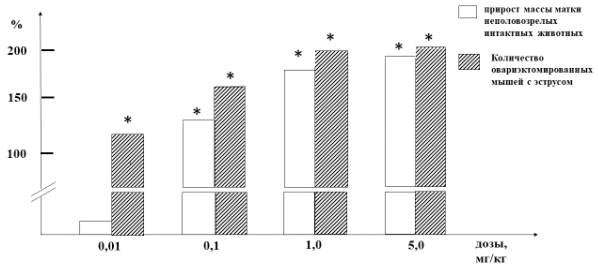
тактным самкам крыс. Это заметное изменение продолжительности отдельных фаз эстрального цикла. Как видно из таблицы 3, при введении препарата животным в дозе 0,01 мг/кг на 5-6-ые дни половой цикл у них нарушался за счёт удлинения фазы эструса и сокращения диэструса. Более значимые изменения в эстральном цикле крыс выявлены при использовании препарата в дозе 0,1 и особенно в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг. При этом из-за выраженного удлинения средней продолжительности фазы эструса происходит увеличение продолжительности полового цикла.

Таблица 1

Влияние ферулена и диэтилстильбэстрола на прирост массы матки и яичников у неполовозрелых самок крыс (M ±m, n=10)

Исследуемый препарат	Доза, мг/кг	Масса матки без жидкости,мг	P к контролю	Масса матки с жидкостью, мг	P к контролю	Масса яичников, мг	P к контролю
Контроль	-	48.3 ±3.6	-	-	-	23.2 ±1.6	-
Ферулен	0.01	148.2 ±10.4	<0.001	208.2 ±11.6	<0.001	23.9 ±1.4	>0.5
	0.1	159.4 ±12.2	<0.001	250.4 ±12.2	<0.001	24.9 ±1.8	>0.25
	1.0	178.6 ±12.8	<0.001	270.6 ±14.2	<0.001	25.7 ±2.2	>0.25
	5.0	190.4 ±11.8	<0.001	296.2 ±14.4	<0.001	26.3 ±2.0	>0.1
Диэтилстильбэстрол	0.01	153.4 ±11.2	<0.001	228.1 ±12.6	<0.001	24.7 ±1.8	>0.5
	0.1	166.8 ±12.4	<0.001	287.4 ±13.2	<0.001	25.8 ±2.6	>0.25
	1.0	188.2 ±13.4	<0.001	316.4 ±14.0*	<0.001	26.6 ±2.8	>0.25
	5.0	223.6 ±10.2*	<0.001	340.4 ±14.8*	<0.001	28.3 ±1.4	>0.05

Примечание. *- Достоверно к соответствующим показателям в группах крыс, получавших ферулен (p <0,05)



Эстрогенная активность ферулена в опытах на мышах в % к контролю, принятому за 100%.

Примечание. *- Достоверно при (p <0,05)

Таблица 2

Эстрогенная активность ферулена и диэтилстильбэстрола на овариэктомированных крысах-самках (M ±m, n=10)

Исследуемый препарат	Доза, мг/кг	Общее количество овариэктомированных животных в группе	Количество овариэктомированных животных с эструсом	Процент овариэктомированных крыс с эструсом
Контроль	-	10	-	-
Ферулен	0.01	10	8	80
	0.1	10	9	90
	1.0	10	10	100
	5.0	10	10	100
Диэтилстильбэстрол	0.01	10	9	90
	0.1	10	10	100
	1.0	10	10	100
	5.0	10	10	100

Соответственно этому количество половых эстральных циклов в течение 30 дней сокращается (табл.3). Продолжающееся наблюдение за крысами после прекращения введения ферулена показало, что с 7-8-го дня эстральный цикл начинает восстанавливаться и полностью нормализуется на 9-10е сутки в зависимости от используемой дозы.

Сопоставление данных, отражающих наличие эстрогенной активности у ферулена, с аналогичным действием диэтилстильбэстрола показало определенное сходство между ними в этом отношении (табл.1-3). Лишь в некоторых случаях, при использовании относительно высоких доз препаратов (табл.3), ферулен несколько уступал по активности известному эстрогенному средству. Ранее было показано, что ещё одной стороной действия ферулена, сближающего его с эффектом известных лекарственных эстрогенных препаратов является способность оказывать вы-

раженный антипростатический эффект при введении самцам крыс [3].

Таблица 3

Влияние ферулена и диэтилстильбэстрола на эстральный цикл половозрелых интактных самок крыс (M ±m, n=10)

Характер эксперимента	Доза, мг/кг	Количество циклов в течение 30 дней	Продолжительность в дня	
			Эструса (течки)	Диэструса (покая)
Контроль	-	5.2±0.3	1.05±0.3	2.6±0.3
Ферулен	0.01	4.8±0.1	2.20±0.5	2.1±0.4*
Диэтилстильбэстрол	0.01	4.4±0.1*	2.5±0.4*	1.6±0.2*
Контроль	-	5.3±0.2	1.2±0.1	2.3±0.4
Ферулен	0.1	4.3±0.1*	3.0±0.3*	1.2±0.2*
Диэтилстильбэстрол	0.1	4.0±0.1*	3.4±0.4*	1.1±0.06*
Контроль	-	5.5±0.2	1.02±0.08	2.2±0.2
Ферулен	1.0	3.2±0.4*	3.4±0.2*	1.1±0.3*
Диэтилстильбэстрол	1.0	2.8±0.4*	3.6±0.4*	1.1±0.1*
Контроль	-	5.5±0.1	1.04±0.06	2.3±0.2
Ферулен	5.0	3.3±0.4*	3.4±0.3*	1.3±0.3*
Диэтилстильбэстрол	5.0	2.7±0.2*	3.7±0.5*	1.2±0.03*

Примечание. * - Достоверно к соответствующему контролю (p <0,05)

ВЫВОДЫ:

1. Ферулен (сумма сложных эфиров терпеноидных спиртов из Ferula tenuisecta) проявляет выраженное эстрогенное действие. При введении неполовозрелым интактным самкам мышей и крыс ферулен способствует увеличению прироста массы их маток, у половозрелых овариэктомированных животных вызывает стадию эструса, у половозрелых интактных увеличивает продолжительность полового цикла за счет удлинения фазы эструса.

2. По выраженности эстрогенного действия в опытах на интактных и овариэктомированных животных ферулен, как правило, оказывает сходное действие с соответствующим эффектом известного лекарственного препарата диэтилстильбэстрола и может рассматриваться как потенциальное высокоэффективное фитоэстрогенное средство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алефиров А.Н. Фитоэстрогены в онкологии // Практическая фитотерапия. – 2010. – № 2. – С. 23-39.
2. Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Халилов Р.М, Технология выделения эстрогенного препарата Ферулен из корней ферулы тонкорассеченной // Хим.-фарм. журн. – 2009. – №10. – С. 40-43.
3. Маматханов А.У., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Режепов Ж., Джахангиров Ф.Н., Сыров В.Н., Назруллаев С.С., Нигматуллаев А.М., Саидходжаев А.И., Абдуллаев Н.Д. // Патент UZ IAP 04871, Бюл. – 2014. –№5.
4. Хушбактова З.А., Назруллаев С.С., Ахмедходжаева Х.С., Нигматуллаев А.М., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н. Растения центральной азии-источники фитоэстрогенов // Раст. Ресурсы. – 2011. –Т.47. – №1. – С.136-160.

УДК 616.72-002.2-003.93

СОСТОЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ ОСТЕОАРТРИТЕ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ (КРЫСЫ)

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У., Григорьянц К.Э., Азизова З.Ш.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. *Яллиғланишга сабабчи IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 ва С-реактив оқсил (СРО) маркерларнинг in vivo тажрибада турли индукцион агентлари таъсирида индуцирланган тизза бўғимини остеоартрозида (ОА) регуляциясини тадқиқ қилиш.*

Материаллар ва услублар. *34 та оқ наслсиз каламушларда тизза бўғими ичига турли индукторлар (тальк, трипсин ва папаин) юбориш натижасида тизза бўғимини остеоартрити чақирилган ва динамик тарзда кузатиш олиб борилди ва учта контрол вақт нуқтасида: тажриба бошида, бошидан 4 хафта ва 8,5 хафта ўтгач қон зардобининг маълумотлари тўпланди. Тахлиллар ИФА усули ердамида ўтказилди.*

Натижалар. *Барча ўрганилган яллиғланиш маркерлари (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 ва СРО) регуляцияни юқори кўрсаткичларига эга эди. Бўғим ичига бир маротаба юборилган трипсин каламушларда 30 кундан кейин ОА нинг адекват клиник, биокимевий ва морфологик ўзгаришларини чақирди.*

Хулоса. *Ўрганилган интерлейкинларни гиперактивацияси иммун тизимни аҳамиятли эканлигини ва яллиғланиш даражасини акс этди. Яллиғланиш-деструктив жараённи давом этишига қарамасдан 4 хафтадан сўнг тажриба каламушларида ОА ни адекват клиник ва биокимевий кўринишни кузатишга етарли вақтдир. ОА чақирувчи ишлатилган индукторлардан трипсин ва папаин тиззада яллиғланишни ишонарли серологик ўзгаришларига сабабчи бўлдилар.*

Калит сўзлар: *индуцирланган остеоартрит, интерлейкинлар, эксперимент остеоартритни серологик биомаркерлари.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study the regulation of proinflammatory markers IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 and C-reactive protein (CRP) in induced knee joint OA in an in vivo experiment caused by various induction agents.*

Materials and methods. *Osteoarthritis of the knee joint was induced in 34 white mongrel rats by intraarticular administration of various inducers (talc, trypsin and papain) and dynamic observation was carried out with the collection of serological data at three control points: at the beginning of the experiment, after 4 weeks and 8.5 weeks. The analyses were carried out using the ELISA method.*

Results. *All the studied markers of inflammation (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 and CRP) had increased regulation.Trypsin, injected once intraarticularly, caused an adequate clinical, biochemical and morphological picture of OA in rats 30 days after the administration of the inducing agent.*

Conclusions. *Hyperactivation of the studied interleukins indicates the involvement of the immune system and reflects the level of induced inflammation. Despite the ongoing inflammatory and destructive process, a period of 4 weeks can be considered sufficient to obtain an adequate clinical and biochemical picture of OA in experimental rats. From the used OA inductors, trypsin and papain caused a reliable serological picture of joint inflammation.*

Keywords: *induced osteoarthritis; interleukins, serological biomarkers of experimental osteoarthritis.*

Остеоартрит (ОА) – поражение одного или нескольких суставов неясной этиологии, характеризуется дегенерацией суставного хряща и склерозом субхондральной ткани, сопровождаемое воспалением. На поздних стадиях хронический процесс приводит к образованию контрактур, мышечной дистрофии, появлению остеофитов, воспалению, структурным нарушениям в костной ткани и, как следствие, к потере функции сустава.

Согласно экспертным данным и метаанализу журнала The Lancet, опубликованному в августе 2023 года, заболеваемость остеоартритом неуклонно растет и к 2050 году прогнозируется 1 млрд населения с остеоартритом [9], что делает проблему своевременной диагностики ОА крайне актуальной. [3,15].

Среди факторов, влияющих на развитие ОА ключевыми являются старение, травма, генетическая предрасположенность, метаболический синдром и воспаление [13,6].

При ОА увеличивается выработка провоспалительных медиаторов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, оксида азота, циклооксигеназы. Повышение их генерации происходит и на фоне различных провоспалительных заболеваний, в том числе остеопороза [1], ухудшается питание субхондральной кости и замедляется диффузия в хрящ питательных веществ и

кислорода.

Воспалительный процесс в суставной капсуле, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, приводит к активации хондроцитов и фибробластов, сопровождается дисбалансом между синтезом и разрушением внеклеточного компонента, биохимическими, структурными и функциональными нарушениями.

Исследования по данной теме за последние 20 лет привели к пониманию сложности и многофакторности дегенеративных и воспалительных процессов, а также поиску надежных и достоверных биомаркеров ОА, наряду с R-исследованием, МРТ и биохимическими тестами. [8,10]. Традиционно определяемый уровень воспаления в повседневной клинической практике все чаще дополняется определением уровня цитокинов. Наряду с маркерами деградации и синтеза хряща, кости, синовия, внеклеточного матрикса, посттрансляционной модификации, воспалительные биомаркеры отражают не только изменения метаболизма внутри сустава, но и вовлеченность иммунной системы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение маркеров воспаления IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 и С-реактивного белка (СРБ) при индуцированном различными индукторами ОА коленного сустава в эксперименте in vivo.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 34 половозрелые самки белых беспородных крыс возрастом старше 2 лет, весом 250-280 грамм, случайным образом разделенных на 4 группы, включая контроль. Животные были отобраны для эксперимента с учетом физиологических факторов риска ОА, встречающихся у человека: возраст, женский пол, лишний вес. Учитывая, что средняя продолжительность жизни крыс составляет 2,5-3 года [5], а человека 70-80 лет, то индексация составляет 1:30. Следовательно, крысы старше 2 лет соответствовали человеческому возрасту старше 60 лет. Также было принято во внимание, что средний вес взрослых самок крыс составляет 180-250 г и, то есть животные с превышающим весом соответствовали I стадии ожирения у человека.

Дизайн исследования включал 3 контрольные точки: в начале эксперимента контрольная точка 1 (КТ-I) – введение индуктора, инициирующего ОА, через 4 недели после введения (КТ-II) и через 8,5 недель (КТ-III). При этом в КТ-I кровь была взята до введения индуктора. Длительность эксперимента в 90 дней соответствовала 5-летнему наблюдению за больными людьми.

Первой группе животных вводили взвесь талька 0,5 мл 10%, второй группе трипсин 0,1мл 0,1% и третьей – папаин 0,1 мл 1%. В контрольной группе были сделаны инъекции физиологического раствора 0,5 мл для нивелирования перенесенного стресса. Метод моделирования остеоартрита был прямым, инъекционным, с помощью однократного введения индуцирующих агентов непосредственно в суставную щель правого коленного сустава. Инъекции делались под общим наркозом в стерильных условиях и местной обработкой надколенной области. Забор крови осуществлялся из хвостовой вены крыс. Животные содержались в стандартных условиях вивария в клетках по 4-5 животных, в хорошо проветриваемых помещениях комнатной температуры при 20ºС с 12-часовым циклом день-ночь. Все животные находились на полноценном стандартном рационе питания, количество воды не ограничивалось.

До начала эксперимента и ежедневно в течение 8,5 недель животные осматривались, еженедельно взвешивались, оценивалась их двигательная активность, диапазон движений. Были соблюдены требования по гуманному обращению, регламентирующие исследования на животных моделях, принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», а также минимизация использования экспериментальных животных [7].

Уровень экспрессии цитокинов, определение С-реактивного белка в сыворотке экспериментальных животных осуществлялся методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» в КТ-I, КТ-II и КТ-III.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ “BioStat LE 7.6.5”. Результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, и верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1-Q3), где Q1 - 25% процентиль, Me - 50% процентиль, Q3 - 75% процентиль. Достоверность различий средних величин (P) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании цитокины, секретируемые различными типами клеток, в том числе стимулированными В-лимфоцитами, активированными макрофагами, фибробластами, имели повышенную регуляцию.

Нами определено достоверное значительное повышение уровня IL-1β, обусловленное острым воспалительным процессом, в который вовлечены хондроциты, синовиальная оболочка и остеобласты. Максимальные значения IL-1β были получены в КТ-III, которые по времени, вероятно, соответствовали разрушению хрящевой ткани и возможно, начавшейся резорбции костной ткани из субхондрального слоя.

Принимая во внимание, что гиперпродукция IL-1β играет важную роль как в развитии местного, так и системного воспалительного процесса [4], можно предположить, что и наблюдаемая у животных ано-

рексия также возникла по этой причине.

Таблица 1

Содержание уровня интерлейкина IL-1β сыворотке крыс при индуцированном остеоартрите в динамике

IL-1β	КТ-I 0 дней	КТ-II через 30 дней		КТ-III через 90 дней		
	пг/мл M±m	пг/мл M±m	по ср с КТ-I	пг/мл M±m	по ср с КТ-II	по ср с КТ-I
контроль (физ р-р, n=10)	3,01 ± 0,07	3,09 ± 0,51	103%	3,05 ± 0,59	99%	101%
I группа (тальк, n=8) **	3,00 ± 0,05	3,84 ± 0,89	128%	3,80 ± 0,56	99%	127%
II группа (трипсин, n=8) ***	3,06 ± 0,06	5,29 ± 0,95	173%	5,87 ± 0,26	111%	192%
III группа (папаин, n=8)**	2,85 ± 0,06	4,70 ± 1,95	165%	4,90 ± 1,23	104%	172%

M – выборочное среднее значение; m - стандартная ошибка среднего; P - достоверность различий средних величин
***P<0,05, ***P<0,001*

Провоспалительный интерлейкин IL-6, стимулирующий хемотаксис нейтрофилов, и, в свою очередь, индуцируемый IL-1β в хондроцитах был также значительно повышен.

Таблица 2

Содержание уровня интерлейкина IL-6 в сыворотке крыс при индуцированном остеоартрите в динамике

IL-6	КТ-I 0 дней	КТ-II через 30 дней		КТ-III через 90 дней		
	пг/мл M±m	пг/мл M±m	по ср с КТ-I	пг/мл M±m	по ср с КТ-II	по ср с КТ-I
контроль (физ р-р, n=10)	0,29 ± 0,03	0,30 ± 0,04	103%	0,31 ± 0,07	103%	107%
I группа (тальк, n=8)*	0,29 ± 0,02	0,37 ± 0,07	128%	0,35 ± 0,03	95%	121%
II группа (трипсин, n=8)*	0,28 ± 0,07	0,43 ± 0,11	154%	0,49 ± 0,07	114%	175%
III группа (папаин, n=8)*	0,28 ± 0,04	0,43 ± 0,12	154%	0,45 ± 0,08	105%	161%

M – выборочное среднее значение; m - стандартная ошибка среднего;
P - достоверность различий средних величин *P<0,01

Интерлейкины IL-1β и IL-6 были достоверно увеличены в ферментиндуцированных группах наблюдения по сравнению с контролем и недостоверно отличались в большую сторону по сравнению с I группой (тальк).

TNF-α, белок-регулятор межклеточных взаимодействий и стимулятор IL-6 и IL-8, обладающий иммуномодулирующим действием оказался повышенным равномерно во всех группах исследования.

Таблица 3

Содержание уровня фактора некроза опухолей TNF-α в сыворотке крыс при индуцированном остеоартрите в динамике

TNF-α	КТ-I 0 дней	КТ-II через 30 дней		КТ-III через 90 дней		
	пг/мл M±m	пг/мл M±m	по ср с КТ-I	пг/мл M±m	по ср с КТ-II	по ср с КТ-I
Контроль (физ р-р, n=10)	2,55 ± 0,28	2,56 ± 0,36		2,55 ± 0,51	100%	100%
I группа (тальк, n=8)**	2,51 ± 0,16	3,00 ± 0,39	120%	3,01 ± 0,16	100%	120%
II группа (трипсин, n=8)***	2,59 ± 0,24	3,17 ± 0,18	122%	3,18 ± 0,14	100%	123%
III группа (папаин, n=8)***	2,58 ± 0,11	3,17 ± 0,42	123%	3,17 ± 0,36	123%	123%

M – выборочное среднее значение; m - стандартная ошибка среднего; P - достоверность различий средних величин
**P<0,05, ***P<0,01

Нами не было отмечено достоверных различий в экспрессии интерлейкина IL-8 [4] в группе I (индукция ОА суспензией талька) в сравнении с контрольной группой, однако в группах II и III, на-

блюдалось достоверное повышение этого маркера. Хемотаксический цитокин IL-8 был повышен с небольшим преобладанием с 4 недели эксперимента по сравнению с исходными данными.

Таблица 4

Содержание уровня интерлейкина IL-8 в сыворотке крыс при индуцированном остеоартрите в динамике

IL-8	КТ-I 0 дней	КТ-II через 30 дней		КТ-III через 90 дней		
	пг/мл M±m	пг/мл M±m	по ср с КТ-I	пг/мл M±m	по ср с КТ-II	по ср с КТ-I
контроль (физ р-р, n=10)	1,00 ± 0,41	1,01 ± 0,01	101%	1,02 ± 0,06	101%	102%
I группа (тальк, n=8)*	1,00 ± 0,09	1,07 ± 0,38	107%	1,06 ± 0,24	99%	106%
II группа (трипсин, n=8)**	1,00 ± 0,09	1,18 ± 0,18	118%	1,20 ± 0,25	102%	120%
III группа (папаин, n=8)***	1,01 ± 0,15	1,22 ± 0,21	121%	1,21 ± 0,19	99%	120%

M – выборочное среднее значение; m - стандартная ошибка среднего; P - достоверность различий средних величин
*P>0.05, **P<0,05, ***P<0,01

Анализ результатов указывает, что уже к 4 неделе (КТ-2) наблюдался заметный рост показателей провоспалительных интерлейкинов, особенно в группах животных с ферментативно индуцированным ОА (группы II и III).

Изучение уровня С-реактивного белка выявило его многократный подъем во всех группах исследования, что указывает на острую фазу воспалительного процесса. Так как этот маркер не связан морфологически с изменениями в тканях сустава, его трудно отнести к показателям, отражающим обмен хрящевой ткани. Однако, если учесть, что уровень неспецифического СРБ возрастает под действием противовоспалительных цитокинов, особенно IL-1, IL-6 и TNF-α, и в нашем испытании он держался на высоком уровне до конца эксперимента, можно предположить, что это обусловлено начавшимся некротическим процессом в тканях сустава.

Таблица 5

Уровень регуляции С-реактивного белка в сыворотке крыс при индуцированном остеоартрите в динамике

CRP, mg/l	КТ-I 0 дней	КТ-II через 30 дней		КТ-III через 90 дней		
	мг/мл M±m	мг/мл M±m	по ср с КТ-I	мг/мл M±m	по ср с КТ-II	по ср с КТ-I
контроль (физ р-р, n=10)	0,10 ± 0,05	0,10 ± 0,32	1,0	0,11 ± 0,26	1,1	1,1
I группа (тальк, n=8)	0,09 ± 0,20	4,13 ± 8,63	46	4,90 ± 4,32	1,2	54
II группа (трипсин, n=8)	0,10 ± 0,08	21,00 ± 24,68	210	24,01 ± 1,60	1,1	240
III группа (папаин, n=8)	0,10 ± 0,09	11,25 ± 9,18	113	15,00 ± 1,80	1,3	150

M – выборочное среднее значение; m - стандартная ошибка среднего; P - достоверность различий средних величин
**P<0,05, ***P<0,001

При этом наибольшие отклонения всех маркеров воспаления наблюдались во II экспериментальной группе (трипсин), как по сравнению с контролем, так и с группами I и III.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что апробированные нами модели моделирования гонартроза у крыс были достаточно эффективными, адекватными и биоэквивалентными. Проведенные после выведения животных из эксперимента, морфо-гистологические исследования (данные не приводятся) тканей суставов подтвердили наши предположения. Из различных способов нехирургического моделирования остеоартрита в эксперименте in vivo самым эффективным оказался индукционный ОА, вызванный внутрисуставным введением трипсина.

Усугубляющийся по мере прогрессирования заболевания и являющийся одним из патогенетических механизмов, высокий уровень цитокинов, в частности, гиперпродукция IL-1β и IL-6, свидетельствует о вовлечении клеточного звена иммунитета, приводящего к разрушению хрящевой ткани [18]. Вероятнее всего, ухудшение общего состояния животных в эксперименте (анорексия, потеря веса, выпадение шерсти, вялость, снижение двигательной активности) связаны не только с периодом старческих изменений, а также с местным (деструкция хряща, воспаления синовия) и системным воспалительным процессом, который запускается указанными белками.

Наблюдаемая гиперактивация IL-1β и IL-6 в сочетании с повышенным уровнем TNF-α указывает на нарушенную регуляцию воспалительных и им-

мунных процессов [12]. Эта комбинация цитокинов коррелирует с тяжестью заболевания при ОА и может быть применена для мониторинга заболевания.

Сочетанный подъем этих показателей стимулирует хондроциты, повышенную экспрессию матриксных металлопротеаз и агрекеназ, приводящих к деградации коллагена I, II и обуславливает деградацию хряща [18].

Ожидаемого уровня подъема IL-8 коррелирующего с высоким содержанием С-реактивного белка, в нашем эксперименте не наблюдалось. Однако многократное повышение уровня СРБ свидетельствует об активно протекающем воспалительном процессе, а его тенденция к росту позволяют допустить мысль о начале некротического процесса.

Достоверно повышенный уровень интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α и СРБ в сыворотке экспериментальных животных уже к 4 неделе после введения индукторов ОА, свидетельствует о стойком эффекте воспаления, вызванного вмешательством. Можно предположить, что этот срок является достаточным для экспериментального ОА в доклинических исследованиях.

Во всех группах наблюдения маркеры были выше предела обнаружения, при этом, невысокие абсолютные значения могут быть связаны с тем, что индукция ОА проводилась лишь в одном коленном суставе крыс. Для верной интерпретации их необходимо рассматривать в сочетании друг с другом и в зависимости от времени.

Роль цитокинов в реакциях воспаления не является специфической, тем не менее, их гиперпродукция свидетельствует о выраженных изменениях, происходящих в суставах с синовиальной жидкостью. Изменение уровня регуляции медиаторов свидетельствуют о фазе патологического процесса при ОА и могут быть использованы для прогноза заболевания.

Контроль уровня интерлейкинов, а именно, их комбинаций в сыворотке при индуцированном остеоартрите в качестве воспалительных биомаркеров является доступным неинвазивным способом мониторинга в доклинических исследованиях.

ВЫВОДЫ

Все изучаемые маркеры воспаления IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8 и С-реактивного белка (СРБ) в эксперименте по индуцированию остеоартрита коленного сустава имели повышенную экспрессию. Высокий уровень медиаторов на 4 неделе после введения индуктора крысам указывает на то, что этот срок может быть достаточным для получения выраженной клинической картины и биохимических изменений в сыворотке. Применение минимально необходимого срока наблюдения способствует более рациональному использованию экспериментальных животных и рабочего времени для моделирования патологического процесса в эксперименте.

Трипсин, введенный внутрисуставно, однократно, в одно колено, вызвал по сравнению с тальком и папаином, адекватную клиническую, биохимическую и морфологическую картину остеортрита у крыс. Данный способ индукции ОА можно считать оптимальным для проведения доклинических испытаний с использованием минимально необходимого количества животных.

Надежная верификация и полная валидация повышенного уровня цитокинов и СРБ могут позволить использовать их в качестве биомаркеров ОА, характеризующих патологические процессы при ОА не только в доклинических, но и в клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венедиктова А.А., Фаламеева О.В., Колосова Н.Г., Садовой М.А., Короленко Т.А. Активность катепсина К и матриксных металлопротеаз в костной ткани крыс OXYS при развитии остеопороза // Биомед. химия. – 2010. – 56. (2). – С.274-282.
2. Гайдукова И.З., Ребров Андрей Петрович Биомаркеры при заболеваниях суставов, проблемы состояния и перспективы применения // Научно-практическая ревматология. – 2012. –№5 (54).
3. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // Экология человека. – 2012. – №9.
4. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелащенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. Медицинская иммунология. – 2017.–19(5).– С.529-536. doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-529-536.
5. СПРАВОЧНИК. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Под редакцией: д.м.н., профессора - Макарова В.Г., д.м.н. - Макаровой М.Н.СПБ.: Изд-во «ЛЕМА», 2013.- 116 с. ISBN 978-5-98709-619.
6. Шавловская О.А, Наумов А.В. Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом. Журнал «Ремедиум» №4-5-6, 2020г. doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52
7. Щелкунова Е.И. с соавт. Применение экспериментального моделирования при изучении патогенеза остеоартроза. // Сибирский научный медицинский журнал. Том 39, № 2, 2019. DOI: 10.15372/SSMJ20190203
8. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, Heinegård D, Jordan JM, Kepler TB, Lane NE, Saxne T, Tyree B, Kraus VB; Osteoarthritis Biomarkers Network. Classification

of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. Osteoarthritis Cartilage. 2006 Aug;14(8):723-7. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.001. Epub 2006 Jun 2. PMID: 16733093.

9. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. – The Lancet Rheumatology. Sept. 2023/doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7
10. Huang NC, Yang TS, Busa P, Lin CL, Fang YC, Chen IJ, Wong CS. Detection and Evaluation of Serological Biomarkers to Predict Osteoarthritis in Anterior Cruciate Ligament Transection Combined Medial Meniscectomy Rat Model. Int J Mol Sci. 2021 Sep 22;22(19):10179. doi: 10.3390/ijms221910179. PMID: 34638520; PMCID: PMC8508613.
11. Kraus VB, Kepler TB, Stabler T, Renner J, Jordan J. First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis. PLoS One. 2010 Mar 17;5(3):e9739. doi: 10.1371/journal.pone.0009739. PMID: 20305824; PMCID: PMC2840035.
12. Kumavat R, Kumar V, Malhotra R, Pandit H, Jones E, Ponchel F, Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. Mediators Inflamm. 2021 Mar 9;2021:5574582. doi: 10.1155/2021/5574582. PMID: 33776572; PMCID: PMC7969115.
13. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. ArthritisRheum. Published on line March 2, 2022. doi:10.1002/art.42089
14. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Collette J, Cooper C, Giacovelli G, Kanis JA, Karsdal MA, Kraus V, Lems WF, Meulenbelt I, Pelletier JP, Raynauld JP, Reiter-Niesert S, Rizzoli R, Sandell LJ, Van Spil WE, Reginster JY. Republished: Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. Postgrad Med J. 2014 Mar;90(1061):171-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-203726rep. PMID: 24534711; PMCID: PMC3934547.
15. Nuesch E, Dieppe P., Reichenbach S, Williams S., et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ 2011; 342(2):1165 doi: 10.1136/bmj.d1165
16. Roberts HM, Law RJ, Thom JM. The time course and mechanisms of change in biomarkers of joint metabolism in response to acute exercise and chronic training in physiologic and pathological conditions. Eur J Appl Physiol. 2019 Dec;119(11-12):2401-2420. doi: 10.1007/s00421-019-04232-4. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31650307; PMCID: PMC6858392.
17. Shi, S., Man, Z., Li, W., Sun, S., Zhang, W."Silencing of Wnt5a prevents interleukin1βinduced collagen type II degradation in rat chondrocytes". Experimental and Therapeutic Medicine 12, no. 5 (2016): 3161-3166. https://doi.org/10.3892/etm.2016.3788.
18. Tchetina E.V. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. Arthritis. 2011; 2011:683970. doi: 10.1155/2011/683970. Epub 2010 Dec 29. PMID: 22046522; PMCID: PMC3199933
19. Watt FE. Osteoarthritis biomarkers: year in review. Osteoarthritis Cartilage. 2018 Mar;26(3):312-318. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.016. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29107060.

УДК: 616.352-007.253

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПАРАПРОКТИТА У КРЫС

Якубов Д.Р.
Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

Ўткир парапроктитнинг жарроҳлик йўлини ўрганиш, патофизиологик жиҳатларини ўрганиш, умумий интоксикацияни камайтириш ва жароҳатни даволашни тезлаштириш учун маҳаллий антисептиклар, антибиотиклар ва детоксификация қилувчи дориларнинг таъсирини ўрганиш учун тажриба ҳайвонларида ўткир парапроктит моделини яратиш керак. Биз таклиф қилаётган усулда каламушларда тўғри ичак шиллиқ қаватининг пастки қисмини шикастлаб, калций хлоридни юбориш ва шиллиқ ости ва перириктал тўқималарга аутоаҳлат суспензияни киритиш орқали ўткир парапроктит қўзгатилади. Биз таклиф қилаётган усул паст травматик, осон ва 5 кун ичида парапроктит шаклланади. Ушбу усулни парапроктитнинг табиий ва кафолатланган модели деб ҳисоблаш мумкин.

Калит сўзлар: *Ўткир парапроктит модели, парапроктит, экспериментал тиббиёт.*

SUMMARY

It is necessary to create a model of acute paraproctitis in experimental animals to study the surgical course of acute paraproctitis, study pathophysiological aspects, reduce general intoxication and study the effect of local antiseptics, antibiotics and detoxification drugs in order to speed up wound treatment. In our proposed method, acute paraproctitis is induced in rats by injuring the lower part of the rectal mucosa by injecting calcium chloride and introducing an autocal suspension into the submucosal and perirectal tissue. The method we propose is low-traumatic, easy, and paraproctitis forms in 5 days. This method can be considered a natural and guaranteed model of paraproctitis.

Keywords: *Model of acute paraproctitis, paraproctitis, experimental medicine.*

Острый парапроктит является одним из наиболее частых гнойных хирургических заболеваний, составляя 0,5-4% всех хирургических заболеваний и 24-50% неотложных проктологических заболеваний. Рецидивирующий парапроктит или ректальный свищ встречается в 24-88% послеоперационных случаев [1,2,3].

Факторы, вызывающие острый парапроктит: снижение иммунитета в результате острой и хронической инфекции, нарушения в системе желудочно-кишечного тракта, микроангиопатия при сахарном диабете, бавоцил, анальная трещина, криптит. В этиопатогенезе заболевания, в отличие от других гнойных заболеваний, инфекция проникает через дефект слизистой оболочки прямой кишки или анальные крипты и вызывает гнойное воспаление в тканях вокруг прямой кишки [1,3].

Острый парапроктит наблюдается в 5-58% случаев в тяжелой форме (ишеоректальной, пельвиоректальной, ретроректальной, подковообразной) [1,3]. При тяжелых формах рана очищается от гнойно-некротической ткани, регенерация идет медленно, наблюдается общая интоксикация. Необходимо создание модели острого парапроктита у экспериментальных животных для изучения хирургического течения острого парапроктита, изучения патофизиологических аспектов, снижения общей интоксикации и изучения действия местных антисептиков, антибиотиков и дезинтоксикационных препаратов с целью ускорения лечения раны.

Известные на сегодняшний день методы основаны на индуцировании гнойного процесса, а именно парапроктит не индуцируется. Затолокин В.Д. и др. (патент РФ № 93031608, 1995г) на модели гнойной раны в коже задней межлопаточной области крысы делали N-образный разрез длиной 2 см и ранили дно раны с зажимом Кохера, края кожи герметично ушиты.

Басов А.А. и др. (патент РФ № 2455703, 2011г) производили надрез кожи под местной анестезией на хирургической модели оксидативного стресса у лабораторных животных, оставляли на ране марлевый шарик, пропитанный бактериями, и зашивали кожу поверх него. Через 72-120 часов образовалась гнойная рана.

Зайцев А.Е. и др. (патент РФ 2753955, 2021г) для эксперимента создали модель трофической гнойной раны. У экспериментального животного в межлопаточной области до фасции производили разрез кожи длиной 16 мм. К краям раны узловыми швами подшивали силиконовый диск толщиной 2 мм, диаметром 40 мм и отверстием в центре 24 мм. Центр раны травмировали зажимом Кохера, наложили марлевый шарик, пропитанный инфекцией, и закрыли силиконовым диском. Через 48 часов образовалась гнойная трофическая язва.

Сухой Ю.Г. и др. (патент РФ №2321898, 2006г) вызывали у кроликов инфицированную рану мяг-

ких тканей. На коже спины делали разрез 3,9-4,1 см, вставляли кольцо с внутренним диаметром 2 см. Марлевый шарик, смоченный 70% уксусной кислотой, прижимают к ране на 3-5 секунд. Через 3-5 дней удаляют некротический струп и обрабатывают рану зверобоем. Ауреус обсыпан.

Григорьев Г.Е. и др. (патент РФ № 2431890, 2010г) создавали инфицированную рану на коже крыс. Для этого разрезают кожу и делают диагональный шов по углам раны. В ране образовался рубец, и после его разрезания была установлена полупроницаемая мембрана, под которую вводили 0,5 мл бактериального содержимого E.coli 109 и 0,5 мл бактериального содержимого Ps.aeraginosa 109.

Алипов В.В. и др. (патент РФ № 2601378, 2015г) вводили под кожу животного надувной катетер и раздували его 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 3 сут на модели абсцедирования мягких тканей. В образовавшуюся полость вводили микробное содержимое Staphylococcus aureus 2 мл х 106. Абсцесс образовался через 5 дней.

Недостатки указанных методов:

1. Гнойный процесс, вызванный мягкими тканями, к прямой кишке отношения не имеет;

2. Одни методы направлены на создание хронической гнойной язвы;

3. Методы технически сложны, травмоопасны и требуют длительного времени;

Галагудза М.М. и др. (патент РФ № 2746435, 2020г) создали модель инфицированной раны у крыс. Авторы вводили крысам подкожно 0,1-0,8% фекальную взвесь, и через 2-3 дня развивалась инфицированная рана.

Шахрай С.В. ректальный свищ первоначально вызвал парапроктит для создания модели (Шахрай С.В. Моделирование экстрасфинктерного свища прямой кишки в эксперименте / С.В. Шахрай // Медицинский журнал. - 2012. - № 3. - С. 131-135). У крыс на расстоянии 1-1,5 см от ануса под кожу откладывалась взвесь микробных отходов, а через 7 дней формировался подкожный абсцесс.

Недостатки указанных методов:

1. Возникающий гнойный процесс не соответствует естественному патогенезу парапроктита (при парапроктите воспалительный процесс начинается в слизистой оболочке прямой кишки и анальных криптах);

2. Способ 2 направлен на создание хронического гнойного свища;

В результате изучения известных в настоящее время методов установлено, что не существует метода, вызывающего острый парапроктит, что методы вызывают в основном гнойные раны, технически сложны и отличаются от предложенного нами метода.

В предлагаемом нами способе индуцируют острый парапроктит у крыс путем травмирования нижнего отдела слизистой оболочки прямой кишки инъекцией хлорида кальция и введением аутокальной суспензии в подслизистую и перириктальную клетчатку.

МАТЕРИАЛ И ПРЕДЛАГАЕМЫЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Для эксперимента было взято 15 крыс-самцов массой 220-250 г. Крысы содержались в оптимальных условиях, все крысы жили в помещении с 12-часовым циклом свет-темнота и постоянной температурой 22-25°С, со свободным доступом к воде. Животных кормили вволю стандартным кормом для грызунов (корм для грызунов, ГОСТ Р50258-92) в достаточном количестве. Операции на животных и все манипуляции проводились под общим наркозом, в соответствии с гуманными принципами, в соответствии с директивами Европейского сообщества (86/609/EETs) и «правилами проведения исследований на экспериментальных животных», как описано в Декларации. Хельсинки. Суспензию готовили, смешивая свежие экскременты крыс с дистиллированной водой в соотношении 1:4, пропуская через 5 слоев марли. Лабораторную крысу ассистент держал на спине под эфирным наркозом и вводил в слизистую на расстоянии 0,5 см от анального канала 0,1-0,2 мл 10% раствора хлорида кальция. Тем же носом в подслизистую и ректальную ткани вводили приготовленную аутокальную суспензию в количестве 0,5-0,7 мл (рис. 1). Через 3 дня у всех крыс развился воспалительный инфильтрат в месте инъекции (рис. 2). С 5-х суток в этой области сформировался острый парапроктит (гнойный абсцесс) (рис. 3).

Рис. 1. Вводят в слизистую из 0,5 см внутрь анального канала 0,1-0,2 мл 10% раствора хлорида кальция, а в подслизистую основу и клетчатку прямой кишки - 0,5-0,7 мл готовой аутокальной суспензии.

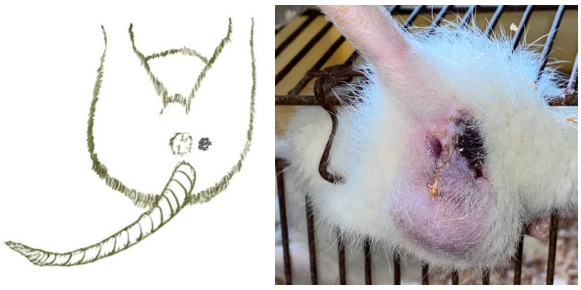


Рис. 2. На 3-й день появляется воспалительный инфильтрат.

Рис. 3. На 5-е сутки формируется острый парапроктит.

При изучении гистологических изменений реакций сосудистого ответа, возникшая в окружении пораженных тканей, дегрануляция жировых клеток под влиянием лейкотриенов (провоспалительных медиаторов), выделяемых некротизированными клетками, приводит к быстрому развитию процесса альтерации в окружающих тканях, а это, в свою очередь, происходит с появлением вторичной альтерации. Возникшие изменения в основном проявляются вовлечением в процесс сосудистых компонентов, тканевой гипоксией, развитием дистрофически-некротических изменений (рис. 4).

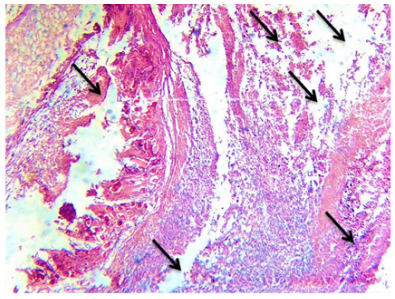


Рис. 4. Деструктивно-дистрофические изменения в области прямой кишки. Образование острых интерстициальных опухолей. В области мышечных волокон на общем фоне хорошо видны многочисленные некрозы и тканевой детрит. Краска Г-Э.10х4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами способ малотравматичен, легок, парапроктит формируется за 5 дней. Этот способ можно считать естественной и гарантированной моделью парапроктита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю. А. Шелыгина. – 2015. – С.528.
2. Лаврешин П.М., Гобеджишвили В.К., Гобеджишвили В.В., Владимирова О.В., Жабина А.В. Острым парапроктит. Лечебная тактика, хирургическое лечение // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – №11.
3. Каримов Х.Я., Эргашев У.Ю., Якубов Д.Р. Результаты комплексного лечения острого парапроктита. – 2021.
4. Затолокин В.Д., Коренев В.Н., Дрималовский И.Я., Печенин О.Д., Новомлинец А.Ю. Способ моделирования гнойных ран. Патент РФ № 93031608, 1995й.
5. Басов А.А, Быков И.М., Федосов С.Р., Малышко В.В. Способ хирургического моделирования окислительного стресса у лабораторных животных. Патент РФ № 2455703, 2011й.
6. Зайцев А.Е., Асанов О.Н., Мясников Н.И. Способ моделирования трофических гнойных ран в эксперименте. Патент РФ 2753955, 2021й.
7. Суховей Ю.Г., ЦирятьеваС.Б., Минин А.С., Самусев Р.С., Сыч А.С., Костоломова Е.Г. Способ моделирования инфицированной мягких тканей. Патент РФ №2321898, 2006й.

8. Григорьев Г.Е., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Коваль Е.В., Зарицкая Л.В. Способ моделирования инфицированной кожной раны. Патент РФ №2431890, 2010й.
9. Алипов В.В., Урусова А.И., Андреев Д.А., Кулиев Н.Х. Способ моделирования абсцесса мягких тканей. Патент РФ №2601378, 2015й.
10. Галагудза М.М., Торопова Я.Г., Беоьский Ю.П., Бельская Н.В. Способ моделирования инфицированной раны на крысах SPF категории. Патент РФ №2746435, 2020й.
11. Шахрай, С. В. Моделирование экстрасфинктерного свища прямой кишки в эксперименте / С. В. Шахрай // Медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 131-135.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК-612.42.

АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ

Ашурметов А., Аскаров Т. А., Усаров А. М.
Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Mavzuning dolzarbligi. *O'tkir pankreatit zamonaviy jarrohlikning eng qiyin yo'nalishlaridan biridir. Kasallikning turli shakllari, ko'p sonli asoratlar, o'lim ko'rsatkichlarining o'sish tendentsiyasi tufayli tashhis qo'yish qiyinligi ushbu sohadagi ilmiy tadqiqotlarning dolzarbligini belgilaydi.*

Maqsad. *Dori vositalarining endolimfatik terapiyasining terapevtik ta'siri bir necha mexanizmlarga asoslanadi: limfa tugunlarida va yallig'lanish o'chog'ida yuqori konsentratsiyali dorilarni yaratish, limfa tugunlari limfotsitlari bilan aloqa qilish, mikrosirkulyatsiya tizimini normallashtirish, mikrotomirlarda va interstitiumlarda, limfa tugunlari orqali immunomodulator ta'sir ko'rsatadi.*

Materiallar va usullar. *Tadqiqotda o'tkir pankreatit bilan og'rigan, Toshkent shahridagi klinikalarning jarrohlik bo'limlarida davolanayotgan 22 nafar bemor ishtirok etdi.*

Kalit so'zlar: *limfa tizimi, to'g'ridan-to'g'ri boshqariladigan endolimfatik terapiya, pankreatit, endolimfatik antibiotik terapiyasi (ELAT).*

SUMMARY

Relevance. *Acute pancreatitis is one of the most difficult sections of modern surgery. The difficulty of diagnosis, due to a wide variety of forms of the course of diseases, a significant number of complications, a tendency to an increase in mortality rates determine the relevance of scientific research in this area.*

Objective. *The therapeutic effect of endolymphatic therapy of drugs is based on several mechanisms: the creation of high concentrations of drugs in the lymph nodes and in the focus of inflammation, to come into contact with lymphocytes of the lymph nodes, normalization of the microcirculation system in microvessels and interstitial, immunomodulatory effect through the lymph nodes.*

Material and methods. *The study involved 22 patients with acute pancreatitis, who were treated in the surgical departments of clinics in the city of Tashkent.*

Keywords: *lymphatic system, direct controlled endolymphatic therapy (DCET), pancreatitis, endolymphatic antibiotic therapy (ELAT).*

Острый панкреатит является одним из наиболее сложных разделов современной хирургии. Трудность диагностики, обусловленная большим разнообразием форм течения заболеваний, значительное число осложнений, тенденция к возрастанию показателей летальности определяют актуальность научных исследований в данной области (Панченков Р.Т., 1990; Скрипниченко Д.Ф. 1986).

Приоритетным направлением последних является проблема профилактики и лечения различных инфекций, являющихся в большинстве своем причиной не только различных острых воспалительных хирургических заболеваний, но и многочисленных послеоперационных осложнений, вплоть до хирургического сепсиса и септического шока (Савельев В.С., 2014). Это побуждает изыскивать эффективные методы адекватной антибактериальной терапии.

Наблюдаемое в последнее время снижение результативности антибиотикотерапии вызвано несколькими причинами, среди которых необходимо отметить быстрое появление антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, увеличение трав-

матичности и объема оперативных вмешательств у больных с высокой степенью риска, нерациональное использование антибиотиков, затруднения в создании терапевтической концентрации их в очаге поражения (Лохвицкий С.В. и др. 1992 г). Поиск рациональных схем и методов антибактериальной терапии побуждает к разработке патогенетически обоснованных подходов, что особенно актуально при лечении интеркуррентной болезни и вторичной инфекции, развившейся на фоне длительной антибиотикотерапии (Гольбрайх В.А. 1998).

В последние годы широкое распространение получил метод прямой эндолимфатической инфузии лекарственных препаратов в катетеризированный периферический лимфатический сосуд (ПЛС). Включение метода прямой управляемой эндолимфатической антибиотикотерапии (ПУЭА) в комплекс мероприятий при острой патологии органов брюшной полости в значительной степени интенсифицирует лечебный процесс, позволяет снизить курсовые дозы антибиотиков, уменьшает частоту поздних гнойно-септических осложнений (Ярема И.В. и др. 1993, 2008; Панченко Р.Т. и др., 1984; Выренков Ю.Е. и др. 1986; 2010; Ермолов А.С. и др., 1987; Буянов В.М. и др. 1995).

Тем не менее, многие вопросы лечения патологического процесса с прямым воздействием на лимфатическую систему и изучения реакций организма на проведение ПУЭТ требуют дальнейшего углубленного изучения (В.И.Вторенко и др. 2008). В литературе недостаточно освещены критерии показаний и противопоказаний к ПУЭТ, объемы суточного и курсового введения жидкостей, сроки начала и продолжительности эндолимфатической терапии, что и было учтено при составлении программы настоящего исследования (Аскаров Т.А. с соавт. 2016, 2018, 2020).

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Провести анализ реакции организма при деструктивных панкреатитах и панкреонекрозе с использованием ПУЭТ и ЭЛАТ при острых хирургических заболеваниях и их осложнениях:

1. Использовать ЭЛАТ и ПУЭТ в комплексном лечении панкреонекроза.

2. Исследовать динамику изменений иммунологических показателей и общая реакция организма на динамическое показателей лабораторных данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 больных с острыми панкреатитами, находившихся на лечении в хирургических отделениях клиник города Ташкента. Все больные распределены на 2 группы. Основой деления являлось включение или отсутствие в комплексе лечебных мероприятий лимфогенных методов. Первая группа(основная) состояла из 10 больных, которым в комплекс мероприятий включали эндолимфатическую терапию. Больные второй группы (контрольная) в количестве 12 больных, которым не применяли лимфогенные воздействия.

Для наблюдения были отобраны больные с панкреонекрозом 10 больных, в 2-ой группе - соответственно 12 больных.

Всем больным выполнено динамическое лабораторное исследование биологических сред (кровь, моча). При биохимическом анализе определялось содержание общего белка и его фракции, мочевины, креатинина, холестерина, диастазы и сахар крови.

Больным первой группы выполнена катетеризация периферического лимфатического сосуда на стопе или нижней трети голени, и сустава Лес-Франка, при крайне тяжелых состояниях интоксикации пятерым больным осуществляли дренирование грудного лимфатического протока (ДГП) по стандартной методики выполненной на нашей кафедре (1989 г.).

В зависимости от показаний в катетеризированный периферический лимфатический сосуд вводили антибиотики, ингибиторы протеолитических ферментов, гепарин и реологические препараты. Комбинации лекарственных препаратов, их дозы и объемы зависели от степени тяжести и происхождения перитонитов, состояния больного.

Контрольное иммунологическое исследование осуществляли до лечения и на 14-е сутки после лечения путем оценки основных иммунологических показателей: Т и В клеточного звена иммунитета в реакциях розеткообразования с подсчетом относительного и абсолютного числа общих Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций. Фагоцитарную активность оценивали по методу А.М. Земскова. Основные биохимические показатели установлены по методу Камышникова В.С.

Статистическую обработку проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 11 for Windows). Для оценки достоверности полученных результатов весь цифровой материал подвергался статистической обработке. Во всех совокупностях определяли среднюю арифметическую (М) и среднюю ошибку средней квадратичной (т). Для выявления достоверных различий использовали следующие непараметрические критерии: для сравнения динамики показателя в исследуемой и контрольной группах - критерий Уилкоксона для парных сравнений; для сравнения исследуемой и контрольной группы по одному показателю - U-критерий Манна-Уитни. Все статистические тесты проведены для двустороннего уровня значимости. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатической системе принадлежит важная роль в развитии деструктивных изменений в очаге воспаления. Последовательность реакций, приводящих к отеку в воспалительном очаге, опосредована как усилением процессов экссудации из кровеносных сосудов, так и замедление реабсорбции жидкости и коллоидных веществ из межклеточных пространств лимфатической системы. Развивающийся при этом

отек существенно затрудняет трофику тканей в очаге воспаления, следствием чего является образование недоокисленных продуктов обмена веществ и некроза клеток, которые в свою очередь увеличивают пул токсинов в организме.

Эти предпосылки явились основанием для выбора препаратов, используемых нами эндолимфатически. Так, например, если вводить только антибиотик, то не всегда можно надеяться, что он поступает в зону воспаления и региональные лимфоузлы. Но если тот же антибиотик ввести после гепаринизации лимфы, вероятность ожидаемого пассажа биологической жидкости по лимфоносным путям существенно возрастает. Нами, как и другими авторами (7,8,9) было отмечено, что эндолимфатические инфузии ускоряют движение лимфы по магистральным лимфатическим сосудам. Это же явление зарегистрировано при клинических наблюдениях за больными с эндотоксикозом, когда через несколько часов после эндолимфатической инфузии антибиотиков обычно повышается температура тела и усиливаются признаки интоксикации, что связано с интенсивным поступлением токсичной лимфы в кровяное русло.

Лимфатические узлы, кроме барьерной и детоксицирующей функции, принимают активное участие в иммунологической защите. В них сохраняются и пролиферируют все субпопуляции лимфоцитов. В связи с этим ликвидация микроорганизмов и их токсинов, как этиологического фактора дегенеративных изменений в лимфоузлах, уже само по себе способствует восстановлению иммунологической реактивности организма. Но в ряде случаев, особенно при выраженных явлениях лимфопении, возникает потребность в стимуляции иммуногенеза. Поэтому при низком содержании в крови лимфоцитов, снижении относительного числа субпопуляций Т-лимфоцитов мы эндолимфатически вводили полиоксидоний по 6 мг, который назначали после ликвидации острых воспалительных явлений в очаге поражения.

Эндолимфатическую терапию проводили на фоне общепринятых методов лечения, направленных на коррекцию водно-электролитного, белкового и витаминного обмена, нормализацию кислотно-основного состояния и профилактику возможных осложнений со стороны жизненно важных органов и систем организма. При этом введение антибиотиков, гепарина, антиферментных средств и полиоксидоний производили исключительно эндолимфатическим путем, и по показанию.

Количественный состав назначаемых препаратов, объем вводимых растворов, последовательность эндолимфатических инфузий и время начала эндолимфатической терапии определялись особенностями течения заболеваний у больных. В целом всех больных основной группы можно было разделить на две подгруппы: I-я – с интерстициальной отечной формой и 2-я – с тяжёлыми панкреонекрозом. Больные 2-ой подгруппы обычно поступали в нашу клинику из стационаров уже после операционного вмешательства с осложнениями, развившимися в послеоперационном периоде обследованными после УЗИ и КТ несмотря на неоднократные курсы антибиотикотерапии, проведенной с использованием тривиальных методов.

В I-ой подгруппе больных эндолимфатическую терапию начинали в раннем послеоперационном периоде, а иногда и до оперативного лечения, во 2-ой – через 4-6 дней и более от начала заболевания. Тактика ПУЭТ для этих подгрупп включала антибиотикотерапию, введение ингибиторов протеолитических ферментов, коррекцию микроциркуляторных расстройств и при необходимости дезинтоцикационную терапию. Отличием тактики во второй группе являлось то, что эндолимфатическую антибиотикотерапию начинали на фоне уже проводимого обычного введения антибиотиков с другим механизмом действия. Если через 3-4 сут. после этого не наблюдался положительный эффект (нормализация температуры, снижение лейкоцитоза, появление перистальтики кишечника), то производили замену препарата; ингибиторы протеаз вводили только при выраженных деструктивных процессах в брюшной полости.

После катетеризации периферического лимфатического сосуда первоначально вводили 2500 ЕД гепарина в 2,0 мл. физиологического раствора (0.5-0.6 мл раствора в 1 мин). При выборе антибиотиков мы в своей работе отдавали предпочтение препаратам широкого спектра действия цефалоспоринам и аминогликозидам. Первые были представлены цефалоспоринов III-IV в дозе 1.0 г 1 раз в сутки, и гентамицин в дозе 80 мг 1 раз в сутки в объеме 2 мл раствора, что в 3 раза меньше, чем при внутримышечном введении с метрогилом 50 мг в сутки.

При осложнённых формах панкреатитах, фибринозном и гнойном выпоте дополнительно эндолимфатически вводили ингибиторы протеолитических ферментов - контрикал (10000 ЕД) или гордокс 50000 ЕД в 5,0 мл. физиологического раствора 1 раз в сутки.

У части больных с выраженным интоксикационным синдромом вышеприведенную схему дополняли эндолимфатической инфузией 15- 20,0 мл реосорбилакта, который вводили через 6-8 ч после инъекции антибиотика или ингибитора протеаз во избежание связывания препаратов. Инфузию реосорбилакта осуществляли медленно в течение 25-30 минут. На курс лечения выполняли 3-4 инфузии.

В случае выявления лимфопении ниже 17% сразу же начинали эндолимфатическое введение полиоксидоний по 6 мг 3раза 1-2-5 е сутки через 1-1,5 ч. после инъекции антибиотика.

Анализ иммунологических показателей у больных с панкреатитом в сравниваемых группах при использовании метода ПУЭТ.

При анализе иммунологических показателей у больных с панкреатитом, исходный уровень абсолютного числа общих Т-лимфоцитов (E-RC) в сравниваемых группах I и II был ниже нормальных значений

в 1,83 и 1,79 раза соответственно и практически не отличался между собой (z=0,39; p=0,69) (таблица 3). На 14-е сутки лечения у больных I группы отмечена тенденция к росту показателя в 1,41 раза, в то время как у больных с перитонитом во II ой группе рост произошел на 4,5% (z=3,06; p=0,0022). По отношению к нормальным значениям абсолютное содержание общих Т-лимфоцитов к 14-м суткам лечения оставалось сниженным в I группе на 22,6%, во II группе - на 41,7%. Исходный уровень абсолютного содержания Т-хелперов в I и II группах, по отношению к норме, был сниженным в 1,71 и 1,76 раза соответственно и практически не отличался между собой (z=0,2; p=0,85). К 14-м суткам лечения у больных I группы рост показателя отмечен в 1,5 раза, во II группе - только на 12,8%. По отношению к нормальным значениям в I группе снижение абсолютного содержания Т-хелперов к 14-м суткам было на уровне «-12,5%», во второй - зафиксировано уменьшение числа Т-хелперов на уровне «-34,7%».

Таблица 1

Основные иммунологические показатели у больных с перитонитом в сравниваемых группах на 14-е сутки лечения (M±т)

Показатель, ед.измерения	Нормальные значения (n = 12)	Группы сравнения	
		Исходный уровень	14-е сутки лечения
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), абс.х10^9/л	1,15±0,2	0,63±0,1 0,64±0,08	0,89±0,09 0,67±0,1
		z=0,39; p=0,69	z=3,06; p=0,0022
Т-хелперы, абс.х10^9/л	0,72±0,04	0,42±0,07 0,41±0,09	0,63±0,06 0,47±0,09
		z=0,2; p=0,85	z=2,96; p=0,003
Т-супрессоры, абс.х10^9/л	0,52±0,03	0,36±0,02 0,37±0,08	0,41±0,09 0,49±0,05
		z=0,14; p=0,89	z=0,74; p=0,46
В-лимфоциты (М-РОК), абс.х10^9/л	0,15±0,03	0,11±0,02 0,11±0,05	0,18±0,03 0,12±0,02
		z=0,07^ = 0,93	z=2,42; p=0,016
Ig G, г/л	11,3±0,6	12,4±0,3 12,5±0,8	21,6±1,1 8,4±0,2
		z=1,21; p=0,23	z=2,35; p=0,018
Ig A, г/л	1,9±0,07	2.3±0.04 2,32±0,05	2,1±0,04 0,9±0,03
		z=0,13; p=0,896	z=2,5; p=0,013
Ig M, г/л	1,2±0,03	0,9±0,03 0,89±0,02	1,1±0,03 0,7±0,02
		z=0,46; p=0,67	z=3,56; p=0,0037
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	60,2±2,7	41,7±2,56 41,9±3,12	69,9±4,3 46,4±2,7
		z=0,09^=0,93	z=2,4; p=0,017

Примечание: (I) - основная группа (n=10) (II)- группа сравнения (n=12)

Исходный уровень абсолютного количества Т-супрессоров в I и II группах был ниже нормы в 1,44 и 1,4 раза соответственно и практически не различался между группами (z=0,14; p=0,89). К 14-м суткам у больных I группы увеличение числа Т-супрессоров было незначительным и составило «12,2%», во II группе рост составил «+24,5%», что косвенно может свидетельствовать об обширности поражения и прогрессировании деструкции при гнойно-септических осложнений.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета установил снижение исходного уровня абсолютного числа В-лимфоцитов (М-RC) в I и II группах в 1,36 раза при отсутствии достоверных различий между ними (z=0,07; p=0,93). К 14-м суткам лечения в I группе отмечено нарастание уровня абсолютного содержания В- лимфоцитов (М-RC) на 30,9%, в то время как во II группе зафиксирован рост этого показателя только на 8,3%, обусловленного, как недостаточной дифференцировкой, активацией антиген

презентирующих клеток, так и угнетением антитело образующей функции иммунной системы у пациентов с панкреатом.

Исходный уровень содержания IgG у пациентов I и II группы несколько превышал норму - на 8,9% и 9,6%, не имея достоверных различий между собой (z=1,21; p=0,23). К 14-м суткам лечения содержание уровня IgG увеличилось у пациентов I группы в 1,7 раза (p<0,05); во II группе произошло уменьшение содержания данного показателя в 1,49 раза, или в 1,35 раза по отношению к норме.

Различие по содержанию уровня IgG составило в сравнительных группах более чем 2,4 раза (z=2,35; p=0,0018). Исходное содержание уровней IgA и IgM в сравниваемых группах достоверно не различались между собой (p=0,896; p=0,64) соответственно. Вместе с тем, исходный уровень IgA превышал норму в сравниваемых группах в 1,21 и 1,22 раза соответственно, что, по-видимому, было связано с активацией зон антиген презентирующих В-лимфоцитов слизистых ЖКТ.

К 14-м суткам лечения содержание уровня IgA у пациентов I группы практически нормализовалось, в то время как во II группе оно оставалось ниже нормы в 2,1 раза (z=2,5; p=0,013). Исходное содержание уровня IgM было ниже у пациентов в сравниваемых группах в 1,33 и 1,34 раза (p=0,64). В результате проведенного лечения у пациентов I группы к 14-м суткам содержание IgM повысилось в 1,55 раза и несколько превысило его нормальные значения.

У пациентов II группы содержание IgM продолжало оставаться сниженным к исходному уровню в 1,27 раза, оставаясь ниже нормы на 41,7%. При анализе результатов лечения к 14-м суткам уровень IgM отличался в сравниваемых группах в 2 раза (z=3,56; p=0,0037).

Со стороны фагоцитарного звена иммунитета, основной составляющей которого является уровень фагоцитарной активности нейтрофилов, установлено, что исходная активность иммуноцитов у пациентов обеих групп была сопоставимой (z=0,09; p=0,93) и составляла «-30,4%» и «-30,4%» от нормы. К 14-м суткам лечения в I группе установлен рост фагоцитарной активности нейтрофилов в 1,68 раза, в то время как у пациентов II группы наблюдалось увеличение данного показателя только на 9,7%, что составило «-22,9%» от его нормальных значений.

ВЫВОДЫ:

1. ПУЭТ при панкреатитах направлены на достижении гипокоагуляционного, антибактериального, дезинтоксикационного и иммуностимулирующего эффектов. Противопоказания к эндолимфатической медикаментозной терапии практически не отмечено.

2. Повысить содержания абсолютного числа общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов; добиться роста содержания иммуноглобулинов G, M и активации фагоцитарного звена иммуноцитов

3. Эндолимфатические инфузии растворов ускоряют транспорт лимфы по лимфатической системе и ее поступление в кровь, что приводить к нормализации системы микроциркуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kinmonth J. Limphangiography in man: method of lymphatic vessels at operation // Clin. Sci. 1952. Vol. 11. P.13−20.
2. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. Gut 2005;54: P.426-36.
3. Zawieja D.C. Lymphatic biology and the microcirculation: past, present and /D.C. Zawieja// Microcirculation.2021, Vol. 12. №1. P.141-150.
4. Зубарев П.Н., Синенченко Г.И., Курыгин А.А. Эндолимфатическая лимфотропная лекарственная терапия в абдоминальной хирургии // С.-Пб., -«Фолиант», 2005 г., - 212 с.
5. Малек П. Вопросы патоморфологии лимфатической системы. Прага: Гос. изд-во мед. лит., 1962. 174 с.
6. Юсупов Н.А., Паршин Д.С., Беребицкий С.С.Эндолимфатическая антибиотикотерапия хирургических заболеваний // Астрахань. 2015. С. 2251.
7. Ярема И.В., Мержвинский И.А., Шишло В.К., и др. Методика лекарственного насыщения лимфатической системы // Хирургия, 2019, № 1. С.14-16.

УДК: 616.72-002.772-615.252.453-571.0

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРЕДНИЗОЛОНУ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУЗ

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. *Ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларнинг периферик қонидаги иммунологик ўзгаришларни преднизолонга нисбатан сезувчанлик даражасига қараб ўрганиш бўлди.*

Материаллар ва усуллар. *РА билан оғриган 200 нафар беморлар текширилди. Барча беморларнинг периферик қонида иммунологик текширувлар, шу жумладан, лимфоцитлар, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD25+, CD95+, CD45RA+ ни аниқлаш ўтказилди. Лимфоцитлар субпопуляциялари моноклонал антитаналар билан аниқлаш усули ёрдамида амалга оширилди. А, М ва G иммуноглобулинларининг миқдори ИФА усули ёрдамида аниқланди. Преднизолонга сезувчанликни аниқлаш лимфоцитларнинг преднизолонга сезувчанлигига нисбатан асосланган, глюкокортикоидларга сезувчанликни аниқлашнинг оригинал патентланган усули ёрдамида амалга оширилди. Сезувчанлик натижаси жуда паст сезувчанлик, паст сезувчанлик, сезувчанлик, юқори сезувчанлик ва жуда юқори сезувчанликлар билан баҳоланади.*

Натижалар ва хулосалар. *1. РА билан оғриган беморларда лейкоцитлар сони, CD3+нинг нисбий ва мутлақ, лимфоцитларнинг мутлақ кўрсаткичлари, CD4+нинг нисбий, CD8+, CD16+ ва CD20+ мутлақ кўрсаткичлари бўйича беморлар ўртасида, преднизолонга нисбатан юқори сезувчанлик ва жуда паст сезувчанликлар орасидаишончли фарқлари аниқланди.*

2. Беморлар ўртасидаги CD4+ нинг мутлақ кўрсаткичлари орасида преднизолонга нисбатан юқори сезувчанлик ва паст сезувчанликлар аниқланган беморлар ўртасида ишончли, CD16+ ҳужайраларининг мутлақ кўрсаткичларининг сезувчанлик ва паст сезувчанликлар орасида ишончли ўзгаришлар, CD20+ ҳужайраларининг мутлақ кўрсаткичларинингўта юқори ва юқори сезувчанлик аниқланган ва CD23+ ҳужайраларининг юқори ва сезувчанликлар орасида преднизолонга нисбатан ишончли ўзгаришлар кузатилди.

3. РА билан оғриган беморларда преднизолон нисбатан CD45RA+ кўрсаткичларининг ўта юқори сезувчанлик ва паст сезувчанлик ҳамда паст сезувчанлик ва жуда паст сезувчанликлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланди.

4. РА билан оғриган беморлар преднизолонга нисбатан IgMнинг сезувчан ва жуда паст сезувчан-

SUMMARY

The aim of the study *was to study immunological changes in peripheral blood in RA patients depending on the degree of sensitivity to prednisone.*

Materials and methods. *200 patients with RA were examined. All patients underwent immunological examination of peripheral blood, including the determination of lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD25+, CD95+, CD45RA+. Determination of lymphocyte subpopulations was carried out by the method of monoclonal antibodies. Determination of the level of immunoglobulins A, M and G was carried out by the ELISA method. Prednisone sensitivity was determined using an original proprietary technique for determining sensitivity to glucocorticoids based on the sensitivity of lymphocytes to prednisone. The sensitivity result is evaluated as very low sensitive, low sensitive, sensitive, highly sensitive, very high sensitive.*

Results and conclusions.*1. In RA patients, there are significant differences between highly sensitive and very low prednisone-sensitive patients in terms of the number of leukocytes, relative and absolute CD3+, absolute lymphocyte count, relative CD4+, absolute CD8+, CD16+ and CD20+.*

2. There are significant differences in the absolute index of CD4+ between highly sensitive and low sensitive, significant differences in the absolute index of CD16+ between sensitive and low sensitive patients, very high and highly sensitive patients in the absolute index of CD20+ and differences in the relative index of CD23+ between highly and sensitive patients to prednisone.

3. There are significant differences between very highly sensitive and low sensitive, and low sensitive and very low sensitive patients to prednisone CD45RA+ index in RA patients.

4. There are significant differences in the level of IgM between sensitive and very low prednisone-sensitive RA patients.

Keywords: *rheumatoid arthritis, prednisone, immunological parameters, sensitivity.*

ликлар орасида ишончли ўзгаришлар кузатилди.

Калит сўзлар: *ревматоидли артрит, преднизолон, иммунологик кўрсаткичлар, сезувчанлик.*

Глюкокортикоиды (ГК), и в частности преднизолон, широко применяются в терапии аутоиммунных ревматических заболеваний, включая ревматоидный артрит (РА) с 50-х годов прошлого века. За годы его применения накоплено много фактов, свидетельствующих о развитии глюкокортикоидорезистентности к преднизолону. До появления методик определения чувствительности этот процесс оценивался эмпирически.

Эндогенные глюкокортикоиды имеют решающее значение для различных физиологических процессов, включая метаболизм, развитие и воспаление. С 1948 года синтетические глюкокортикоиды используются для лечения различных нарушений иммунной системы. Механизмы, лежащие в основе иммуносупрессивных свойств этих гормонов, продолжают изучаться, и в настоящее время широко признано, что глюкокортикоиды оказывают плейотропное действие на иммунную систему. Однако полная картина клеточной и молекулярной основы действия глюкокортикоидов остается неясной [7,9].

Вот почему важное значение играют иммунологические изменения, возникающие у пациентов в зависимости от характера чувствительности к преднизолону и этот вопрос, остается в настоящее время открытым, т.к. взаимоотношения между степенью чувствительности и степенью иммунологических изменений у пациентов с РА остаются изученными недостаточно в связи с чем это представляет существенный интерес для иммунофармакологии и иммунологии.

Целью исследования явилось изучение иммунологических изменений в периферической крови у больных РА в зависимости от степени чувствительности к преднизолону.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 200 больных с РА. Диагноз РА устанавливали на основании данных анамнеза, физикального и клинико-лабораторного исследования согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г и рабочей классификации, предложенной ассоциацией ревматологов России (2003). Женщин было - 188, мужчин -19. Возраст больных составил от 25 до 78 лет (средний возраст 57,55±0,87 лет), с продолжительностью заболевания от 2 мес. до 35 лет (средняя продолжительность 8,66± 0,54 года). Ревматоидный фактор (РФ) выявлен у 147 больных, а остальные 53 больных были серонегативными.

Всем больным проводилось иммунологическое исследование периферической крови, включающее определение лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95, CD45RA. Определение субпопуляций лимфоцитов осуществлялось методом моноклональных антител. Определение уровня иммуноглобулинов А, М и G осуществлялось ИФА-методом. Контрольная группа составила 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Определение чувствительности к глюкокортикоидам осуществлялось с помощью оригинальной запатетованой методики определения чувствительности к глюкокортикоидам (гидрокортизону, преднизолону, метилпреднизолону, дексаметазону, триамцинолону, бетаметазону). У пациента забирают 1 мл венозной крови независимо от приема пищи в стерильную гепаринизированную центрифужную пробирку. После центрифугования в течение 10 мин при 1500 об/мин выделяют лимфоциты по методу Boum на 76% фиколле и подсчитывают количество лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом при увеличении 250 (ок.5, об.50). Затем в пробирку добавляют при помощи мерной пипетки 500 мкл взвеси лимфоцитов и добавляют, с использованием отдельной мерной пипетки, по 100 мкл раствора глюкокортикоидов. С учетом биоэквивалентности глюкокортикоидов, стандартные ампулированые растворы глюкокортикоидов разводят: дексаметазон (1мл) разводят физиологическим раствором в количестве 26,6 мл стерильного физиологического раствора (0,9% раствор хлорида натрия), триамцинолон (кеналог), урбазон (солю-медрол, метилпреднизолон) в 4 мл стерильного физиологического раствора, преднизолон в 5 мл, а бетаметазон в 22 мл раствора соответственно. Эти растворы стабильны в течении месяца при хранении в стерильных условиях в темноте в холодильнике при температуре 8с Полученную смесь инкубируют в термостате при температуре 37 С в течении 1 часа, затем окрашивают трипановым синим и фиксируют глутаральдегидом, после чего проводят подсчет оставшихся лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом. Если количество лимфоцитов уменьшалось на 1-20% - то результат чувствительности оценивают, как очень низко чувствительный, 21-40% низко чувствительный, 41-60% - чувствительный, 61-80% высокочувствительный, свыше 80% очень высоко чувствительный.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Exel. Достоверность полученных величин определялась при помощи t критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, применяемого для расчета в малых группах. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице.

Зависимость иммунологических показателей периферической крови в зависимости от характера чувствительности к преднизолону у больных РА.

№	показатель	очень высоко чувствительные (n=91)	высоко чувствительные (n=29)	средне чувствительные (n=9)	низко чувствительные (n=39)	очень низко чувствительные (n=31)	контроль (n=20)
1.	лейкоцит, абс	5190,91±234,02	6136±603,57*	5787,5±463,46	5015,55±451,0	4775±388,24*	6787,37±133,64
2.	лимфоцит, %	39,19±0,72	42,56±1,39	43,87±2,65	39,66±1,30	40,64±1,53	30,1±1,1
3.	лимфоцит, абс	2097,36±123,76	2676,28±297,22*	2551,12±254,81	2034,14±188,08	1966,21±196,44*	2043±147
4.	CD3+,%	45,5±1,13	54±2,40*	51±3,36	47,11±1,91	44,46±1,70*	57,5±1,6
5.	CD3+, абс	984,19±68,69	1510,48±217,14*	1325,5±176,63	973,39±102,33	918,03±127,20*	1189±89
6.	CD4+, %	23,46±0,66	26,4±1,32*	24,75±1,23	24,91±1,20	22,18±0,69*	36,2±1,03
7.	CD4+, абс	500,93±36,02	732,24±99,93*	631,87±77,87	498,75±46,80*	451,25±54,45	752±61
8.	CD8+,%	22,19±0,80	23,72±1,30	23,75±2,60	23,72±1,27	21,32±1,14	22,4±1,2
9.	CD8+, абс	488,5±37,54	660,08±93,18*	630,87±115,36	524,39±74,92	427,71±50,19*	475±42
10.	CD4/CD8	1,10±0,03	1,15±0,05	1,1±0,12	1,13±0,06	1,10±0,06	1,56±0,01
11.	CD16+, %	21,57±0,82	23,84±1,17	24,75±2,90*	22,75±1,24	19,78±1,09*	11,9±0,8
12.	CD16+, абс	478,91±38,65	669,84±101,35*	668,37±126,96	508,05±74,45	401,96±51,08*	286±27
13.	CD20+, %	23,85±0,68*	29,16±1,58*	27,5±2,14	25,86±1,17	23,14±1,21	22,3±0,6
14.	CD20+, абс	519,59±40,28	781,64±114,19*	711,75±94,02	539,39±57,96	476,93±68,21*	449±37
15.	CD23+,%	20,46±0,65	23±1,25*	17,87±2,41*	21,73±1,23	20,64±1,0	20,1±1,07
16.	CD25+, %	22,14±0,76*	21,16±0,93	20,37±1,78	20,54±1,10	20,29±0,98	20,1±0,7*
17.	CD45RA, %	20,79±0,99	22,28±0,93	23,28±2,36	24±1,11*	18,95±1,35*	16,31±0,97
18.	CD95+, %	21,23±0,70	21,84±0,99	21±1,44	20,57±1,23	20±0,79	28±1,1
19.	IgA, мг%	147,90±2,81	146,82±4,85	157,14±6,63	156,4±3,99	154,95±4,70	142±8,7
20.	IgM, мг%	129,27±2,29	122,82±4,61	112,43±8,15*	124±4,00	131,37±5,16*	125±11
21.	IgG, мг%	1169,47±21,70	1158±36,15	1193±51,68	1131,12±32,59	1127,37±37,47	1173±54

Примечание: *-достоверность показателей между собой

Известно, что все ГК, включая и преднизолон являются стимуляторами лейкопоэза и, естественно, следует ожидать различия в уровне лейкоцитов в зависимости от степени чувствительности к преднизолону, что и наблюдается в нашем исследовании [1,3].

Из данных таблицы видно, что имеются достоверные отличия числа лейкоцитов, абсолютного числа лимфоцитов, а также относительного и абсолютного показателя и относительного показателя CD3+ между высокочувствительными и очень низко чувствительными пациентами. Т-клетки – основной участник всех клеточных взаимодействий во всех иммунных реакциях при РА [2,4,9]. Поэтому блокада ГК-рецепторов на поверхности Т-клеток приводит к изменению их численности, что и произошло в нашем исследовании. Это соответственно 6136±603,57 и 4775±388,24, ($p<0,05$); 2676,28 ±297,22 и 1966,21±196,44 ($p<0,05$); 54±2,40% и 44,46±1,70% ($p<0,01$); 1510,48±217,14 и 918,03±127,20($p<0,01$); 26,4±1,32% и 22,18±0,69% ($p<0,05$).

Выявляются достоверные различия абсолютного показателя CD4+ между высокочувствительными и низкочувствительными 732,24±99,93 и 498,75 ±46,80 ($p<0,05$), и высокочувствительными и очень низкочувствительными 732,24±99,93 и 427,71±50,19 ($p<0,05$). Участие CD4+ как АПК в иммунном ответе при РА является общеизвестным, но вместе с тем, учитывая участие преднизолона в клеточной регуляции как в физиологических условиях, так и при патологии, тем более у гормонозависимых больных, объясняет наличие в различиях числа CD4+ между высокочувствительными и низкочувствительными к преднизолону пациентами ввиду блокады ГК-рецепторов на поверхности лимфоцитов [1,2,5].

CD25+явдяются субтипом CD4+ лимфоцитов и участвуют в различных иммунных реакциях. В нашем исследовании достоверных различий уровня CD25+в зависимости от характера чувствительности к преднизолону, но обнаруживается достоверное повышение пациентов с очень высокой чувствительностью к преднизолону по сравнению с показателями здоровых лиц. И имеется тенденция к достоверному повышению между очень высокочувствительными и очень низкочувствительными к преднизолону [3,4].

Супрессоры принимают важное участие в кооперации иммунного ответа при РА. Блокада рецепторов на поверхности CD8+ клеток обуславливает различия в уровнях этого показателя [6,8]. Это и приводит к выявлению достоверных различий абсолютного показателя CD8+ между высокочувствительными и очень низкочувствительными 660,08±93,18 и 427,71±50,19 ($p<0,05$).

Несмотря на то, что достоверных различий иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 в зависимости от степени чувствительности не выявлено, отмечается достоверное снижение по сравнению со значениями здоровых лиц ($p<0,001$), что обусловлено наличием выраженного иммунного дисбаланса при РА.

Естественные киллеры (CD16+) являются одной из важнейших составляющих иммунного ответа в патогенезе РА, обуславливая прямое повреждающее действие на клетки хряща в пораженных суставах [4,8,9]. Естественно, что блокада ГК-рецепторов на поверхности этой категории лимфоцитов будет приводить к снижению их уровня, что и наблюдается в нашем исследовании. Обнаружено достоверное различие абсолютного показателя между высоко чувствительными и очень низкочувствительными 669,84±101,35 и 401,96±51,08 ($p<0,05$) соответственно. Несколько иная картина наблюдается по относительному показателю CD16+: обнаружены достоверные различия между средне чувствительными и очень низкочувствительными пациентами 24,75±2,90% и 19,78±1,09% ($p<0,05$).

Фундаментальная роль В-клеток в патогенезе РА не подлежит сомнению [1,2,3]. Блокирование ГК-рецепторов на поверхности В-клеток ожидаемо приводят к снижению их уровня, что и произошло в нашем исследовании между высокочувствительными и очень низкочувствительными пациентами к преднизолону 29,16±1,58 и 23,14±1,21% ($p<0,01$). Изучение относительного показателя CD20+ показало, что обнаруживаются достоверные различия между очень высокочувствительными и высокочувствительными 23,85±0,68 и 29,16±1,58 % ($p<0,01$), что не совсем понятно и объясняется, вероятно, дозозависимым эффектом преднизолона. Аналогичные изменения выявляются при изучении абсолютного показателя CD20+: выявлены достоверные различия между высокочувствительными и очень низкочувствительными пациентами 781,64±114,19 и 476,93±68,21 ($p<0,01$).

Иммунологические и аллергические реакции регулируются различными цитокинами, которые регулируются Th2 лимфоцитами, к которым относят CD 23+ [2,8]. Следует ожидать различия уровня данного показателя ввиду блокады ГК-рецепторов на их поверхности, тем более, что все ГК угнетают процессы аллергии. Сравнение по показателю CD 23+ выявило достоверные различия между высокочувствительными и чувствительными пациентами 23±1,25% и 17,87±2,41% ($p<0,01$).

Иная картина наблюдается по показателю CD45RA+: выявлены достоверные различия между низкочувствительными и очень низкочувствительными пациентами 24±1,11% и 18,95±1,35% ($p<0,01$). Известно, что ГК, в том числе и преднизолон участвуют в регуляции клеточного метаболизма, дифференцировки и апоптоза клеток, и т.к. CD45RA+ являются участниками передачи от генотипа к иммунологической передачи иммунного ответа, то вполне естественно возникают различия в характере иммунного ответа между пациентами низкочувствительными и очень низкочувствительными к преднизолону. Остается пока неясным, почему не обнаруживаются

другие отличия по данному показателю, т.к. логично было бы наличие отличий между очень высоко и очень низкочувствительными пациентами [2,8,9].

Апоптоз является важнейшим элементом иммунопатогенеза РА. Несмотря на то, что уровень CD 95, % не показал достоверных различий в зависимости от характера чувствительности к преднизолону, и обнаруживается лишь достоверное снижение по сравнению со значениями здоровых лиц. Вероятно, это обусловлено тем фактом, что все ГК влияют на апоптоз клеток без существенных различий в зависимости от характера чувствительности [3,9].

Известно, что IgM является белком острой фазы воспаления. Несмотря на то, что ГК не могут влиять напрямую на уровень данной группы белков, происходит опосредованное участие ГК, в том числе и преднизолона в их уровне в периферической крови. Данный иммуноглобулин синтезируется различными клетками, причем их доля в участии его биосинтеза неодинакова [3, 4]. В нашем исследовании выявляются достоверные уровня IgM между среднечувствительными и очень низкочувствительными пациентами 112,43 ± 8,15 мг% и 131,37±5,16 мг% ($p<0,05$) соответственно.

Необходимо отметить, что достоверных изменений иммуноглобулинов A и G выявлено не было как между группами в зависимости от степени чувствительности, так и в сравнении со здоровыми лицами.

Таким образом, происходят достоверные различия иммунологических показателей в зависимости от характера чувствительности к преднизолону.

ВЫВОДЫ:

1. У больных РА выявляются достоверные различия между высокочувствительными и очень низкочувствительными к преднизолону пациентами по числу лейкоцитов, относительному и абсолютному показателю CD3+, абсолютному содержанию лимфоцитов, относительному показателю CD4+, абсолютным показателям CD8+, CD16+ и CD20+.

2. Выявляются достоверные различия абсолютного показателя CD4+ между высокочувствительными и низкочувствительными к преднизолону пациентами РА, достоверные различия абсолютного показателя CD16+ между средне и низкочувствительными пациентами, очень высоко и высокочувствительными пациентами по абсолютному показателю CD20+ и различия относительного показателя CD23+ между высоко и среднечувствительными пациентами к преднизолону.

3. Обнаруживаются достоверные различия между очень высокочувствительными и низкочувствительными, и низкочувствительными и очень низко чувствительными пациентами к преднизолону показателя CD45RA+у пациентов РА.

4. Выявляются достоверные различия уровня IgM между среднечувствительными и очень низко чувствительными к преднизолону больными РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полетаева А. В., Леванюк А. И., Сергеева Е. В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность. Обзор //Экология человека.– 2009.– №7.– С.42-45.
2. Сучков А.В., Бредихина Ю.А., Дуброва В.Е., Петренко Н.А., Кропотова М.Е., Тимкин П.Д. Влияние глюкокортикоидов на состав периферической крови крыс линии Wistar //Амурский медицинский журнал.– 2019.– №4 (28).– С. 53-57.
3. Цой Н.О., Цой О.Г. Глюкокортикои дные гормоны и иммунная система //Астана медициналық журналы. – 2021. – № 3 (109). – С.4-13.
4. Cain D. W. Cidlowski . J. A. Immune regulation by glucocorticoids//Nat. Rev. Immunol. – 2017 Apr.– 17(4).– P. 233–247.
5. Davis T. E., Kis-Toth K., Szanto A., G. Tsokos C., Glucocorticoids suppress T cell function by upregulating microRNA 98 //Arthritis Rheum. – 2013 July.– 65(7).– P. 1882-1890.
6. Guy M. L. Meno-Tetang, Jogarao V. S. Gobburu, William J. Jusko Influence of gender on prednisolone effects on whole blood t-cell deactivation and trafficking in rats// J. Pharm Sci. 1999 January; 88(1): 46–51
7. Hardy R. S., Raza K., Cooper M. S. Endogenous glucocorticoids in inflammation: contributions of systemic and local responses //Swiss Med Wkly. 2012;142:w13650
8. Soto J.A., Melo-González F., Riedel C.A., Bueno S.M., Kalergis A.M. Modulation of immune cells as a therapy for cutaneous lupus erythematosus. // Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 10706. https://doi.org/10.3390/ijms231810706
9. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgereit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. //Front. Immunol. – 2019.–10:1744.

УДК: 616.72-002.772:616-092

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Пардаев Б.Б., Зиядуллаев Ш.Х., Султонов И.И., Худойбердиев Ш.Ш., Ибрагимов.Х.И.
Самаркандский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Ишнинг мақсади. *Ревматоид артритнинг иммунопатогенезидаги биологик маркерларнинг роли тўғрисидаги сўнгги маълумотларнинг шарҳини яратиш.*

Материаллар ва усуллар. *PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct маълумотлар базаларида тизимли қидирув натижасида нашр этилган ишлар тўплами ушбу шарҳга киритиш учун тизимли равишда таҳлил қилинди.*

Натижалар. *Биологик маркерлар ревматоид артрит (РА) диагностикаси ва даволашда инқилобий янгилик сифатида дунега кенг тарқалди. Ушбу маркерлар РА билан оғриган беморларда суяк, мушак ва синовиал тўқималарга зарар етказиш даражаси ҳақида бебаҳо маълумот беришга қодир. Ревматоид артритда (РА) биомаркер тадқиқотлари соҳаси ушбу мураккаб аутоиммун касалликнинг ташҳиси, прогнози ва даволашида инқилоб қилиш учун улкан салоҳиятга эга.*

Хулоса. *Синовиал зарарни баҳолашда биомаркерларнинг клиник фойдасини тўлиқ амалга ошириш учун муаммоларни ҳал қилиш керак.*

Калит сўзлар: *ревматоид артрит, маркерлар, патогенез.*

SUMMARY

Objective. *To carry out a literature review of the latest data on the role of biological markers in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis.*

Materials and methods. *By systematic search on PubMed, EBSCO, Web of Science, Science Direct databases collection of published papers systematically analysed for inclusion in this review.*

Results. *Biological markers have revolutionised the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA). These markers provide invaluable information on the extent of bone, cartilage and synovial tissue damage in patients with RA. The field of biomarker research in rheumatoid arthritis (RA) has great potential to revolutionise the diagnosis, prognosis and treatment of this complex autoimmune disease.*

Conclusion. *Challenges need to be addressed to fully realise the clinical utility of biomarkers in the assessment of synovial damage.*

Keywords: *rheumatoid arthritis, markers, pathogenesis.*

Биологические маркеры произвели революцию в области диагностики и лечения ревматоидного артрита (РА). Эти маркеры дают бесценную информацию о степени повреждения костей, хрящей и синовиальных тканей у пациентов с РА. Выявив конкретные биологические маркеры, медицинские работники могут лучше понять прогрессирование заболевания и соответствующим образом адаптировать стратегию лечения.

РА - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синовиальной оболочки. Со временем это воспаление может привести к необратимому повреждению костей, хрящей и синовиальных тканей. Поэтому крайне важно выявить ранние маркеры ущерба, чтобы обеспечить оперативное вмешательство и предотвратить дальнейшее ухудшение ситуации. Чем раньше диагностирован РА, тем выше шансы предотвратить или минимизировать повреждение суставов [10]. Во-вторых выявив специфические биологические маркеры, связанные с эрозией кости, деградацией хряща и синовиальным воспалением, врачи могут адаптировать методы лечения и вмешательства для воздействия на основные процессы, способствующие повреждению суставов минуя побочные эффекты [19]. В-третьих, идентификация этих биологических маркеров открывает возможности для разработки подходов таргетного лечения. Благодаря лучшему пониманию молекулярных механизмов и процессов, связанных с повреждением костей, хрящей и синовиальной оболочки, исследователи могут исследовать и разрабатывать новые методы лечения, которые конкретно воздействуют на эти факторы, улучшая результаты и потенциально останавливая или обращая вспять ухудшение состояния суставов [3]. Наконец, выявление биологических маркеров повреждения костей, хрящей и синовиальной оболочки при РА может помочь в прогнозировании прогноза заболевания и исходов заболевания. Оценивая тяжесть повреждения суставов, врачи могут предвидеть течение заболевания и соответствующим образом скорректировать план лечения [18]. Таким образом можно предположить что идентификация биологических маркеров, связанных с повреждением костей, хрящей и синовиальной

оболочки при РА, имеет огромное значение с точки зрения ранней диагностики, индивидуальной стратегии лечения и улучшения прогностической оценки. Поскольку исследования и технологии продолжают развиваться, эти маркеры могут проложить путь к более точным, персонализированным методам лечения, которые смогут эффективно лечить РА и улучшать качество жизни.

Биологические маркеры для оценки повреждения костей при ревматоидном артрите.

Ремоделирование кости - это динамический процесс, включающий непрерывное разрушение и образование костной ткани. При РА хроническое воспаление приводит к активации остеокластов (клеток, ответственных за резорбцию кости) и высвобождению воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Эти цитокины стимулируют дифференцировку и активность остеокластов, что приводит к усилению резорбции кости. Остеокласты разрушают костный матрикс и высвобождают кальций в кровоток, что приводит к эрозии кости и разрушению суставов, часто наблюдаемых при РА [24]. Более того, пораженная синовиальная ткань при РА вырабатывает определенные факторы, такие как рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL), который представляет собой белок, участвующий в дифференцировке и активации остеокластов. RANKL индуцирует образование остеокластов и способствует резорбции кости, что еще больше способствует разрушению кости [11].

Одним из важных маркеров по разрушению костей является коллаген. Коллаген - это волокнистый белок, который обеспечивает структурную поддержку различных тканей организма, включая кости, сухожилия, связки и хрящи. В суставном хряще преобладающей формой является коллаген типа II, тогда как коллаген типа I обнаруживается в других соединительных тканях, окружающих суставы. Деградация коллагена происходит посредством ферментативных процессов, опосредованных матриксными металлопротеиназами (ММП), высвобождаемыми во время воспаления при РА. С-концевой телопептид коллагена I типа (CTX) является биомаркером резорбции кости и деградации коллагена I типа, который в основном содержится во внеклеточном матриксе костей. Уровни CTX можно измерять различными методами, включая иммуноферментные анализы и биосенсоры [2]. Исследования показали, что у пациентов с РА часто наблюдается повышенный уровень CTX, что указывает на усиление резорбции кости вследствие воспалительных процессов и последующего разрушения суставов. Измеряя уровни CTX, медицинские работники могут отслеживать скорость резорбции кости и оценивать тяжесть эрозии кости у пациентов с РА. Эта информация помогает выявить людей с более высоким риском повреждения костей и позволяет своевременно принять меры для предотвращения дальнейших эрозий и связанных с ними осложнений. Другой вид коллагена является N-концевой телопептид коллагена I типа (NTX) который отражает деградацию коллагена I типа. Его можно измерить с помощью образцов мочи или сыворотки. Повышенные уровни NTX наблюдались у пациентов с РА, что указывает на повышенную остеокластическую активность и обмен костной ткани, связанные с прогрессированием заболевания [9].. И CTX, и NTX являются ценными биомаркерами для оценки резорбции кости у пациентов с РА. Однако между этими маркерами имеются некоторые различия. CTX конкретно отражает деградацию коллагена I типа, которого больше всего в соединительных тканях, окружающих суставы [22]. С другой стороны, NTX отражает общую деградацию коллагена, но не различает разные типы коллагена [5].

Другим маркером РА является Тартрат-резистентная кислая фосфатаза 5b (TRACP-5b). TRACP-5b играет ключевую роль в регуляции ремоделирования кости и может служить важным диагностическим, прогностическим и мониторинговым инструментом при РА. TRACP-5b представляет собой фермент, секретируемый преимущественно остеокластами, клетками, ответственными за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов является отличительной чертой РА, способствуя разрушению суставов и системной потере костной массы у больных. TRACP-5b высвобождается в кровоток во время активной резорбции кости и может быть определен количественно с помощью иммуноанализа [4] Многочисленные исследования сообщили о повышенных уровнях TRACP-5b у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми. Было обнаружено, что эти повышенные уровни коррелируют с активностью заболевания, рентгенологическим повреждением суставов и функциональными нарушениями. Тяжесть РА часто связана с более высокими уровнями TRACP-5b, что указывает на усиление резорбции кости и последующее разрушение суставов. Кроме того, было обнаружено, с уровни TRACP-5b предсказывают прогрессирование заболевания, причем более высокие исходные уровни связаны с развитием эрозий суставов и долгосрочной инвалидностью [26]. Несмотря на его многообещающий потенциал, существуют некоторые ограничения, которые следует учитывать при интерпретации уровней TRACP-5b при РА. TRACP-5b, как маркер резорбции кости, не специфичен для РА и может повышаться при других состояниях, связанных с повышенным обменом костной ткани, таких как остеопороз. Кроме того, на уровни TRACP-5b могут влиять различные факторы, включая возраст, пол, функцию почек и сопутствующий прием лекарств, что требует осторожной интерпретации [1]. Таким образом, ремоделирование кости при РА характеризуется чрезмерной резорбцией кости, опосредованной активированными остеокластами, и нарушением костеобразования из-за

дисбаланса маркеров. Эти процессы способствуют повреждению суставов и характерным деформациям костей, наблюдаемым у пациентов с ревматоидным артритом.

Биологические маркеры повреждения хряща при РА.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся преимущественно синовиальным воспалением и разрушением подлежащих структур суставов. Хотя основное внимание исследований часто уделялось воспалительным процессам, поражающим синовиальную оболочку, деградация хряща играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании РА. Разрушение хряща при РА опосредовано сочетанием ферментативной деградации и цитокин-индуцированного воспаления, что приводит к высвобождению специфичных для хряща фрагментов в синовиальную жидкость и кровоток [6]. Использование биомаркеров для оценки повреждения хряща при РА привлекает все большее внимание. Эти биомаркеры отражают распад компонентов хрящевого матрикса и могут быть измерены в различных биологических образцах, включая сыворотку, мочу и синовиальную жидкость. Было идентифицировано несколько биомаркеров хряща, таких как продукты расщепления коллагена типа II (C2C, CPII), хрящевой олигомерный матриксный белок (COMP), матриксные металлопротеиназы (MMP) и неоэпитопы аггрекана [25].

Биомаркеры сыворотки и мочи обеспечивают неинвазивный подход к оценке повреждения хряща при РА. Биомаркеры на основе крови, такие как C2C, COMP и MMP, обладают преимуществом простоты сбора образцов и доступности. Биомаркеры мочи, такие как CPII и неоэпитопы аггрекана, могут отражать общую метаболическую активность в суставном хряще. Эти биомаркеры могут помочь в диагностике и мониторинге РА, прогнозировании прогрессирования заболевания и оценке ответа на лечение [16]. Помимо биомаркеров, методы визуализации играют решающую роль в оценке повреждения хряща при РА. Обычная рентгенография дает ограниченную информацию о целостности хряща из-за невозможности непосредственно визуализировать хрящ. Однако современные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвук, позволяют более детально оценить морфологию, состав и повреждение хряща. МРТ обеспечивает визуализацию хряща с высоким разрешением и может обнаружить ранние поражения и эрозии хряща, что делает его ценным инструментом для оценки активности и прогрессирования заболевания. Он предоставляет количественные показатели, такие как объем, толщина и время релаксации T2 хряща, которые могут указывать на раннюю дегенерацию хряща. Ультразвук, с другой стороны, позволяет в режиме реального времени оценить синовит и повреждение хряща, включая суставной выпот, гипертрофию синовиальной оболочки и эрозии хряща. Это экономически эффективный и легко доступный метод визуализации, который можно использовать для регулярного мониторинга активности заболевания [17]. Кроме того, методы молекулярной визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), могут предоставить ценную информацию о метаболической активности хряща и воспалении в суставах. Используя специфические радиоактивные индикаторы, воздействующие на метаболические процессы или маркеры воспаления, ПЭТ-визуализация может дать представление об активности заболевания и терапевтическом ответе на молекулярном уровне [12].

В заключение можно сказать, что биологические маркеры и методы визуализации стали важными инструментами для оценки повреждения хряща при РА. Биомаркеры отражают распад компонентов хрящевого матрикса и могут помочь в диагностике, мониторинге активности заболевания, прогнозировании прогрессирования и оценке реакции на лечение. Методы визуализации, такие как МРТ, ультразвук и молекулярная визуализация, обеспечивают визуальную и количественную оценку целостности, морфологии и воспаления хряща. Интеграция этих подходов в рутинную клиническую практику может улучшить наше понимание повреждения хряща при РА и разработать персонализированные стратегии лечения для достижения оптимальных результатов у пациентов.

Биологические маркеры синовиального повреждения при ревматоидном артрите (РА) играют решающую роль в понимании прогрессирования и тяжести заболевания. Синовиальная ткань, выстилающая суставы, при РА значительно поражается, что приводит к воспалению суставов и последующему повреждению. Выявление надежных биомаркеров синовиального повреждения имеет важное значение для ранней диагностики, мониторинга активности заболевания, прогнозирования ответа на лечение и определения терапевтических вмешательств. Синовит, характеризующийся воспалением синовиальной оболочки суставов, тесно связан с повреждением суставов при РА. Постоянное наличие синовита способствует прогрессированию заболевания, способствуя разрушению хряща и эрозии кости [21]. Поэтому важно идентифицировать биологические маркеры, которые могут точно отражать степень синовиального повреждения. Анализ синовиальной жидкости дает ценную информацию о патологии суставов, поскольку он напрямую отражает локальные изменения, происходящие в суставной щели. Воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и интерлейкин-6 (IL-6), играют ключевую роль в патогенезе РА и были идентифицированы как потенциальные биомаркеры синовиального повреждения [13,14]. Повышенные уровни этих цитокинов наблюдаются у пациентов с активным заболеванием и коррелируют с тяже-

стью заболевания. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой ферменты, участвующие в процессах ремоделирования тканей, включая деградацию компонентов внеклеточного матрикса. ММП играют значительную роль в обеспечении разрушения хряща, их уровень повышен как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА. В частности, было показано, что MMP-1 и MMP-3 связаны с ультразвуковым повреждением суставов и активностью заболевания [15]. Маркеры деградации хряща, такие как белок хрящевого олигомерного матрикса (COMP) и С-концевые телопептидные фрагменты коллагена типа II (CTX-II), также продемонстрировали потенциальную полезность в качестве биомаркеров для оценки синовиального повреждения при РА. Эти маркеры отражают продолжающиеся процессы разрушения хряща, происходящие в пораженных суставах. В дополнение к вышеупомянутым биомаркерам, другие соответствующие молекулы, такие как цитокины (IL-17, IL-1β), факторы роста (фактор роста эндотелия сосудов) и молекулы адгезии (молекулы межклеточной адгезии-1), были изучены на предмет их связи с синовиальной тканью. повреждения в РА. Эти маркеры дают дополнительную информацию о патогенезе заболевания и могут служить потенциальными терапевтическими мишенями [12, 16, 18]. Методы визуализации играют решающую роль в оценке синовита и синовиального воспаления. Традиционная рентгенография остается наиболее часто используемым методом оценки поражения суставов при РА, хотя она имеет ограничения в выявлении ранних воспалительных изменений в синовиальной оболочке. Ключевые рентгенологические данные, связанные с активным синовитом, включают отек мягких тканей, остеопению, околосуставные эрозии и сужение суставной щели. Ультразвуковая визуализация стала ценным инструментом для визуализации и оценки синовиального воспаления благодаря ее более высокой чувствительности по сравнению с обычной рентгенографией. Ультразвук может обнаружить как активное воспаление, так и структурные повреждения суставов. Синовиальная гипертрофия, сигналы энергетической допплерографии, указывающие на повышенную васкуляризацию, теносиновит, внутрисуставной выпот и эрозии являются ультразвуковыми данными, указывающими на активное воспаление [8]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обеспечивает превосходную визуализацию мягких тканей и особенно полезна для оценки синовита у пациентов с РА. МРТ позволяет оценить как локальную степень синовиального воспаления, так и обнаружить ранний отек костного мозга, указывающий на субклинический артрит. Аномалии, наблюдаемые при МРТ, включают суставной выпот, утолщение синовиальной оболочки или образование паннуса, характер отека костного мозга, указывающий на активный артрит или эрозии. Компьютерная томография (КТ) реже используется для оценки синовита, но может предоставить дополнительную информацию о костных структурах, пораженных РА, таких как периартикулярная остеопения или эрозии. В заключение, идентификация надежных биологических маркеров синовиального повреждения имеет важное значение для лечения РА. Воспалительные цитокины, ММП и маркеры деградации хряща оказались многообещающими в качестве потенциальных биомаркеров для оценки синовиального повреждения при РА. Обычная рентгенография, ультразвуковое исследование, МРТ и КТ являются ценными инструментами для оценки воспаления синовиальной оболочки и выявления повреждения суставов [23]. Использование этих биомаркеров и методов визуализации может помочь в ранней диагностике, мониторинге активности заболевания, прогнозировании ответа на лечение и определении терапевтических вмешательств для пациентов с РА. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и оптимизации клинической полезности этих маркеров в повседневной практике.

Проблемы и будущие перспективы.

Хотя измерение биомаркеров синовиальной жидкости перспективно для оценки синовиального повреждения при ревматоидном артрите (РА), необходимо учитывать несколько ограничений. Одним из основных ограничений является отсутствие стандартизированных протоколов сбора, хранения и анализа проб. Вариативность этих процедур может привести к систематической ошибке и препятствовать воспроизводимости и сопоставимости результатов различных исследований и лабораторий. Кроме того, гетерогенность пациентов с РА, включая различия в продолжительности заболевания, схемах лечения и сопутствующих заболеваниях, может дополнительно способствовать вариабельности уровней биомаркеров. Поэтому следует приложить усилия для разработки стандартизированных протоколов и подтверждения клинической полезности этих биомаркеров в крупных, хорошо контролируемых исследованиях.

Чтобы преодолеть ограничения существующих биомаркеров, необходимо изучить и идентифицировать новые биомаркеры, которые могут дать дополнительную информацию о синовиальном повреждении при РА. Недавние достижения в области высокопроизводительных омических технологий, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, открывают возможности для открытия новых биомаркеров и лучшего понимания биологических процессов, лежащих в основе синовиального воспаления. Эти технологии могут обеспечить комплексную и объективную оценку молекулярных изменений, связанных с РА, что потенциально приведет к открытию новых биомаркеров, которые могут улучшить диагностику, прогноз и прогноз ответа на лечение [20]. Кроме того, интеграция нескольких типов биомаркеров, известная как подходы мультиомики, может повысить прогностическую силу и точность отдельных биомаркеров. Объединив данные с раз-

ных молекулярных уровней, таких как генетические, транскриптомные и протеомные данные, можно достичь более полной и персонализированной оценки синовиального повреждения. Однако реализация подходов мультиомики требует разработки сложных инструментов биоинформатики и аналитических методов для эффективной интеграции и интерпретации крупномасштабных данных омики [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить, что область исследований биомаркеров при ревматоидном артрите (РА) имеет огромный потенциал для революционного изменения диагностики, прогноза и лечения этого сложного аутоиммунного заболевания. Однако необходимо решить несколько ограничений и проблем, чтобы полностью осознать клиническую полезность биомаркеров при оценке синовиального повреждения.

Одним из основных препятствий является отсутствие стандартизированных протоколов сбора, хранения и анализа проб. Вариабельность на этих этапах может существенно повлиять на уровни биомаркеров и затруднить воспроизводимость и сопоставимость исследований. Чтобы преодолеть это ограничение, крайне важно разработать консенсусные руководящие принципы и стандартизированные протоколы, которые могут быть приняты повсеместно. Кроме того, необходимы строгие проверочные исследования на нескольких когортах, чтобы гарантировать надежность и точность выявленных биомаркеров.

Гетерогенность пациентов с РА представляет собой еще одну проблему в исследованиях биомаркеров. Течение заболевания, тяжесть и реакция на лечение могут сильно различаться у разных людей, что затрудняет выявление биомаркеров, которые эффективно отражают сложный патогенез и клинические проявления РА. Разработка надежных стратегий фенотипирования и включение различных групп пациентов в научные исследования могут помочь решить эту проблему. Стратификация когорт пациентов на основе характеристик заболевания, таких как статус аутоантител или рентгенографические признаки, может способствовать обнаружению более целевых биомаркеров, которые позволяют получить представление о конкретных подгруппах заболеваний.

Более того, включение передовых омических технологий, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, обещает выявить новые биомаркеры и раскрыть основные молекулярные механизмы, способствующие синовиальному повреждению при РА. Эти омические подходы позволяют одновременно исследовать множество молекул с высокой производительностью и обеспечивают всестороннее понимание сложных биологических процессов, участвующих в заболевании. Интеграция данных с нескольких платформ омики, а также клинических данных и данных визуализации может повысить прогностическую силу и точность биомаркеров, позволяя персонализировать оценку синовиального повреждения и разрабатывать индивидуальные стратегии лечения.

Однако интеграция биомаркеров из разных областей создает проблемы с точки зрения анализа, интерпретации и стандартизации данных. Передовые статистические методы, алгоритмы машинного обучения и подходы системной биологии должны быть разработаны и проверены, чтобы эффективно интегрировать разнообразные данные о биомаркерах и генерировать клинически значимые и действенные идеи. Сотрудничество между исследователями, клиницистами и отраслевыми партнерами имеет решающее значение для использования всего потенциала передовых аналитических методов и внедрения открытий биомаркеров в повседневную клиническую практику.

В конечном счете, устранение ограничений и проблем в исследованиях биомаркеров и развитие этой области с помощью новых биомаркеров, стандартизированных протоколов и передовых технологий, несомненно, будут способствовать улучшению ухода за пациентами и улучшению результатов лечения людей с РА. Улучшая оценку синовиального повреждения, медицинские работники могут оптимизировать решения о лечении, отслеживать прогрессирование заболевания и, в конечном итоге, улучшать качество жизни пациентов с РА. Постоянные инвестиции в исследования и совместные усилия необходимы для углубления нашего понимания биомаркеров и их клинического применения при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe, S., Yoshihisa, A., Ichijo, Y., Kimishima, Y., Yokokawa, T., Misaka, T., Sato, T., Oikawa, M., Kobayashi, A., Kaneshiro, T., Nakazato, K., & Takeishi, Y. (2021). Serum TRACP5b, a Marker of Bone Resorption, Is Associated With Adverse Cardiac Prognosis in Hospitalized Patients With Heart Failure. CJC Open, 3(4), 470–478. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.12.005
2. Aufderklamm, S., Hennenlotter, J., Rausch, S., Bock, C., Erne, E., Schwentner, C., & Stenzl, A. (2021). Oncological validation of bone turnover markers c-terminal telopeptide of type I collagen (1CTP) and peptides n-terminal propeptide of type I procollagen (P1NP) in patients with prostate cancer and bone metastases. Translational Andrology and Urology, 10(10), 4000–4008. https://doi.org/10.21037/tau-20-1120
3. Bhattaram, P., & Chandrasekharan, U. (2017). The joint synovium: A critical determinant of articular cartilage fate in inflammatory joint diseases. Seminars in Cell & Developmental Biology, 62, 86–93. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.05.009
4. Cheng, T., Wang, M., Chen, Z., Eisenberg, R. A., Zhang, Y., Zou, Y., Deng, Y., Wang, M., & Zhou, L. (2014). Tartrate-resistant acid phosphatase 5b is

a potential biomarker for rheumatoid arthritis: A pilot study in Han Chinese. Chinese Medical Journal, 127(16), 2894–2899.
5. Di Cesare Mannelli, L., Micheli, L., Zanardelli, M., & Ghelardini, C. (2013). Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. BMC Musculoskeletal Disorders, 14, 228. https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-228
6. Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Research, 6, 15. https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9
7. Gurke, R., Bendes, A., Bowes, J., Koehm, M., Twyman, R. M., Barton, A., Elewaut, D., Goodyear, C., Hahnefeld, L., Hillenbrand, R., Hunter, E., Ibberson, M., Ioannidis, V., Kugler, S., Lories, R. J., Resch, E., Rüping, S., Scholich, K., Schwenk, J. M., HIPPOCRATES Consortium. (2022). Omics and Multi-Omics Analysis for the Early Identification and Improved Outcome of Patients with Psoriatic Arthritis. Biomedicines, 10(10), 2387. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102387
8. Hafez, E. A., Elbakry, S. A., Abdelrahman, M. A., Sakr, H. M., Mohamed, N. A., & Khalil, S. (2020). Serum and synovial fluid levels of matrix metalloproteinase-3 as a biomarker of joint damage in patients with rheumatoid arthritis. QJM: An International Journal of Medicine, 113(Supplement_1), hcaa064.003. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa064.003
9. Hagemans, F. J. A., Larsson, S., Reijman, M., Frobell, R. B., Struglics, A., & Meuffels, D. E. (2021). An Anterior Cruciate Ligament Rupture Increases Levels of Urine N-terminal Cross-linked Telopeptide of Type I Collagen, Urine C-terminal Cross-linked Telopeptide of Type II Collagen, Serum Aggrecan ARGS Neoepitope, and Serum Tumor Necrosis Factor–α. The American Journal of Sports Medicine, 49(13), 3534–3543. https://doi.org/10.1177/03635465211042310
10. Karsdal, M. A., Woodworth, T., Henriksen, K., Maksymowych, W. P., Genant, H., Vergnaud, P., Christiansen, C., Schubert, T., Qvist, P., Schett, G., Platt, A., & Bay-Jensen, A.-C. (2011). Biochemical markers of ongoing joint damage in rheumatoid arthritis–Current and future applications, limitations and opportunities. Arthritis Research & Therapy, 13(2), 215. https://doi.org/10.1186/ar3280
11. Kitaura, H., Marahleh, A., Ohori, F., Noguchi, T., Shen, W.-R., Qi, J., Nara, Y., Pramusita, A., Kinjo, R., & Mizoguchi, I. (2020). Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. International Journal of Molecular Sciences, 21(14), 5169. https://doi.org/10.3390/ijms21145169
12. Kogan, F., Fan, A. P., McWalter, E. J., Oei, E. H. G., Quon, A., & Gold, G. E. (2017). PET/MRI of metabolic activity in osteoarthritis: A feasibility study. Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI, 45(6), 1736–1745. https://doi.org/10.1002/jmri.25529
13. Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021a). Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. International Journal of Molecular Sciences, 22(20), 10922. https://doi.org/10.3390/ijms222010922
14. Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021b). Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. International Journal of Molecular Sciences, 22(20), 10922. https://doi.org/10.3390/ijms222010922
15. Kumavat, R., Kumar, V., Malhotra, R., Pandit, H., Jones, E., Ponchel, F., & Biswas, S. (2021). Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. Mediators of Inflammation, 2021, 1–15. https://doi.org/10.1155/2021/5574582
16. Lotz, M., Martel-Pelletier, J., Christiansen, C., Brandi, M.-L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Collette, J., Cooper, C., Giacovelli, G., Kanis, J. A., Karsdal, M. A., Kraus, V., Lems, W. F., Meulenbelt, I., Pelletier, J.-P., Raynauld, J.-P., Reiter-Niesert, S., Rizzoli, R., Sandell, L. J., … Reginster, J.-Y. (2013). Value of biomarkers in osteoarthritis: Current status and perspectives. Annals of the Rheumatic Diseases, 72(11), 1756–1763. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203726
17. Oei, E. H. G., van Tiel, J., Robinson, W. H., & Gold, G. E. (2014). Quantitative radiologic imaging techniques for articular cartilage composition: Toward early diagnosis and development of disease-modifying therapeutics for osteoarthritis. Arthritis Care & Research, 66(8), 1129–1141. https://doi.org/10.1002/acr.22316
18. Ostrowska, M., Maśliński, W., Prochorec-Sobieszek, M., Nieciecki, M., & Sudoł-Szopińska, I. (2018). Cartilage and bone damage in rheumatoid arthritis. Reumatologia, 56(2), 111–120. https://doi.org/10.5114/reum.2018.75523
19. Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells, 10(11), 2857. https://doi.org/10.3390/cells10112857
20. Sandhu, G., & Thelma, B. K. (2022). New Druggable Targets for Rheumatoid Arthritis Based on Insights From Synovial Biology. Frontiers in Immunology, 13, 834247. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.834247
21. Scanzello, C. R., & Goldring, S. R. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone, 51(2), 249–257. https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012
22. Siebuhr, A. S., Wang, J., Karsdal, M., Bay-Jensen, A.-C., Y, J., & Q, Z. (2012). Matrix metalloproteinase-dependent turnover of cartilage, synovial membrane, and connective tissue is elevated in rats with collagen induced arthritis. Journal of Translational Medicine, 10, 195. https://doi.org/10.1186/1479-

5876-10-195
23. Tedesco, A., D'Agostino, D., Soriente, I., Amato, P., Piccoli, R., & Sabatini, P. (2009). A new strategy for the early diagnosis of rheumatoid arthritis: A combined approach. Autoimmunity Reviews, 8(3), 233–237. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.031
24. Terkawi, M. A., Matsumae, G., Shimizu, T., Takahashi, D., Kadoya, K., & Iwasaki, N. (2022). Interplay between Inflammation and Pathological Bone Resorption: Insights into Recent Mechanisms and Pathways in Related Diseases for Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 23(3), 1786. https://doi.org/10.3390/ijms23031786
25. Tseng, S., Reddi, A. H., & Di Cesare, P. E. (2009). Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis. Biomarker Insights, 4, 33–44. https://doi.org/10.4137/bmi.s645
26. Wei, K., Jiang, P., Zhao, J., Jin, Y., Zhang, R., Chang, C., Xu, L., Xu, L., Shi, Y., Guo, S., & He, D. (2022). Biomarkers to Predict DMARDs Efficacy and Adverse Effect in Rheumatoid Arthritis. Frontiers in Immunology, 13, 865267. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.865267

УДК:616.72.-008.8-076.5

СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Суяров А.А., Киреев В.В., Хатамов Х.М.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотимизнинг мақсади *остеоартроз (ОА) билан оғриган беморларнинг синовиал суюқлиги (СС) таркибини ҳар томонлама ўрганиш бўлди.*

Материаллар ва усуллар. *ОА билан оғриган 9 нафар беморнинг ССни кенг қамровли ўрганиш олиб борилди. Бунда ССидаги ҳужайра таркиби, С-реактив оқсил (СРО), фибриноген, умумий оқсил, глюкоза, сийдик кислотаси, кальций, холестерин, лейкоцитлар, лимфоцитлар ва моноцитлар миқдори аниқланди.*

Натижалар ва муҳокама. *ОА билан оғриган беморларнинг ССда умумий оқсил, сийдик кислотаси, лимфоцитларнинг нисбий миқдори, моноцитлар ва таёқча ядроли нейтрофил лейкоцитлар миқдорини назорат гурухига нисбатан солиштирганда ишончли камайиши кузатилди. Лейкоцитларнинг умумий миқдори, сегмент ядроли лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ миқдорларини ҳамда лимфоцитлар ва моноцитлар мутлақ миқдорларининг назорат гурухига нисбатан солиштирганда ишончли ошиши аниқланди. Глюкоза, сийдик кислотаси, фибриноген, кальций ва холестерин миқдорида муҳим ўзгаришлар аниқланмади.*

Хулоса:

1. ОА билан оғриган беморларнинг ССда умумий оқсил миқдори, сийдик кислотаси ва лимфоцитлар нисбий миқдори, моноцитлар ҳамда таёқча ядроли нейтрофил лейкоцитлар нисбий кўрсаткичларининг назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайди.

2. Лейкоцитлар умумий сонининг, сегмент ядроли лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ кўрсаткичлари, лимфоцитлар ва моноцитлар мутлақ кўрсаткичларининг назоратга нисбатан ишончли кўпайди.

Калит сўзлар: *остеоартроз, синовиал суюқлиги.*

SUMMARY

The aim of the study *is a comprehensive study of the composition of synovial fluid (SF) in patients with osteoarthritis (OA).*

Materials and methods. *A comprehensive study of SF was conducted in 9 patients with OA. The cellular composition was studied in the SF, the determination of C-reactive protein (CRP), the level of fibrinogen, total protein, glucose, uric acid, calcium, and cholesterol was carried out.*

Results and discussion. *In patients with OA, there is a significant decrease in the level of total protein, uric acid, and the relative indicator of lymphocytes, monocytes, and rod-shaped lymphocytes compared with the reference values. There is a significant increase in the total number of leukocytes, relative and absolute indicators of segmented leukocytes, the absolute index of lymphocytes and monocytes compared with the reference values.*

Conclusions:

1. There is a significant decrease in the level of total protein, uric acid, and the relative index of lymphocytes, monocytes, and rod-shaped lymphocytes in OA compared with the reference values.

2. A significant increase in the total number of leukocytes, relative and absolute values of segmented leukocytes, absolute values of lymphocytes and monocytes compared with the referent values is revealed.

Keywords: *osteoarthrosis, synovial fluid.*

Остеоартроз (ОА) является одним из заболеваний суставов при котором наблюдается скопление синовиальной жидкости (СЖ), что связано с развитием синовиита. Несмотря на то, что при ДОА скопление синовиальной жидкости встречается не столь часто, состав СЖ, может значительно меняется при наличии суставной патологии, и при этом можно судить о состоянии синовиальной среды и, соответственно, проводить лечение [1,4,9].

Во многих случаях получение СЖ представляется весьма сложным и требует определенной квалификации врача (исследователя), во-вторых, необходимо наличие оснащенной должным образом лаборатории, и, в-третьих, требуется согласие пациента на проведение данной процедуры, т.к. пациенты с одной стороны испытывают страх перед процедурой, особенно её предполагаемой болезненностью, с другой - перед повторным накоплением жидкости. И, наконец, большой проблемой остается отсутствие должных референтных значений показателей СЖ ввиду того, что её получение у здорового человека крайне затруднено и обычно исследователи вынуждены брать в качестве референтных значений данные СЖ полученной от трупов лиц, погибших от случайных причин. Однако ввиду незначительности данных выборок эти показатели остаются дискутабельными. С другой стороны, исследователи пытаются сравнивать полученные показатели с нормальными показателями периферической крови, что тоже не является корректным. Это приводит к тому, что интерпретация полученных данных продолжает оставаться достаточно противоречивой.

Цель исследования комплексное изучение состава синовиальной жидкости у больных ОА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное исследование СЖ у 9 с ОА. Средний возраст больных ОА (из них 2 мужчин) составил 65,13±3,25 года, средняя продолжительность заболевания – 6,25±2,62 года. Диагноз ОА устанавливался соответственно критериям АРА 1986 г и модификации ассоциации ревматологов России (2022). У пациентов исследовалась СЖ, полученная в асептических условиях путем аспирации коленного сустава в количестве от 3 до 65 мл. В СЖ исследовался клеточный состав, проводилось определение С-реактивного белка (СРБ), уровня фибриногена, общего белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина, осуществлялась бактериоскопическое изучение мазка и исследование на микобактерии туберкулеза. Исследование клеточного состава осуществлюсь общепринятыми методами с окраской по Романовскому- Гимзе на гематологическом анализаторе-автомате Mindray BS-5000 (КНР), микобактерий туберкулеза – окраской по Цилю-Нильсену, бактериоскопическое исследование осуществлялось окраской по Граму, определение общего белка- биуретовым методом, определение ревматоидного фактора, С-реактивного белка, глюкозы, мочевой кислоты, кальция, холестерина и фибриногена стандартными наборами реагентов на биохимическом анализаторе Dirui GS-T240 (КНР), согласно инструкции фирмы-производителя.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ Exel. Достоверность полученных результатов оценивалась по U-критерию Манна-Уитни. Достоверным считался показатель при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные приведены в таблице

Клинико-биохимические показатели СЖ больных ОА

№	показатель	показатели СЖ ОА	референтные значения	P
1	общ.белок, г/л	17,32±1,57	25,9 ± 3,3	<0,05
2	глюкоза, ммоль/л	4,05±0,73	<5,5	>0,05
3	фибриноген, г/л	4,1±0,05	2-4	>0,05
4	СРБ, мг/л	21,33±4,34	1,01 ± 0,15	<0,001
5	мочевая к-та, мкмоль/л	307,5±29,81	452,4 ±3,57	<0,05
6	лейкоциты,10^3/л	8222,22±1167,97	<2000	<0,001
7	эритроциты, 10^{12}/л	2,83±0,45	единичные	<0,001
8	сегментоядерные,%	60,66±2,93	6,91 ± 1,84	<0,001
9	сегментоядерные, абс	4990,55±747,26	<140	<0,001
10	палочкоядерные,%	3,77±0,36	5,11 ± 0,44	<0,05
11	палочкоядерные, абс	316,11±53,77	<100	<0,001
12	эозинофилы,%	2,77±0,36	нет данных	
13	эозинофилы, абс	216,66±33,89	единичные	
14	моноциты,%	4,11±0,20	8,51 ± 0,95	<0,001
15	моноциты абс	327,77±40,92	<170	<0,001
16	лимфоциты,%	28,0±3,41	69,81 ± 3,11	<0,001
17	лимфоциты, абс	2351,11±443,91	<1400	<0,001
18	холестерин, ммоль/л	3,99±0,75	3,8±0,4	>0,05
19	кальций, ммоль/л	2,4±0,49	1,89±0,28	>0,05

Необходимым фактором, позволяющим интерпретировать полученные результаты, является необходимость сопоставления полученных результатов с нормальными значениями СЖ. Однако получить СЖ у здорового человека практически невозможно с одной стороны, а с другой и неэтично, в связи с чем авторы вынужденно используют литературные данные.

Так, значения общего белка взяты у Е.С. Спиркиной о соавт.[5,6,7], посвящённых изучению некоторых биохимических показателей в СЖ трупах лиц (общий белок), погибших от случайных причин и не имевших при жизни суставной патологии.

Референтные значения мочевой кислоты нами взяты у И.Н. Щендригина и соавт.[13], а глюкозы у Синяченко О.В. и соавт [10]. К сожалению, в доступной литературе нет данных о нормальном значении фибриногена в СЖ, в связи чем мы вынуждено берем нормативные показатели периферической крови.

Результаты клеточного состава СЖ взяты нами в работе Захватова А.Н. и соавт [3], приводящих данные клеточного состава у здоровых добровольцев.

Из полученных результатов видно, что у пациентов ОА обнаруживается достоверное снижение общего белка СЖ по сравнению с референтными значениями. Это связано с возрастными инволютивными особенностями пораженных суставов и синовиальной оболочки, препятствующей проникновению общего белка из плазмы крови с одной стороны, а с другой – перераспределением белка в ткани сустава [8,9].

Давно известно, что при воспалительных процессах отмечается повышение уровня глюкозы в СЖ [7,11]. Однако при ОА, выпот при котором не является воспалительным, повышение уровня глюкозы в СЖ не происходит.

Изучение мочевой кислоты в СЖ проводится на протяжении длительного времени и обычно повышение её уровня происходит при подагре, при других суставных заболеваниях этого не происходит.

А повышение числа лейкоцитов при ОА достаточно противоречиво, т.к. выпот при ОА обычно не воспалительный [1]. Однако в нашем исследовании лейкоциты повышаются в 4 раза по сравнению с референтными значениями.

Сегментоядерные лейкоциты принимают важное участие в воспалительных процессах как в периферической крови, так и локально, в поражённых суставах[2]. Вот почему происходит многократное их повышение в сравнении с референтными значениями.

Палочкоядерные лейкоциты, встречающиеся в нормальной СЖ, также умеренно достоверно повышены, что вероятно, обусловлено наличием асептического воспалительного процесса в суставе [2].

Эозинофилы встречаются в единичным количестве и их участие в воспалительных процессах в синовии, особенно при асептическом синовиите до конца неясно. Их число нарастает при аллергических процессах в связи с чем при таких синовиитах оказывается эффективным внутрисуставное введение глюкокортикоидов особенно пролонгированного действия [1,3,9].

Моноциты принимают участие клеточных реакциях воспаления[12], и в нашем исследовании их относительный показатель снижен, но их абсолютное число повышено ввиду повышения числа лимфоцитов вообще.

Аналогичная ситуация происходит и с лимфоцитами.

Следует отметить, что проба ривальта была положительной во всех случаях, кроме одного, а ревматоидный фактор обнаруживался в 5 случаях. Во всех случаях исследование по Цилю-Нильсену и на атипичные клетки было отрицательным.

Таким образом, в СЖ при ОА, возникающей при реактивном синовиите, происходит асептическое воспаление, характеризующееся существенным сдвигом в клеточном и биохимическом составе, позволяющем проводить дифференциальную диагностику выпота, и как следствие, проводить диагностику заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. В СЖ при ОА отмечается достоверное снижение уровня общего белка, мочевой кислоты, и относительного показателя лимфоцитов, моноцитов, и палочкоядерных лимфоцитов по сравнению с референтными значениями.

2. Выявляется достоверное повышение общего числа лейкоцитов, относительного и абсолютного показателей сегментоядерных лейкоцитов, абсолютного показателя лимфоцитов и моноцитов по сравнению с референтными значениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко Т.Г., Шлыкова Г.И., Теплякова О.В. Исследование синовиальной жидкости - клиническая значимость полученных результатов. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(8): 478-484. DOI:10.18821/0869-2084-2016-61-8-478-484
2. Ельчанинова Т.И., Радченко В.В., Дядюра Л.Н. Клинико-диагностическое значение исследования клеточного состава синовиальной жидкости у женщин в перименопаузе // Materials of the XIV international scientific and practical conference - 07 -15 marca 2018 roku C.37-42.
3. Захватов, А. Н. Коррекция дисбаланса синовиоцитограммы у пациентов с посттравматическим синовитом / А. Н. Захватов, Т. В. Тарасова, Д. А. Хайдар // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 4 (52). – С. 50–56. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-4-
4. Коваленко В.Н., Гавриш А.С., Гавриленко Т.И., Киндзерская О.Л., Якушко Л.В. Клеточные и гуморальные факторы рецидивирующего течения ревматоидного артрита //Український ревматологічний журнал.- Киев.- 2007.- № 1 (27).- С.47-54.

5. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С., Чегуров О.К. Изменение электролитного состава синовиальной жидкости у больных остеоартрозом коленного сустава на разных стадиях заболевания // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3.; URL: https://science-education.ru /ru /article/view?id=19819
6. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. Некоторые биохимические показатели синовиальной среды крупных суставов человека в норме //Вестник ВолГМУ2018 Выпуск 1 (65). С.40-43.
7. Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г., Буравцов П.П., Бирюкова М.Ю., Чегуров О.К. Биохимические изменения в синовиальной жидкости больных с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2013, 5 (93) С.60-63.
8. Матвеева Е.Л, Гасанова А.Г., Чегуров О.К. Состояние синовиальной среды у больных с дегенеративно- дистрофическими изменениями коленного сустава, сопровождающимися дефектами суставных поверхностей //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2016 Т. 23, № 4. С.40-43.
9. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология национальное руководство.- Москва: ГЭОТАР-Медиа, -2008.-714 с.
10. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости //Український ревматологічний журнал. -Киев,-2008.- №2(32).- С.30-39.
11. Ходюкова А.Б., Батуревич Л.В. Лабораторное исследование синовиальной жидкости // Медицинские новости 2012.- №4.- С.24-28
12. P. Haubruck, M. Magalhaes Pinto, B. Moradi, C. B. Little, R. Gentek Monocytes, Macrophages, and Their Potential Niches in Synovial Joints – Therapeutic Targets in Post-Traumatic Osteoarthritis? //Front Immunol. 2021; 12: 763702.Published online 2021 Nov 4. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702
13. Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. Sovremennye tehnologii v medicine 2022; 14(6): 42, https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.246.2:

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОДИАРЕЙНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕКТИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ MORUS MULTICAULIS И FICUS CARICA

Ибрагимов М.Б., Исламова Ж.И., Эгамова Ф.Р., Куронбоева М.О., Жауынбаева К.С.
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

XULOSA

Ishning maqsadi. *Morus multicaulis va Ficus carica o‘simliklaridan olingan pektin moddalari asosida diareyaga qarshi ta’sirini o‘rganish.*

Materiallar va usullar. *Morus multicaulis va Ficus carica o‘simliklaridan olingan pektin moddalar, kalamushlarda kanakunjut moyi qo‘llash natijasida diareya chaqirishning tajriba modeli, diareyaga qarshi ta’sir, loperamid gidroxloridni taqqoslash.*

Xulosa. *Kalamushlarda kanakunjut moyi qo‘llash natijasida kelib chiqqan diareyani Morus multicaulis va Ficus carica o‘simliklaridan olingan pektin moddalarining diareyaga qarshi ta’siri aniqlandi.*

Kalit so‘zlar: *Morus multicaulis va Ficus carica o‘simliklaridan olingan pektin moddalar, kalamushlarda*

SUMMARY

Objective. *To study the antidiarrheal activity of pectin substances derived from Morus multicaulis and Ficus carica.*

Material and methods. *Pectin substances obtained from Morus multicaulis and Ficus carica, experimental model of castor oil diarrhea in rats, antidiarrheal effect, comparison drug loperamide hydrochloride.*

Conclusion. *It was revealed that pectin substances from Morus multicaulis, and Ficus carica have a certain dose-dependent antidiarrheal activity when modeling diarrhea induced by the introduction of castor oil.*

Keywords: *pectin substances obtained from Morus multicaulis and Ficus carica, experimental model of castor oil diarrhea in rats, antidiarrheal effect.*

kanakunjut moyi qo'llash natijasida diareya chaqirishning tajriba modeli, diareyaga qarshi ta'sir.

Одним из самых распространенных заболеваний является диарея, причиной которой могут быть инфекции, некоторые лекарственные препараты, растительные и животные токсины, желудочно-кишечные расстройства и вещества, усиливающие секрецию желудочно-кишечного тракта. Для лечения диарейного синдрома используется большое разнообразие лекарственных препаратов, однако препаратом выбора остается лоперамида гидрохлорид, который представляет собой избирательный агонист периферических опиатных рецепторов, антидиарейный эффект которого обусловлен замедлением пропульсивных сокращений кишечника и удлинением времени пассажа его содержимого, снижением секреции и повышением тонуса анального сфинктера [1]. Несмотря на свое широкое применение, лоперамида гидрохлорид обладает побочными эффектами и противопоказаниями: вызывает бронхоспазм, рвоту и лихорадку и, кроме того, противопоказан детям младше 6 лет и при кишечной непроходимости [5].

Известно, что применение пектиновых веществ (ПВ) при диарейном синдроме способствует снижению распространенности и продолжительности процесса, уменьшению воспаления и симптомов, связанных с ним, повышению биодоступности и усвоению минеральных веществ [4].

Из листьев растений Morus multicaulis и Ficus carica были выделены пектиновые вещества, хорошо растворимые в воде. Моносахаридный состав ПВ представлен нейтральными моносахаридами – рамнозой, ксилозой, арабинозой и галактозой, а также галактуроновой кислотой [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противодиарейной активности пектиновых веществ, полученных из Morus multicaulis и Ficus carica.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на экспериментальной модели диареи касторового масла у крыс (Niemegeers et al., 1984), которая широко используется для изучения эффектов противодиарейных средств в различных доклинических исследованиях. Крыс-самцов весом 180-200 г. акклиматизировали к условиям содержания в течение, по меньшей мере, 7 дней до начала экспериментов. Каждая группа состояла из 6 животных. Пищу (но не воду) переставали давать за 16 ч до введения дозы касторового масла (введение). ПВ вводили животным в виде водной эмульсии внутрижелудочно однократно за 1 час до введения касторового масла в дозах, полученных с учетом пересчета доз со средней терапевтической суточной дозы для человека [2].

Для индукции диареи крысам вводили 2 мл касторового масла (ЧНПП «Radiks»,Узбекистан), доставляемого через желудочный зонд. При приеме внутрь касторовое масло расщепляется липазой в тонком кишечнике с образованием рицинолевой кислоты (вызывает раздражение рецепторов кишечника и рефлекторное усиление перистальтики (Iwao и Terada, 1962), а также приводит к изменениям в транспорте воды и электролитов, что вызывает гиперсекреторный ответ (Ammon et al., 1974)). После этого крыс помещали в отдельные клетки, они имели доступ к пище через 30 минут после введения дозы касторового масла и в течение всего периода наблюдения. Животным внутрижелудочно однократно в качестве препарата сравнения вводили лоперамида гидрохлорид («БорисовЗМП», Беларусь) в эффективной дозе 10 мкг/кг, полученной с учетом пересчета доз со средней терапевтической суточной дозы для человека.

В контрольной группе животные получали эквиобъемное количество касторового масла. После моделирования патологии крысы по одной располагались на белом листе бумаги для оценки времени наступления диареи и подсчета количества дефекаций в течении 4 часов. Бумажное покрытие менялось каждый час.

Подсчет коэффициента выраженности диареи (КВД) осуществляли с помощью балльной шкалы оценки консистенции каловых масс: 1 балл – нормальные экскременты, 2 – полужидкие, влажные дефекации, 3 балла –жидкие дефекации. Показатель рассчитывался по формуле: КВД = (N×1+S×2+L×3)/ ΔD, где N – количество нормальных экскрементов, S –количество полужидких экскрементов, L – количество жидких экскрементов, ΔD – общее количество дефекаций за время наблюдения. Стрессовые дефекации в начале эксперимента при подсчете общего количества каловых выходов в процессе эксперимента не учитывались.

Для подсчета выраженности ингибирования (ВИ) диареи использовали следующую формулу: ВИ (%)=[(Дк – Ди) / Дк]×100%, где Дк–количество влажных и жидких дефекаций в контрольной группе, Ди–количество влажных и жидких дефекаций в исследуемых группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, по антидиарейной эффективности изученные ПВ оказали разное действие. Так, наиболее активным оказался пектин из Morus multicaulis, антидиарейная эффективность которого была дозозависимой. В начальной дозе 100 мг/кг эффективность составила 22.3%, по мере увеличения до 200 мг/кг усиливалось и противодиарейное действие – выраженность ингибирования диареи составила уже 31.2% и наиболее эффективной оказалась доза 400 мг/кг, которая увеличила показатель выраженности ингибирования диареи до 41.6%. Эти данные прямо коррелировали с показателями коэф-

фициента выраженности диареи. Однако, в сравнении с лоперамида гидрохлоридом (выраженность ингибирования диареи которого составила 100%) полученные результаты ПВ из Morus multicaulis значительно уступали в эффективности. ПВ из Ficus carica оказывало антидиарейный эффект в наиболее оптимальной дозе 400 мг/кг равный 33.3%. Эти результаты также были значительно ниже показателей препарата сравнения лоперамида гидрохлорида.

Противодиарейная активность пектиновых веществ, полученных из Morus multicaulis и Ficus carica.

Условия эксперимента	Доза	Коэффициент выраженности диареи (КВД)	Выраженность ингибирования диареи (ВИ) %
Контроль (касторовое масло)	2 мл	2.75	-
Лоперамида гидрохлорид+ касторовое масло	10 мкг/кг	-	100%
ПВ *Morus multicaulis*+ касторовое масло	100 мг/кг 200 мг/кг 400 мг/кг	1.9 2.8 4.7	22.3 31.2 41.6
ПВ *Ficus carica* + касторовое масло	100 мг/кг 200 мг/кг 400 мг/кг	1.5 2.0 2.6	19.3 25.4 33.3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованные ПВ из Morus multicaulis и Ficus carica обладают определенной дозозависимой противодиарейной активностью при моделировании диареи, индуцированной введением касторового масла, однако, учитывая их малую эффективность, они могут быть рекомендованы только в качестве вспомогательных средств в лечении диарейного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е.К., Шульпекова Ю.О. Значение опиоидной системы кишечника и способы лекарственного воздействия на нее// Гастроэнтерология. – 2010. – №1. http://www.consiliummedicum.com/article/19596
2. Истомин А.В., Пилат Т.Л. Гигиенические аспекты использования пектина и пектиновых веществ в лечебно-профилактическом питании: пособие для врачей. – М. – 2009. – С. 44.
3. Куранбоева М.А., Жауынбаева К.С. "Пектиновые вещества листьев Ficus carica и Morus multicaulis" Химия природ. соедин. – 2023. – №4. – С. 687-688.
4. Юсупов Ш.Р., Абдуллаева Д.К., Машарипова Ш.С., Матякубова О.У. Применение пектина в комплексной терапии при острых кишечных инфекциях // Вестник науки и образования. – 2020. – № 5(83), [Электронный ресурс].URL: http://scientificjournal.ru/images/PDF/2020/83/primenenie-pektina.pdf
5. Eggleston W., Palmer R., Dubé P-A. et al. Loperamide toxicity: recommendations for patient monitoring and management // Clinical Toxicology. – 2020. – Vol. 58. – №5. – P. 355-359.

УДК:166.155.194:616.72-002.77

ПОКАЗАТЕЛИ ТИРЕОИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМОЙ

Эшбеков М.А.[2], Хамдамов Б.З.[1]
[1]Бухарский государственный медицинский институт,
[2]Самаркандский государственный медицинский университет

ХУЛОСА

Долзарблилиги. *Цитокин каскад реакцияси рағбатлантирилганда ва патоген шароитда туғма ва адаптив иммунитет омиллари фаоллашганда, гипоталамус-гипофиз-қалқонсимон тизим бир вақтнинг ўзида фаоллашади. Ушбу тизимни фаоллаштириш жараёни тананинг мослашиш қобилиятининг намоёнидир, бу турли микроорганизмларга таъсир қилиш ёки психологик stress каби ташқи огоҳлантиришларга жавобан гомеостазни сақлашга қаратилган.*

Мақсад. *Гломерулонефритнинг турли шакллари билан оғриган беморларда гипофиз-қалқонсимон без ҳолатини аниқлаш ва гломерулонефрит билан оғриган беморларда тироид ҳолатининг цитокин, иммунитет ҳолати, шунингдек бошқа клиник ва лаборатория кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш.*

Натижалар ва хулоса. *Қалқонсимон без фаолияти ҳолатини ўрганиш ва гломерулонефритнинг турли шакллари бўлган беморларнинг бошқа ўрганилган кўрсаткичлари билан мавжуд корреляцияларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, гломерулонефритнинг нефротик шакли бўлган беморларнинг 88,1% ва ГНнинг аралаш шакли бўлган 56,3% гипофиз-қалқонсимон безнинг гормонал ҳолати даражасидаги ўзгаришларни аниқлади. Гипотироидизмнинг тизим характеристикаси ГНнинг гипертензив шаклида беморларнинг атиги 17,2 фоизида ҳипотироид касаллиги аниқланган. Яширин ГН билан оғриган беморлар гуруҳидаги қалқонсимон без ҳолатининг кўрсаткичлари соғлом гуруҳдаги ушбу кўрсаткичлардан фарқ қилмади. Корреляцияларни таҳлил қилгандан сўнг, ТТГ гормони ва ТПОга қарши аутоантитаначаларни буйракларнинг функционал ҳолатига салбий таъсири ҳақида хулоса қилиш мумкин, шу билан бирга қалқонсимон без гормонлари – Т4 ва еркин Т3 нинг буйраклар фаолиятига ижобий таъсири аниқланган.*

Калит сўзлар: *гломерулонефрит, қалқонсимон без гормонлари, гипотериоз, цитокинлар, интерлейкинлар.*

SUMMARY

Relevance. *When the cytokine cascade reaction is stimulated and the factors of innate and adaptive immunity are activated under pathogenic conditions, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is activated simultaneously. The process of activation of this axis is a manifestation of the adaptive ability of the body, which is aimed at maintaining homeostasis in response to external stimuli, such as exposure to various microorganisms or psychological stress.*

The aim of our study *was to determine the pituitary-thyroid status in patients with various forms of GN and to study the relationship between the indicators of thyroid status with cytokine, immune status, as well as other clinical and laboratory parameters in patients with glomerulonephritis.*

Results and conclusions. *Analysis of the study of the state of thyroid status and the existing correlations with the rest of the studied indicators of patients with various forms of GN revealed that 88.1% of patients with nephrotic form of GN and 56.3% with mixed form of GN revealed changes in the level of hormonal status of the pituitary-thyroid system characteristic of hypothyroidism. In the hypertensive form of GN, only 17.2% of patients were diagnosed with a hypothyroid condition. Indicators of thyroid status in the group of patients with latent GN did not differ from these indicators in the group of healthy. After analyzing the correlations, it is possible to conclude about the negative effect of TSH hormone and autoantibodies to TPO on the functional state of the kidneys, while the positive effect of thyroid hormones – free T4 and free T3 on kidney function has been determined.*

Keywords: *glomerulonephritis, thyroid hormones, hypothyroidism, cytokines, interleukins.*

Нейро-иммуно-эндокринная система представляет собой сложную и многофункциональную систему с различными регуляторными механизмами. Считается, что различные заболевания, имеют общие патогенетические связи в данной регуляторной системе, несмотря на различные клинические проявления. Известно, что многие медиаторы, производимые иммунокомпетентными клетками, такие как лимфокины, интерфероны и интерлейкины, обладают гормональными свойствами. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система контролирует синтез антител и выход зрелых В-лимфоцитов из костного мозга. Следует отметить, что на клетках иммунной системы обнаружены рецепторы нейропептидов, посредством которых эндокринная система может участвовать в регулировании иммунореактивности организма и наоборот, что показывает, насколько иммунная и эндокринная системы взаимосвязаны друг с другом.

При стимуляции цитокиновой каскадной реакции и активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета в условиях патогенного воздействия, одновременно происходит активация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Процесс активации этой оси является проявлением адаптационной способности организма, которая направлена на сохранение гомеостаза в ответ на внешние раздражители, такие как воздействие различных микроорганизмов или психологический стресс [1,3].

Благодаря целому ряду работ, известно о взаимном влиянии метаболизма тиреоидных, гипофизарных гормонов и функционированием мочевыделительной системы [2,5]. Учитывая вышеизложенное, изучение тиреоидного статуса у больных гломерунефритом (ГН) имеет практический интерес, особенно в зависимости от его форм и уровня гипофизарно-тиреоидных гормонов.

Исходя из вышеизложенного целью нашего исследования было определить гипофизарно-тиреоидный статус у больных с различными формами ГН и изучить взаимосвязи между показателями тиреоидного статуса с показателями цитокинового, иммунного статуса, а также других клинико-лабораторных показателей у больных гломерулонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем исследовании приняли участие 103 больных с ГН, в возрасте от 16 до 58 лет (средний возраст 35,6±2,8). Средняя продолжительность ГН у обследованных больных была равна 3,8±1,1 года. Диагноз установлен на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. В зависимости от клинической формы ГН больные были разделены на четыре группы: I группа (n=28) – больные латентной формой ГН; II группа (n=25) – больные нефротической формой ГН; III группа (n=25) – больные гипертонической формой ГН; IV группа (n=25) – больные смешанной формой ГН.

Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» – это разновидность трехфазного ИФА. Определение концентрации интерлейкин- ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ проводили с использованием набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала мы решили изучить распространенность патологии щитовидной железы при ГН, при котором было выявлено что они не имеют существенных отличий от группы здоровых (табл.1). Неизмененное эутиреоидное состояние щитовидной железы отмечено у большей части больных ГН и лиц группы здоровых.

Таблица 1

Распространенность заболеваний щитовидной железы у больных ГН и здоровых лиц (%).

Заболевания щитовидной железы	Больные ГН n=103	Группа здоровых n=20
Эутиреоз	60,14±34,65	60,0±4,63
Узловой эутиреоидный зоб	10,51±4,15	15,0±3,72
Диффузный эутиреоидный зоб	25,22±3,61	25±4,84
Аутоиммунный тиреоидит	0	0

При последующем ультразвуковом исследовании щитовидной железы различий в различных группах больных гломерулонефритом выявлено не было. (табл.2). Как мы видим, по результатам представленным в таб.2. большее количество больных с нормальным функционированием щитовидной железы выявлено в группе больных с гипертонической формой ГН, диффузный зоб – у больных с латентной формой ГН, а узловой эутиреоидный зоб же чаще выявлялся у больных с нефротической и гипертонической формами ГН.

Результаты исследований, проведенных множеством ученых, подтверждают невозможность точного отражения функционального состояния щитовидной железы и общего метаболического статуса организма уровнем гормона Т4. Следовательно, он не может использоваться в качестве критерия для определения наличия дистиреоза. Однако, информация о содержании гормона ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов в крови является значимым показателем состояния гипофизарно-тиреоидной оси. [6,8].

Исследование проведено среди больных ГН с целью изучения исходных значений ТТГ, свободного Т4, свободного Т3 и уровня антител к ТПО. Анализ полученных результатов выявил, что уровни гормона ТТГ и аутоантител к ТПО у больных ГН, были выше, чем значения у контрольной группы за исключением латентной формы заболевания, (рис.1.). В

то же время, пациенты с нефротической и гипертонической формами гломерулонефрита имели самые высокие средние значения указанных показателей. В группе пациентов с латентной формой ГН наблюдалось статистически значимое снижение гормона ТТГ и анти-ТПО по сравнению с другими формами ГН. Показатель свободного Т4 у больных с нефротической и смешанной формами ГН были ниже, чем у контрольной группы (рис.1.).

Таблица 2

Распространенность заболеваний ЩЖ у больных ГН в зависимости от клинической формы заболевания.

	Клинические формы ГН			
	латентная n=28	нефротическая n=25	гипертоническаяn=25	смешанная n=25
Норма	59,03±7,84 (16)	60,0±7,9 (15)	64,0±8,23 (16)	60,0±7,9 (15)
Узловой эутиреоидный зоб	17,27±5,9 (5)	20,0±6,9 (5)	20,0±6,9 (5)	16,0±7,75 (4)
Диффузный зоб	24,33±6,72 (7)	20,0±6,9 (5)	16,0±7,75 (4)	20,0±6,9 (5)

Далее гипофизарно-тиреоидный статус был рассмотрен в зависимости от клинической формы ГН, и согласно данным рис.1. и рис.2. наиболее выраженные изменения в этом статусе отмечались у больных нефротической формой ГН: у 14 (51%) больных данной формой ГН содержание в крови свободного Т4 было ниже значения данного показателя у здоровых, а уровень показателя ТТГ выше значения, соответствующего этому показателю у здоровых. Таким образом, у 51% больных нефротической формой ГН имелись лабораторные признаки гипотиреоза.

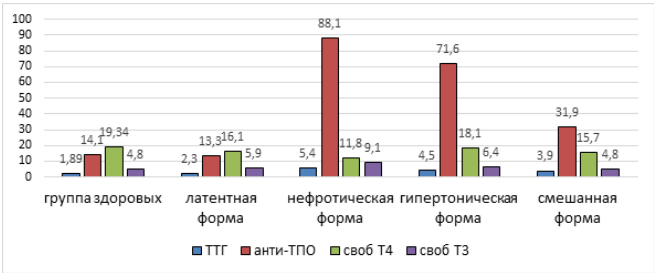


Рис. 1. Уровень тиреоидных гормонов при различных формах ГН до стационарного лечения.

К завершению периода стационарного лечения, у больных с гипертонической формой ГН уровень гормона ТТГ оставался высоким. Самое низкое значение данного гормона отмечалось у больных с латентной формой ГН, у которых к концу лечения также отмечалось низкое значение уровня анти-ТПО, зато уровень свободного Т4 был максимальным по сравнению с показателями при других формах ГН. У больных нефротической и смешанной формой ГН уровень свободного Т4 был ниже показателей группы здоровых, и наименьшим этот показатель был у больных с латентной формой ГН, при этом содержание свободного Т4 было наиболее высоким относительно уровней больных с другими формами заболевания (рис.5.2).

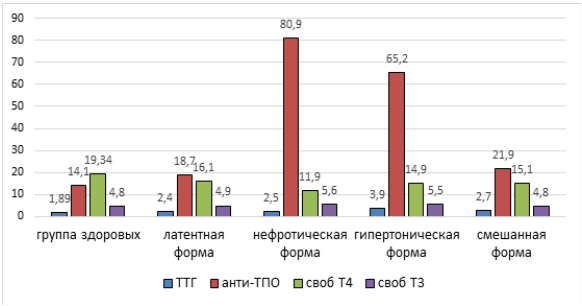


Рис. 2. Уровень тиреоидных гормонов при различных формах ГН после стационарного лечения.

Далее для более полной комплексной оценки тиреоидной системы были использованы некоторые интегральные показатели:

1) ИТИ (Т3св.+Т4св.) / ТТГ

2) Т4св./Т3св

3) Т4св./ТТГ

которые позволили провести более полную интерпретацию имеющегося состояния (рис. 3.).

Оценка функционирования гипофизарно-тиреоидной системы с помощью интегральных показателей показали их изменение при всех формах ГН, наименьшие изменения наблюдались при латентной форме, наиболее выраженные – при нефротической форме ГН.

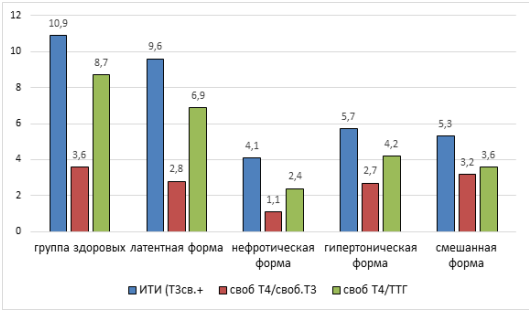


Рис. 3. Интегральные показатели тиреоидного статуса при различных формах ГН до стационарного лечения.

Один из интегральных показателей – ИТИ – был снижен во всех группах, кроме группы больных латентной формой ГН. При сравнении значений интегральных показателей между группами больных выявлено, что наиболее заметно отличалась от других группа больных нефротической формой ГН, для этой группы были характерны самые низкие значения интегральных показателей (Р<0,01). А для больных латентной формой ГН интегральные показатели ИТИ и свободного Т4/ТТГ имели самые высокие показания (рис 4.).

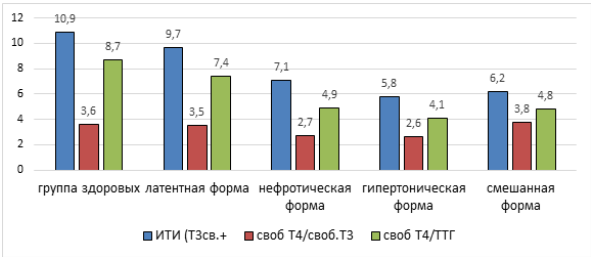


Рис. 4. Интегральные показатели тиреоидного статуса при различных формах ГН после стационарного лечения.

Важно указать, что вследствие того, что между уровнями Т4 и гормона ТТГ имеется отрицательная логарифмическая связь, даже некоторое снижение уровня свободного Т4 приводит в довольно значительное увеличение концентрации ТТГ.

Известно, что субклинический гипотиреоз, характеризуется умеренным повышением концентрации гормона ТТГ в крови при нормальных уровнях свободного Т4 и свободного Т3 [4, 34, 98]. Среди обследованных больных у 10 (35,7%) больных выявлено повышение уровня ТТГ при концентрации свободного Т4 на уровнях значений контрольной группы, то есть можно констатитровать, что у данных больных отмечается субклинический гипотериоз, притом наибольшее количество этих изменений выявлено среди 88,2 % больных нефротической формой ГН, у которых были выявлены различной степени выраженности лабораторные признаки гипотиреоза.

Далее по встречаемости тиреоидных расстройств идет смешанная клиническая форма ГН, при которой у 10 (35,7%) больных уровень свободного Т4 был ниже контрольных значений, а уровень гормона ТТГ был выше показателей контрольной группы. У 4 (17,2%) больных данной формы уровни свободного Т4 имели нормальные значения совместно с высокими уровнями гормона ТТГ. Таким образом, у 56,3% больных смешанной формой ГН имелись признаки гипотиреоза.

Среди обследованных 25 больных гипертонической формой ГН лишь 1 больной имел полную картину гипотиреоза (снижение уровня свободного Т4 и повышение гормона ТТГ), у 4 больных отмечено изолированное повышение ТТГ (субклинический гипотиреоз). Итого, можно сказать, что при гипертонической форме заболевания у 17,2% больных было гипотиреоидное состояние. У больных латентной формой ГН тиреоидный статус практически не отличался от данного статуса у контрольной группы.

Корреляционный анализ показателей тиреоидного статуса у обследованных больных ГН выявил обратную зависимость концентрации анти-ТПО и уровней тиреоидных гормонов – свободного Т4 и свободного Т3 (табл. 3). В противоположность этим взаимосвязям, уровни анти-ТПО и ТТГ имели положительную корреляционную взаимосвязь.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи показателей функционирования гипофизарно-тиреоидной системы у больных ГН.

	ТТГ (1)	ТТГ (2)	своб Т4 (1)	своб Т4 (2)	своб Т3 (1)	своб Т3 (2)	анти-ТПО (1)	анти-ТПО (2)
ТТГ (1)		0,39		-0,28				0,34
ТТГ (2)	0,41						0,26	0,36
своб Т4 (1)				0,21			-0,42	-0,30
своб Т4 (2)			0,24					
своб Т3 (1)						0,45	-0,21	
своб Т3 (2)					0,46		-0,19	
анти-ТПО (1)		0,26	-0,39		-0,20	-0,21		0,41
анти-ТПО (2)	0,33	0,34	-0,31				0,40	

Примечание: (1) и (2) – значения показателей на 1-2-й и на 14-15-й день стационарного лечения соответственно.

Наиболее интересными и перспективными в практическом плане были результаты корреляционного анализа между показателями тиреоидного статуса, цитокиновой и иммунной системы, с показателями, отражающих функциональное состояние почек, в исследуемых группах больных (табл.4). Согласно полученным данным, уровень свободного Т4 имел корреляционные связи с рядом лабораторных показателей мочи и крови, которые показывали функциональное состояние почек: положительные связи с удельным весом мочи, количеством выделенной мочи, креатинином в моче и отрицательные – с содержанием белка, гиалиновых цилиндров в моче. Уровень этого же гормона имел положительные корреляционные связи с содержанием эритроцитов, CD25+-лимфоцитов и ИФН-γ в крови, а отрицательно – с уровнями ИЛ-1β, ИЛ-8, СОЭ, креатинина и мочевины в сыворотке крови. Корреляционные взаимосвязи сводобного Т3 во многом отражали таковые у свободного Т4.

Таблица **4**

Взаимосвязи между всеми изученными показателями и показателями тиреоидного статуса у больных ГН.

Показатели	Анти-ТПО (1)	ТТГ (1)	ТТГ (2)	Свободный Т4(1)	Свободный Т4(2)	Свободный Т3(1)	Свободный Т3(2)
ИЛ-1β (1)		0,38		-0,24	-0,38	0,35	
ИЛ-1β (2)			0,61				
RAИЛ-1β (2)			0,57				
RAИЛ-1β(1)			0,31				
ИЛ-4 (1)				-0,37			
ИФН-γ (1)				0,34			
$CD3^+$-лимфоциты, % (1)	0,28						
$CD8^+$-лимфоциты, абс (2)			0,26				
$CD20^+$-лимфоциты, абс (1)							
$CD20^+$-лимфоциты, % (2)			-0,24				
$CD20^+$-лимфоциты, абс (2)		-0,19	-0,26				
$CD25^+$-лимфоциты, % (1)		-0,33		0,28	0,15		
$CD25^+$-лимфоциты, абс (1)		-0,38					
IgM (2)			0,18				
IgA (1)					-0,29		
IgA (2)			0,23				
Фагоцитарный индекс (2)							-0,28
Эритроциты в крови (1)		-0,32		0,37		0,18	
Эритроциты в крови (2)	-0,19	-0,31			0,28	0,17	
СОЭ (1)		0,49		-0,39			
Креатинин в крови (1)	0,19	0,35		-0,14			
Креатинин в крови (2)	0,19			-0,21		-0,25	
Общий белок в крови (1)		-0,25					
Мочевина в крови (2)				-0,14			
Альбумин в крови (1)			-0,37				

АсАТ (2)	0,22						
СРБ (2)	0,21					-0,22	-0,29
Удельный вес мочи (1)			-0,18	0,24			
Удельный вес мочи (2)	-0,23	-0,31	-0,27		0,38		
Дневной диурез (1)	-0,15						
Белок в моче (1)	0,28			-0,32		-0,18	
Белок в моче (2)				-0,26			
Гиалиновые цилиндры в моче (1)		0,25		0,22			
Гиалиновые цилиндры в моче (2)	-0,19	0,17			-0,19	-0,17	-0,41
Зернистые цилиндры в моче (1)				-0,24			
Зернистые цилиндры в моче (2)				-0,21			
Эритроциты в моче (1)						-0,34	
Эритроциты в моче (2)						-0,28	
Креатинин в моче (1)							
Суточный диурез (1)	-0,17					0,23	0,24
Дневной диурез (1)				0,19			
СКФ (1)		-0,35					
Канальцевая реарбсобция (1)		-0,37					

Между приведенными показателями и уровнем ТТГ характер связей был совершенно другим. Содержание ТТГ имел отрицательную взаимосвязь с уровнем экспрессии $CD25^{+}$-лимфоцитов, общего белка, альбумина крови, СКФ, канальцевой реарбсорбции, удельного веса мочи, а также положительнцю взаимосвязь с уровнем ИЛ-1β, креатинина крови, СОЭ, гиалиновых цилиндров в моче.

Характер связи между уровнем аутоантител к ТПО и множеством из рассматриваемых показателей схожим со связью между уровнем ТТГ и этими же показателями. Особое внимание стоит обратить на корреляционные связи, обнаруженные у интегрального показателя – ИТИ. Показатель ИТИ имел тот же спектр связей, что и свободные гормоны Т4 и Т3, но в отличие от них, большинство корреляций значений у показателя ИТИ были умеренно или сильно выраженной степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ изучения состояния тиреоидного статуса и имеющихся корреляционных взаимосвязей с остальными изученными показателями больных с различными формами ГН, выявил, что у 88,1% больных нефротической формой ГН и 56,3% смешанной формой ГН были выявлены изменения в уровне гормонального статуса гипофизарно-тиреоидной системы, характерные для гипотиреоза. При гипертонической форме ГН только у 17,2% больных было диагностировано гипотиреоидное состояние. Показатели тиреоидного статуса у группы больных латентным ГН не имели отличий от данных показателей у группы здоровых. После анализа корреляционных взаимосвязей можно сделать заключение об отрицательном влиянии гормона ТТГ и аутоантител к ТПО на функциональное состояние почек, в то время как определено положительное влияние гормонов щитовидной железы – свободного Т4 и свободного Т3 на функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Айтбаев К.А. Мембранозный гломерулонефрит: современный взгляд на проблему и возможности терапии. //Клиническая нефрология. 2020. № 1. С. 53-60.
2. Тихонова Т.С., Богомолец К.Ю., Алымбаев Э.Ш.Особенности свертывающей системы крови и ее вязкости при гломерулонефрите с нефритическим синдромом у детей.// Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2020. № 5-6. С. 81-90.
3. Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Розумбетов Р.Ж., Петрова Т.А., Жангаворов А.Ж. Роль провоспалительных цитокинов при хроническом гломерулонефрите (обзор)//Журнал теоретической и клинической медицины. 2022. № 4. С. 70-72.
4. Наврузова Ш.И., Тураева Н.К., Орзиева М.С. Особенности частоты распространенности и факторы риска формирования гломерулонефрита у детей // Проблемы биологии и медицины. 2020. № 4-1 (121). С. 131-135.
5. Топчий И.И., Кириенко А.Н., Денисенко В.П., Щенявская Е.Н., Цыганков А.И. морфологические измения сосудистой стенки и состояние эндотелия у больных с хроническим гломерулонефритом и ишемической болезнью сердца // Український журнал нефрології та діалізу. 2013. № S3. С. 47.

УДК: 616.832.9 – 006.2

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАМИНОПЛАСТИКИ ПРИ ИССЕЧЕНИИ АРАХНОИДАЛЬНОЙ КИСТЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Халикулов Э.Ш., Усманханов О.А., Кариев Г.М.
Национальный детский медицинский центр,
Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Maqolada orqa miyani siqib turgan araxnoidal kistasi bo'lgan bemorning klinik misoli keltirilgan. Tashhis MRT tekshiruvi bilan tasdiqlangan. Operatsiya oldi tayyorgarligidan so`ng 3-ta umurtqada laminoplastika jarroxlik amaliyoti bajarilgan. Operatsiyadan keyingi davrda suyak strukturalarining bitmaslik belgilari aniqlanmadi. Mazkur usul orqa miya o`smalari bo`lganda, qayta jarrohlik muolaja bajarish xavfida 2 yoki undan ortiq tayanch-harakat segmentlarida bajarilishi mumkin.

***Kalit so`zlar:*** *laminoplastika, orqa miya araxnoidal kistasi, ko`krak sohasi.*

SUMMARY

The article presents a clinical example of a patient with an arachnoid cyst of the spinal cord, which compressed the spinal cord. The diagnosis is substantiated by MRI data. After preliminary preparation, laminoplasty surgery of 3 vertebrae were conducted. In the postoperative period, the patient does not show any signs of rejection of the bone structure. This method can be recommended in the presence of a spinal cord neoplasm at the level of 2 or more spinal motion segments due to the risk of surgical intervention.

Keywords: *laminoplasty, spinal cord arachnoidal cyst, thoracic level.*

Ляминопластика является хирургической процедурой, сохраняющей двигательные функции позвоночника для лечения шейной миелопатии и оссификации задней продольной связки [8]. Ляминопластика является безопасной и эффективной методикой, принявшей широкое распространение, особенно в случаях, когда требуется многоуровневая декомпрессия [13,12,9,10].

При удалении интраканальных образований грудного отдела позвоночника и спинного мозга обычно применяется ляминэктомия. Однако, при этом сохраняется потенциальный риск возникновения целого ряда таких осложнений, как возникновение эпидуральной гематомы, распространение рубцовой ткани в позвоночный канал, нестабильность и кифотическая деформация [1,4].

В настоящее время органосохраняющей манипуляцией является ляминопластика, которая часто применяется при патологии шейного отдела и особенно в пожилом возрасте.

В данной статье нами описан случай удаления арахноидальной кисты на протяжении 3-х позвонков применив ляминпластику у ребенка 3-х лет. Мы не обнаружили в доступной нам литературе схожий пример и посчитали полезным поделиться своим опытом диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мальчик 3-х лет поступил в клинику 19.09.2022 г. с жалобами на слабость в ногах и руках, задержку психомоторного развития. Из анамнеза известно, мальчик с рождения страдает детским церебральным параличом. В клинико-неврологическом статусе обнаружена выраженная спастичность в конечностях. С диагностической целью произведена магнитно- резонансная томография (МРТ) всей нервной системы. На серии МРТ снимков грудного отдела позвоночника выявлено кистозное образование на уровне 3-х грудных позвонков от Тн7 до Тн9 с компрессией и компрессией спинного мозга и блоком ликворных путей (Рис.1).

Учитывая полисегментарность кистозного образования, требовалось ляминэктомия нескольких позвонков. Была выполнена ляминопластика и обнажена твердая мозговая оболочка (ТМО). При осмотре пульсация ТМО вялая, напряжена. После вскрытия ТМО обнаружена измененная в цвете и утолщенная арахноидальная киста выбухающая в дуральный дефект. Киста была иссечена и в рану начала поступать цереброспинальная жидкость, в проекции кисты визуализирется углубление спинного мозга. Проходимость субдурального пространства восстановлена и протестирована путем введения силиконовой трубки в краниальном и каудальном направлении.

После гемостаза на ТМО наложен непрерывный шов. Костный лоскут уложен на место и укреплен швами за костные края. Рана ушита послойно. В послеоперационном периоде у пациента сохраняется тетрапарез спастического характера. В послеоперационном периоде нейростатус на 10-е сутки без изменений. На серии МРТ снимков (рис. 2) в динамике компрессия спинного мозга устранено.

Рис. 1. МР томограммы грудного отдела позвоночника. Стрелками указана арахноидальная киста компремирующая спинной мозг.

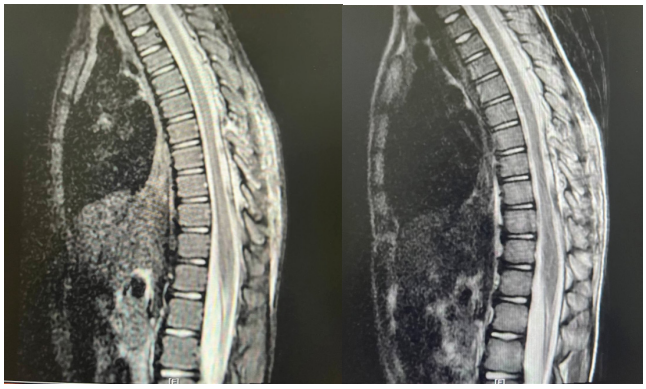


Рис. 2. МР томограммы грудного отдела позвоночника после операции. Стрелками указано свободное субарахноидальное пространство.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии после первичного заживления операционной раны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ляминэктомия обеспечивает достаточный доступ и обзор при большинстве поражений и патологий позвоночника и спинного мозга. Однако да настоящего времени не решена проблема осложнений включающих деформацию позвоночника и образование эпидуральных рубцов. К примеру, частота деформации позвоночника после ляминэктомии по сообщениям составляет 33-100% [1]. Для снижения подобных рисков, в некоторых исследованиях в качестве альтернативы рекомендуют ляминопластику [4. 7. 2].

Ляминопластика позволяет достичь достаточного обзора, создать достаточную декомпрессию с сохранением стабильности задних опорных структур [1].

Было разработано множество модификаций для предотвращения нестабильности с помощью швов [5,6] ауто- или аллокость, гидроксиапатит, титановые минипластины [3, 15, 11, 1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Amhaz HH, Fox BD, Johnson KK, Whitehead WE, Curry DJ, Luerssen TG, Jea A. Postlaminoplasty kyphotic deformity in the thoracic spine: case report and review of the literature. Pediatr Neurosurg.– 2009.– 45(2):151–4. doi: 10.1159/000209655.
2. Baisden J, Voo LM, Cusick JF, Pintar FA, Yoganandan N. Evaluation of cervical laminectomy and laminoplasty. A longitudinal study in the goat model. Spine (Phila Pa 1976).–1999.–24(13):1283–8. doi: 10.1097/00007632-199907010-00003.
3. Hase H, Watanabe T, Hirasawa Y, Hashimoto H, Miyamoto T, Chatani K, Kageyama N, Mikami Y: Bilateral open laminoplasty using ceramic laminas for cervical myelopathy. Spine 16: 1269– 1276, 1991
4. Hida S, Naito M, Arimizu J, Morishita Y, Nakamura A. The transverse placement laminoplasty using titanium miniplates for the reconstruction of the laminae in thoracic and lumbar lesion. Eur Spine J. 2006;15(8):1292–7. doi: 10.1007/s00586-006-0099-7.
5. Hirabayashi K, Watanabe K, Wakano K, Suzuki N,

Satomi K, Ishii Y: Expansive open-door laminoplasty for cervical spinal stenotic myelopathy. Spine 8: 693– 699, 1983
6. Hukuda S, Ogata M, Mochizuki T, Shichikawa K: Laminectomy versus laminoplasty for cervical myelopathy: brief report J Bone Joint Surg Br 70: 325– 326, 1988
7. Kawahara N, Tomita K, Shinya Y, Matsumoto T, Baba H, Fujita T, Murakami H, Kobayashi T. Recapping T-saw laminoplasty for spinal cord tumors. Spine (Phila Pa 1976) 1999;24(13):1363–70. doi: 10.1097/00007632-199907010-00015.
8. Kwon S., Kang S. H., Jeon S. R., Roh S. W., Rhim S. C. Cervical laminoplasty: factors associated with cervical myelopathy. *Korean Journal of Spine*. 2006;3(4):205–212.
9. Lee J. S., Son D. W., Lee S. H., Kim D. H., Lee S. W., Song G. S. The predictable factors of the postoperative kyphotic change of sagittal alignment of the cervical spine after the laminoplasty. Journal of Korean Neurosurgical Association. 2017;60(5):577–583. doi: 10.3340/jkns.2017.0505.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Lee H. J., Kim H. S., Nam K. H., Han I. H., Cho W. H., Choi B. K. Neurologic outcome of laminoplasty for acute traumatic spinal cord injury without instability. Korean Journal of Spine. 2013;10(3):133–137. doi:10.14245/kjs.2013.10.3.133.
11. O'Brien MF, Peterson D, Casey AT, Crockard HA: A novel technique for laminoplasty augmentation of spinal canal area using titanium miniplate stabilization. A computerized morphometric analysis. Spine21: 474– 483; discussion 484, 1996
12. Oshima Y., Miyoshi K., Mikami Y., Nakamoto H., Tanaka S. Long-term outcomes of cervical laminoplasty in the elderly. BioMed Research International. 2015;2015:7. doi: 10.1155/2015/713952.713952 [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Sakaura H., Ohnishi A., Yamagishi A., Ohwada T. Differences in postoperative changes of cervical sagittal alignment and balance after laminoplasty between cervical spondylotic myelopathy and cervical ossification of the posterior longitudinal ligament. Global Spine Journal. 2019;9(3):266–271. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Shaffrey CI, Wiggins GC, Piccirilli CB, Young JN, Lovell LR: Modified open-door laminoplasty for treatment of neurological deficits in younger patients with congenital spinal stenosis: analysis of clinical and radiographic data. J Neurosurg 90 (2 Suppl): 170– 177, 1999
15. Tomita K, Kawahara N, Toribatake Y, Heller JG: Expansive midline T-saw laminoplasty (modified spinous process-splitting) for the management of cervical myelopathy. Spine 23: 32– 37, 1998.

УДК: 616.24-008.4-056.43-08

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ

Искандаров Ш.Т., Исмаилова А.А., Джамбекова Г.С.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади *- нафас олиш аломатлари бўлган болаларда аллергия келтириб чиқарадиган нафас олиш оқсилларининг молекуляр спектрини ўрганишдир.*

Материаллар ва тадқиқот усуллари. *Таҳлилларнинг умумий сонидан тасодифий танлаб олиш йўли билан танланган 36 нафар болалар (22 ўғил ва 14 қиз) 4 ёшдан 17 ёшгача бўлган (ўрта ёши 10,7), ўзига хос аллерголог текширув натижаларини таҳлил қилишда epidermal аллергиянинг энг юқори тарқалиши аниқланди, бу 97,2% ни ташкил етди. Алекс-тест multiplex жип фойдаланиш қон зардобида Сиге ва умумий Иге бир вақтнинг ўзида миқдорий аниқлаш имкони бор.*

Олинган натижалар ва уларни муҳокама қилиш. Атопик ҳолат муҳим фенотипик хусусият бўлиб, олинган натижаларни етарли даражада талқин қилиш учун клиник тадқиқотларда ҳужжатлаштирилиши керак. Аллергенга хос Иге мавжудлиги аллергик астма учун biomarker ҳисобланади. Кўп аллергенли скрининг - бу асосий аллергенларга қарши Сиге даражасини ягона ярим миқдорий серологик аниқлаш.

Хулоса. *MeDALL чипида тақдим этилган компонентлар ёрдамида скрининг диагностикаси мактаб ўқувчиларининг 30 фоизида йил давомида allergen молекулаларга сезувчанлик мавжудлигини аниқлади. Астма башорат қилувчи асосий аллергенларга хос Иге антикорлари - Алт А1 ва Фел д1 ижобий болаларнинг 40 фоизида аниқланган. Алт А1 учун Иге даражаси 75,4 – 152,1 ису энг юқори мумкин оралиғида белгиланган - Бла Г2 молекуласи учун Е. сезувчанлик 30% нозил қилинган, ва жон Ф1 ҳам 20%, қайси ҳам астма ривожланиши ва прогрессиянинг бир омил ҳисобланади. Астма мавсумий башоратчилари ўрганиш ижобий мактаб ўқувчилари 1% шувоқ Арт 50 молекулалар ва Timothy Пҳл п1 40% сезувчанлик борлигини кўрсатди. Полен сезгирлигининг молекуляр профилини ўрганиш шуни кўрсатдики, болаларнинг 50% турли комбинацияларда полисенситизацияга эга. Моносенситизация 10% ҳолларда аниқланган.*

Калит сўзлар: *бронхиал астма, аллергик касалликлар, нафас олиш йўллари аллергик касалликлари, аллергик ринит, аллергия диагностикасининг замонавий усуллари.*

SUMMARY

The aim of the study *is to study the molecular spectrum of respiratory proteins that cause allergies in children with respiratory symptoms.*

Materials and research methods. *When analyzing the results of a specific allergological examination of 36 children (22 boys and 14 girls) aged 4 to 17 years (sr age 10.7 years), selected by random sampling from the total number of analyzes, the highest prevalence of epidermal allergy was found, which amounted to 97.2%. The use of the ALEX-test multiplex chip allowed simultaneous quantitative determination of SiGe and total IgE in blood serum.*

The results obtained and their discussion. *Atopic status is an important phenotypic trait that must be documented in clinical studies in order to be able to adequately interpret the results obtained. The presence of allergen-specific IgE is a biomarker for allergic asthma. Multi-allergenic screening is a single semi-quantitative serological determination of the level of SiGe against major allergens.*

Conclusions. *Screening diagnostics using the components presented in the MeDALL chip revealed the presence of sensitization to year-round allergenic molecules in 30% of schoolchildren. Specific IgE antibodies to major allergens that are predictors of asthma - Alt a1 and Fel d1 were detected in 40% of positive children. The IgE level to Alt a1 is defined in the highest possible range of 75.4 – 152.1 ISU-E. Sensitivity to the Bla g2 molecule was revealed in 30%, and Can f1 in 20%, which is also a factor in the development and progression of asthma. The study of seasonal predictors of asthma showed the presence of sensitivity to wormwood Art v 1 molecules in 50% and Timothy Phl p1 in 40% of positive schoolchildren. The study of the molecular profile of pollen sensitization revealed that 50% of children have polysensitization in various combinations. Monosensitization was detected in 10% of cases.*

Keywords: *bronchial asthma, allergic diseases, respiratory allergic diseases, allergic rhinitis, modern methods of allergy diagnosis.*

Прогрессирующий рост распространенности аллергии и астмы диктует необходимость совершенствования профилактических подходов. И одним из важных аспектов профилактики, как развития, так и прогрессирования аллергического процесса, является ранняя диагностика, что подразумевает выявле-

ние конкретного аллергена, к которому имеется гиперчувствительность, с последующим проведением основных профилактических мер (элиминация) и лечебных процедур (аллергенспецифическая иммунотерапия) [1,2,5,6,8].

Традиционным, достаточно экономичным методом выявления причинных аллергенов является кожное тестирование: скарификационные пробы и, используемый в последние годы, метод пробы уколом (прик-тест), который является более чувствительным, однако менее специфичным, и дает большее число ложноположительных реакций. Наличие положительных результатов кожного тестирования на определенный аллерген не всегда означает, что именно данный аллерген клинически значим в данный период у данного пациента. Достоверность результатов кожных проб не является абсолютной, в связи с воздействием различных факторов: прием антигистаминных препаратов, кортикостероидов, гиперчувствительность кожи и др. Другими причинами, ограничивающими применение кожных проб являются вероятность развития системных реакций, ранний детский и преклонный возраст, беременность, поливалентная сенсибилизация [3,4,7,9,13].

В последние годы все более широкое признание получили лабораторные методы определения аллерген-специфических IgE в сыворотке. Общеизвестны ситуации, когда установление этиологической причины аллергического заболевания возможно только лабораторным методом. Это активность аллергического заболевания и наличие кожных проявлений, что является противопоказанием для проведения кожного тестирования. Также это низкая чувствительность кожи к аллергической реакции исходная или на фоне приема антигистаминных средств и невозможность их отмены. Кроме того, это наличие крайне высокой степени аллерген-специфической чувствительности (например, гиперчувствительность к лекарственным препаратам, наличие в анамнезе системных реакций, эпизодов анафилаксии) [17,19].

В нашей работе для определения спектра сенсибилизации мы использовали панели AllergyScreen (R-Biopharm, Германия). Каждая панель, позволяет выявить специфические IgE-антитела сразу к 20 аллергенам. Тест Allergy Screen основан на принципе иммуноблоттинга. При этой методике содержание IgE-антител возможно определять визуально, путем сравнения полос, проявившихся на стрипе, с прилагаемой к тест-системе специальной цветной шкалой. Интенсивность окрашивания тестовых полос пропорциональна содержанию специфических антител в исследуемом образце сыворотки. В нашей работе важна была количественная оценка, проводилась с использованием экспресс-фотометра RIDA X-Screen и специальной программы.

Известно, что аллергия – это крайне индивидуальная повышенная иммунологически опосредованная реакция, что крайне затрудняет лечение контроль и профилактику прогрессирования заболевания, требует персонифицированного подхода к пациенту. Известно, что эффективность лечения зависит от раннего выявления причинного аллергена и подбора специфической терапии. Наибольшая эффективность лечения зависит от раннего начала, на стадии моносенсибилизации. По мнению экспертов WAO, аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) это единственный способ патогенетически обоснованного этиотропного лечения, который предотвращает формирование поли сенсибилизации и расширение спектра причинно-значимой сенсибилизации [11,2,18].

Целью исследования в данной главе является выявление скрытой сенсибилизации среди детей для формирования групп риска развития астмы. Современные эпидемиологические исследования берут за основу анализ, в первую очередь, распространенности симптомов болезни, а не уже установленных диагнозов, так как последние зависят от уровня здравоохранения, принятой в каждой стране дефиниции заболевания и критериев диагноза [2,4,14,15,17]. Нами в качестве базового инструмента, были рекомендованы опросники, которые были максимально адаптированы к различным особенностям страны. Сравнительные данные этих исследований свидетельствуют о значительной разнице между частотой установленных диагнозов и частотой симптомов бронхиальной астмы (БА) [9,17].

Цель исследования заключается в изучении молекулярного спектра респираторных белков, вызывающих аллергию у детей с респираторными симптомами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения профиля сенсибилизации рандомизировано были отобраны дети школ Ташкента и Ташкентской области. Критериями включения явилось совместное обучение в одном и том же классе гимназии. При анализе результатов специфического аллергологического обследования 36 детей (22 мальчика и 14 девочек) в возрасте от 4 до 17 лет (ср возраст 10,7лет), отобранных методом случайной выборки из общего числа анализов установлена наиболее высокая распространенность эпидермальной аллергии, которая составила 97,2%. В составе смеси EX10 представлены аллергены эпителия кошки, собаки, лошади и коровы, чем, в какой-то мере. можно объяснить такой высокий показатель.

Следующей, по частоте встречаемости, была грибковая сенсибилизация. Наиболее часто, в 75% случаев, была выявлена аллергия к Penicillium. Данный вид грибка, наряду с Aspergillus, аллергия к которому определена в 16,7% случаев, относится к внутренним грибкам, находящимся в сырых, плохо вентилируемых и темных подвальных, складских помещениях. К смеси MX10, состоящей также из плесневых грибков. повышенный уровень специфических IgE выявлен в 63, 8% случаев. Кроме того, часто встречалась чувствительностьк наружным грибко-

вым аллергенам, споры которых длительный период находятся в воздухе, в нашем климате с ранней весны до поздней осени. Так аллергия к Alternaria alternata выявлена в 52, 8%, к Cladosporium - в 30,6% случаев. Как правило, наличие такой чувствительности можно предположить уже при сборе анамнеза, обычно состояние таких пациентов ухудшается именно в сырую дождливую погоду, что отличает чувствительность к пыльцевым аллергенам, когда симптомы наоборот уменьшаются.

В панели пыльцевые аллергены представлены в виде одиночных и в виде смесей. Аллергия к подорожнику (W9) выявлена в 61,1% случаев, к полыни (W6) - в 55,6%, в половине случаев - к амброзии (W1) и несколько реже (47,2%) - к березе (T3). Также панель содержит пыльцевые смеси: к GX1-смеси пыльцы ранних трав и к TX2 –смеси пыльцы поздних деревьев были сенсибилизированы 58,3 5 обследованных детей. Несколько реже (44,4%) определена аллергия к смеси пыльцы ранних деревьев (TX1).

Панель №1 кодируется как респираторная и пищевая, хотя из пищевых аллергенов в ней представлены только молоко и орехи. В половине случаев определена аллергия к орехам, в панели это представлено в виде смеси орехов (FX1: арахис, миндаль, кокос, лесной, грецкий ибразильский орехи). А к молоку т.е. к смеси из казеина, молока и молочного порошка, чувствительны были только чуть больше 11% пациентов. Группа учащихся состояла из учеников, возраста 8-9 лет. Сыворотки пациентов были тестированы на наличие специфических IgE к 112 молекулам аллергенов при помощи микрочипов (Immuno CAPISAC; Thermo Fisher Scientific,Uppsala, Sweden), согласно инструкции производителя. Создавшиеся комплексы антигенов и специфических IgE определялись автоматически лазерным сканирующим конфокальным ридером[3,5,8,12]. Статистический анализ IgE- сенсибилизации к аллергенным молекулам выполнялся с использованием BMSPSS 20 программы MicrosoftExcel [4,10,11,17]. Все исследования были проведены в соответствии с Хельсинской декларацией (1964) [16]. Было получено письменное согласие одного или обоих родителей каждого ребенка на проведение забора крови и тестирования сыворотки, используя переведенный и адаптированный документ о согласии. Для выявления спектра сенсибилизации проведен анализ результатов обследованных методом RIDA qLine® Allergy лиц (взрослые и дети) с респираторной аллергией. Для изучения молекулярного профиля сенсибилизации были проведены скрининговые исследования у школьников 7-9 лет с использованием опросника (ISAAC) и мультиплексного чипа MeDALLи у студентов филиала МГУ в г. Ташкенте также с использованием опросника (ISAAC) и мультиплексного чипа ALEX MADx [1,3,6,7].

Использование мультиплексного чипа ALEX-теста позволило одновременно проведение количественного определения sIgE и общего IgE в сыворотке крови[2,5]. В тест систему интегрирован ингибитор антител к CCD, что повышает возможность идентификации мажорных молекул, перекрестно реагирующих компонентов, паналлергенов и определения первичного сенсибилизирующего аллергена (https://www.macroarraydx.com) [17,19]. Иммуноферментный анализ (ИФА, ELISA Enzyme-linked immuno sorbent assay) давно и широко используемый в научно-исследовательской работе и клинической лабораторной диагностике.

Для выявления лиц с риском развития аллергии при скрининге использована русифицированная версия стандартизированной анкеты международного протокола «International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)» с адаптацией [12]. Молекулярная диагностика immunocap. Молекулярная диагностика позволяет определить Иммуноглобулин E (IgE) не только в молекулах индивидуальных (мажорных) аллергенов, но и к паналлергенам молекул перекрестно-реагирующих (минорных) аллергенов, что многократно повышает точность аллергологической диагностики. Метод молекулярной диагностики Immuno CAP® ISAC обладает рядом характеристик и преимуществ [16]: позволяет определить истинную аллергию или реакции вследствие перекрестной реактивности; возможность определения и прогнозирования тяжести аллергических реакций; помогает оценивать риск возникновения системных аллергических реакций, без проведения провокационных тестов; мониторинг и прогнозирование эффективности проведения АСИТ (аллерген-специфической иммунотерапии); позволяет выявить аллергию даже когда другие методы диагностики малоинформативны; возможность ранней диагностики аллергии, и, соответственно, ее предотвращения; возможность использования капиллярной крови, что позволяет применять технологию для самых маленьких пациентов [2,8].

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однако проведение патогенетического лечения направленного на устранение иммунной стадии процесса практически невозможно, связи с отсутствием вакцин, (кроме против альтернарии), но в этом случае прогнозировать эффективность АСИТ также не представляется возможным. Также сложно подобрать и тем более прогнозировать эффективность проведения АСИТ в подобном случае, когда имеется подобная как на фото пыльцевая сенсибилизация. Так как на панели более выраженная степень сенсибилизации отмечается на смесь пыльцы ранних трав, то резонным и вполне обоснованным может явиться мнение о более детальном изучении с использование м другой панели. На следующем снимке представлен вариант сенсибилизации к растительным аллергенам.

Согласно Консенсусу WAO–ARIA–GA2LEN (2014) по молекулярной диагностике аллергии, сенсибилизация - это присутствие в крови аллерген-специфических IgE-антител (sIgE) с сопутству-

ющей клинической симптоматикой или без нее. Моно-сенсибилизация - это сенсибилизация к одному (например, к Dermatophagoides pteronyssinus) или нескольким источникам аллергена, принадлежащим к близкородственным таксономическим семействам или группам (например, к клещам домашней пыли). Поли- (мульти-) сенсибилизация: сенсибилизация к 3 и более источникам аллергенов (например, к клещам домашней пыли, пыльце трав). В нашем исследовании только в двух случаях из 36- ти анализ выявил Моно сенсибилизацию по одному аллергену. Максимальное же число выявленых причинных аллергенов было18 и отмечено у 2 пациентов. Также по 2 пациента имели полсенсибилизацию по16, 9 и 8 аллергенам. По 3 пациента к 14, 11 и 7 аллергенам, к 12 и 3 аллергенам имели чувствительность по четверо обследованных. У пятерых сенсибилизация отмечалась на 4 аллергена. По одному пациенту имели чувствительность к 17, 15, 13,6 и5 аллергенам.

Результаты исследования показали, что у детей с респираторными симптомами аллергии часто определяется полисенсибилизация, с прогрессированием степени ирасширением спектра сенсибилизации, что несомненно, отрицательно сказывается на течении аллергического процесса. Лабораторная диагностика с использованием экстрактов аллергенов не дает возможности определения истинной полисенсибилизации и перекрестной реакции, что затрудняет, и нередко, делает невозможным проведение АСИТ. Истинную аллергию вызывают только определенные аллергенные компоненты. Точно определить, какой именно компонент вызывает аллергию, помогает молекулярная аллергодиагностика, так как определяется уровень специфических иммуноглобулинов Е не к экстрактам аллергенов, а к отдельным их компонентам, что позволяет оптимизировать назначение аллергенспецифической иммунотерапии. При выявлении полисенсибилизации с использованиемкак in vitro, так и in vivo диагностики (прик-тест, кожная скарификационная проб), основанной на экстрактах является показанием для проведения компонентной аллергодиагностики.

Одной из задач в данной работе является разработка методических подходов кранней диагностике респираторной аллергии и определение ранних маркеров астмы, для доклинической диагностики заболевания. Определение факторов риска, выявление триггеров, вызывающих развитие и обострение заболевания, являются определяющими успешного лечения астмы.

Согласно данным эпидемиологических исследований ISAAC известно, что развитию астмы предшествует сенсибилизация с клиническими симптомами ринита или атопического дерматита в детстве. Важным является выявление IgE-сенсибилизации и других биомаркеров астмы до манифестации клинического проявления. По инициативе Национального Института Здоровья (NIH) было проведено совещание (2011) экспертов, которые изучили большое количество результатов исследований, в которых разрабатывались и/или тестировались биомаркеры астмы. В процессе обсуждения были предложены биомаркеры, которые следует использовать в качестве стандартизированных показателей астмы [9,17]. Эксперты определили десять критериев и только мультиаллергенный скринингопределения аллергии, был рекомендован как базовый биомаркер астмы. Вопросы о чувствительности и специфичности биомаркеров астмы активно продолжают обсуждаться [9,19]. В переработанном и дополненном 5 издании 2017 года Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» показано, что ключевыми эффекторными клетками при БА являются эозинофилы [10,19].

При анализе результатов специфического аллергологического обследования обследованиябыла установлена высокая распространенность грибковой сенсибилизации -у 69% лиц, причем одновременно к нескольким видам грибка. Наиболее часто выявлялась сенсибилизация к Alternariaalternata, которая выявлена у 59,5% пациентов с аллергией. Сенсибилизация к пищевым аллергенам чаще распространена у детей и подростков, и у них же выявляется сразу к нескольким продуктам. Эпидермальная аллергия имелась в 45,2%, причем из них в основном sIgE к эпидермису кошки, что составило 73,7% от числа эпидермальной сенсибилизации. Эпидермальная сенсибилизация также характеризовалась непереносимостью собаки, лошади, кролика, хомяка, морской свинки. При анализе пыльцевой сенсибилизации у пациентов установлено, что лидирующую позицию занимает аллергия к пыльце полыни у 42,9% пациентов. Аллергия к пыльце смеси сорных трав выявлена в 40,5% лиц, к пыльце древесных (береза, дуб, ольха, лещина) - у 38,1%, к злаковым (рожь) у 35,7% больных.

Следовательно, атопический статус -это важный фенотипический признак, который должен быть задокументирован в клинических исследованиях для возможности адекватно интерпретировать полученные результаты. Присутствие аллергенспецифических IgE – это биомаркер для аллергической астмы. Мультиаллергенный скрининг – единичное полуколичественное серологическое определение уровня sIgE против основных аллергенов. Оно учитывает основной биомаркер, позволяющий охарактеризовать аллергический статус популяции в проспективных клинических испытаниях и экспериментальных исследованиях. Скрининг характеризует индивида как аллергика, но не уточняет, к каким аллергенам пациент чувствителен.Данное заключение явилось обоснованием нашей работы по поиску наиболее оптимальных и доступных систем для проведения мультиаллергенного скрининга.

ВЫВОДЫ

Следовательно, анализ индивидуальных профилей будет осуществлен по степени клинической

значимости и без клинических проявлений. При наличии симптомов астмы предполагается проведение исследования функции внешнего дыхания (спирография, бронхофонография) с бронхомотрными тестами. Подготовка индивидуальных профилактических рекомендаций на основе индивидуального IgE профиля сенсибилизации ребенка, с учетом традиций проживания узбекской популяции. Разъяснение индивидуального профиля их ребенка, общие и индивидуальные инструкции пути по минимизации или полному исключению контакта с причинным аллергеном в окружении ребенка.

Ин витро диагностика на основе экстрактов RIDA qLine® Allergy позволяет выявить у лиц (взрослые и дети) с респираторной аллергией источник аллергии, однако, не дает картины истинной IgE чувствительности в связи с наличием перекрестно реагирующих компонентов с развитием ложной картины полисенсибилизации, что влияет на подбор и эффективность АСИТ. Скрининговая диагностика с использованием компонентов, представленных в MeDALL чипе выявила наличие сенсибилизации к круглогодичным аллергенным молекулам у 30% школьников. Специфические антитела IgE к мажорным аллергенам, являющихся предикторами астмы - Alt a1 и Fel d1 выявлены у 40% позитивных детей. Уровень IgE к Alt a1 определен максимально высоком диапазоне 75,4 – 152,1 ISU-E. У 30% выявлена чувствительность к молекуле Bla g2, у 20% - Can f1, также являющийся факторами развития и прогрессирования астмы. Изучение сезонных предикторов астмы показало наличие чувствительности к молекулам полыни Art v 1 у 50% и тимофеевки Phl p1 у 40% позитивных школьников. Изучение молекулярного профиля пыльцевой сенсибилизации выявило, что 50% детей имеют полисенсибилизацию в различных комбинациях. Моносенсибилизация выявлена в 10% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abeck D. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications / D.Abeck, M.Mempel // Br. J. Dermatol. 1999. -Vol. 139.-P. 13-16.
2. Asarnoj A., Hamsten C., Wadén K., Lupinek C., Andersson N., Kull I., Curin M., Anto J., Bousquet J., Valenta R., Wickman M., van Hage M: Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. J Allergy Clin Immunol 2016;137:813-821.
3. Asher M.I. The international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee / M.I. Asher, S.K. Weiland // Clin. Exp. Allergy. 1998. - Suppl 28. - P. 52 - 66.
4. Eichenfild L.F. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis / L.F.Eichenfild // Allergy.-2004.-Vol. 59, suppl. 78.- P. 86 89.
5. Fabbri L.M. Does mild persistent asthma require regular treatment / L.M. Fabbri // N. Engl. J. Med. 2005. - Vol. 352, № 15.-P. 1589- 1591.
6. Durham S.R., Yang W.H., Pedersen M.R. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J. Allergy Clin Immunol, 2006, v. 117, №4, p. 802 - 809.
7. Gdalevich M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / M.Gdalevich et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. - Vol. 45. - P. 38 - 42.
8. Lai L. Pediatric Allergic Rhinitis: Treatment / L.Lai, T.V.Casale, J.Stokes // Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2005. - Vol. 25. - P. 283 - 299.
9. Latalowa M. Seasonal variations in the atmospheric Betula pollen count in Gdansk (southern Baltic coast) in relation to meteorological parameters / M. Latalowa, M.Mietus, A.Uruska // Aerobiologia.-2002.-Vol. 18.-P. 33 43.
10. Lee MF, Song PP, Hwang GY, Lin SJ, Chen YH: Sensitization to Per a 2 of the American cockroach correlates with more clinical severity among airway allergic patients in Taiwan. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:243–248
11. Miyake Y. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents / Y.Miyake, A.Yura, M.Iki // Clin. Exp. Allergy. 2003. - Vol. 33, № 3. - P. 312 - 316.
12. Pijnenburg M.W. Titrating steroids on inhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial / M.W. Pijnenburg, E.M.Bakker, W.C. Hop // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2005.- Vol. 172, № 7.- P. 831 836.
13. Prenner B.M. Allergic Rhinitis: Treatment Based on patients Profiles / B.M. Prenner, E.Schenkel // Am. J. Med. 2006. - Vol. 119. - P. 230 - 237.
14. Reimers A., Hari Y., Muller U. Reduction of side effects from ultrarush immunotherapy with honeybee vemon by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial / A.Reimers, Y.Hari, U.Muller // Allergy.-2000.-Vol.55.-P. 484 - 488.
15. Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S: Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children // J Allergy Clin Immunol 2015;136:1083–1091.
16. Rotenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disoders (EGID) / M.E.Ro-tenberg // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. - Vol. 113. - P. 11 - 28.
17. Sabra A. JgE and non JgE food allergy / A.Sabra et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol.-2003,-Vol. 90, № 6.-Suppl. 3.-P. 71-76.
18. Salib R.G. Allergic rhinitis: past, present and the future / R.G.Salib, A.Drake- Lee, P.H. Howarth // Clin. Otolaryngol. Ailed. Sci. 2003. - Vol. 28. - P. 291 -303.
19. Sambugaro R., Puccinelli P., Burastero S.E. et al.

The efficacy of sublingual immunotherapy for respiratory allergy is not affected by different dosage regimens in the induction phase. Ailergol. Immunol, 2003, v. 31, №6, p. 329 337.

УДК 576.8.077.3:611-0.12:616.126.42

ВЛИЯНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]Камалов З.С., [2]Саъдуллоева И.К., [1]Рузибакиева М.Р., [3]Арипова Ш.Ш.
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Бухарский государственный медицинский институт,
[3]Национальный детский медицинский центр МЗ РУз

XULOSA

Tug'ma yurak nuqsonlarining (TYuN) rivojlanishi irsiy va atrof muhitning bir qator ekologik, epigenetik va tarbiyaviy omillari natijasida yuzaga keladigan murakkab multifaktorial jarayon bo'lib hisoblanadi. Ushbu sharhda TYuN rivojlanishida immunogenetik omillarning o'rni va bolalarda ushbu nuqsonlarni davolash va oldini olish yo'llari haqidagi zamonaviy ma'lumotlarning tanlili keltirilgan.

Kalit so'zlar: *mug'ma yurak nuqsonlari, immunogenetik omillar, sitokinlar, bolalar, NK-hujayralar, T-limphotsitlar, genetik omillar.*

SUMMARY

The development of CHD is a complex and multifactorial process that genetic factors can interact with other environmental factors such as environmental, epigenetic and behavioral factors. The review provides an analysis of current ideas about the role of immunogenetic factors in the development of CHD and mechanisms for developing approaches to the prevention and treatment of these heart defects in children.

Keywords: *congenital heart defects, immunogenetic factors, cytokines, children, NK-cells, T-lymphocytes, genetic factors.*

Врожденный порок сердца (ВПС) включает аномалии структуры сердца, возникающие до рождения. Такие дефекты возникают у плода, когда он развивается в утробе во время беременности[20].

Врожденные пороки сердца составляют почти треть всех основных врожденных аномалий. Предполагается, что распространенность рождений ВПС во всем мире и с течением времени будет варьироваться; однако полный обзор отсутствует[18,13].

Иммунная система представляет собой функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей и клеток, регуляторных пептидов, которые обеспечивают защиту от чужеродных антигенов, сохранение генетически детерминированного антигенного постоянства организма, его рост и развитие.

В случаях несостоятельности местных защитных реакций развивается воспаление, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию, и действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления – системная воспалительная реакция - острофазовый ответ на уровне организма. В этом случае провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующих в регуляции гомеостаза [19].

Согласно многолетним исследованиям, системное хроническое воспаление и иммунная активация были определены как решающие факторы развития и прогрессирования заболевания, и они стали многообещающими терапевтическими мишенями при сердечно-сосудистых заболеваниях [17,23].Тем не менее, они недостаточно оценены для лечения ВПС, хотя в недавних работах описывается несколько повышенных маркеров, связанных с воспалением, с прогностическим значением при СН [4].

Иммунная система включает в себя врожденные и адаптивные иммунные стратегии для борьбы с повреждением организма-хозяина, связанным с патогенами или повреждением тканей. Наряду с активацией врожденного и адаптивного иммунитета, вызванной самой СН, дисфункция или отсутствие центральных органов иммунной системы может оказывать влияние на адаптивный иммунитет при ВПС [2].

Иммуновоспалительные реакции, опосредованные белками острой фазы и провоспалительными цитокинами, играют важную роль в патофизиологии центральных и периферических проявлений сердечной недостаточности, формируя основу «цитокиновой» теории патогенеза. Сведения об участии медиаторов воспаления в патогенезе сердечной недостаточности дополняют наши представления о механизмах развития СН, открывая новые перспективы для повышения эффективности лечения декомпенсированных пациентов [22,24].

Иммунологические факторы играют важную роль в развитии врожденных пороков сердца. Эти факторы связаны с функцией и реакцией иммунной

системы во время беременности и развития эмбриона. Ниже приведены некоторые из ключевых иммунологических факторов, которые могут влиять на развитие ВПС:

1. Аутоиммунные реакции: Некоторые ВПС могут быть связаны с аутоиммунными реакциями материнского организма. Во время беременности иммунная система матери должна подавлять ответы на антигены от отцовского генетического материала плода. Нарушения в этом процессе могут привести к развитию аутоиммунных заболеваний, которые могут повлиять на развитие сердца у плода.

2. Воспалительные реакции: Воспаление может быть связано с развитием ВПС. Инфекции и воспалительные процессы у матери во время беременности могут вызвать производство цитокинов и других медиаторов воспаления, которые могут повлиять на развитие сердечных структур у эмбриона.

3. Материнские антитела: в некоторых случаях материнские антитела могут пересекать плацентарный барьер и воздействовать на развивающееся сердце плода. Это может происходить, если мать имеет антитела к антигенам, которые присутствуют на сердце плода. Это может привести к развитию сердечных аномалий.

4. Генетические варианты: генетические варианты, связанные с функцией иммунной системы у матери и плода, также могут повлиять на развитие ВПС. Мутации в генах, контролирующих иммунные реакции, могут повлиять на образование и функцию клеток, которые участвуют в развитии сердца.

5. Материнская иммунологическая переносимость: комплекс гистосовместимости (HLA) у матери и плода может влиять на развитие ВПС. Отклонения в гистосовместимости между матерью и плодом могут повлиять на реакции иммунной системы и функцию иммунных клеток.

6. Эпигенетические механизмы: эпигенетические изменения во время беременности могут влиять на активацию или подавление определенных генов, связанных с развитием сердца. Это может быть связано с действием окружающей среды, включая питание и воздействие различных факторов риска.

Все эти иммунологические факторы могут взаимодействовать с другими генетическими и окружающими факторами, определяя риск развития ВПС у плода. Исследования в этой области продолжаются для лучшего понимания роли иммунологических факторов в патогенезе и предотвращении врожденных пороков сердца.

В детском возрасте важно учитывать существующие возрастные периоды иммунных изменений. Это, прежде всего, первые месяцы и годы жизни ребенка, когда может выявляться относительный иммунодефицит [2]. Кроме того, имеются еще два критических периода, приходящиеся на 4-6 -й годы жизни и пубертатный возраст.

В неонатальном периоде и в первые месяцы жизни приобретенный компонент характеризуется значительной незрелостью, что выражается сниженной способностью к формированию специфических антител и отсутствием иммунологической памяти. Поэтому защита от инфекций в этот период зависит главным образом от врожденного иммунитета [11].

У новорожденных в крови содержание компонентов системы комплемента С1, С2, С3, С4 примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых, ослаблены процессы активации системы комплемента, особенно по альтернативному пути. Все это определяет низкую опсоническую активность крови у них. Продукция интерлейкинов и интерферонов у новорожденных также ниже, чем у взрослых. Фагоцитоз у детей этого возраста часто оказывается незавершенным, слабее проявляются миграция и хемотаксис фагоцитов, понижена продукция фактора, тормозящего миграцию макрофагов. Кроме того, реакция бласттрансформации проявляется слабо, низка активность Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. В период жизни между 2-м и 6-м месяцами у ребенка собственный синтез IgG протекает слабо. Первичный иммунный ответ проявляется синтезом антител класса IgM. К концу первого года жизни содержание IgG составляет примерно 50-60%, а IgA – лишь около 30% содержания этих антител соответственно у взрослых. Секреторные иммуноглобулины класса Ig A появляются после 3-го месяца жизни. В течение первых четырех лет их концентрация в некоторых секретах в 4-5 раз ниже, чем у взрослых. Поэтому местный иммунитет в это время понижен [12].

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th1) или второго типа (Th2), которые различаются по спектрам продуцируемых цитокинов и ролью в стимулировании иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу. Выделяется ряд заболеваний, ассоциированных с Th1, Th2-лимфоцитами [15]. В публикациях отечественных и зарубежных авторов убедительно доказана зависимость различных форм сердечно-сосудистых заболеваний от иммунных факторов. Предложена гипотеза о роли гуморальных факторов иммунитета в развитии нарушений ритма сердца и проводимости. Описано повышение содержания в крови иммуноглобулинов классов А и G, наряду с иммунорегуляторным дисбалансом Т и В-лимфоцитов больных с нарушением ритма сердца [15].

В последние десятилетия в клинической кардиологии для оценки иммунных особенностей сердечной деятельности, определенной внимание уделяется изучению субпопуляций лимфоцитов СД4, СД8, СД19, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), а также состоянию уровней иммуноглобулинов М и G и субклассовIgG [12].

В последние годы сформировалось представление о возможной патогенетической роли иммунных

факторов, в частности аутоантител, к различным структурам миокарда в развитии нарушения ритма сердца [18]. Аутоантитела принимают участие в клиренсе организма от продуктов естественного катаболизма и участвуют в регуляции множества физиологических функций. Гиперпродукция аутоантител может быть вторичной адаптивной (саногенной) реакцией иммунной системы, индуцированной первичным поражением органа. Как бы не трактовать роль аутоантител в патогенезе различных заболеваний (свидетели, защитники, агрессоры), колебания уровня аутоантител являются маркером патологического процесса. Активация Т-клеточного цитокинового каскада обуславливает продукцию органоспецифических аутоантител, индуцируя миокардиальное повреждение или формирование кардиомиопатии [16]. Титры антимиокардиальных антител, согласно мнению ряда авторов, нормальны при компенсаторной физиологической гипертрофии миокарда у спортсменов и имеют диагностическое значение только при патологических состояниях [3].

В исследовании Е.А. Дегтяревой (2010) об увеличении титров антимиокардиальных антител к различным структурам миокарда у юных спортсменов с высокой концентрацией «инфекционных» и неинфекционных факторов риска патологического ремоделирования миокарда доказана необходимость отбора и наблюдения за спортсменами.

Известно, что сердечная недостаточность, артериальная гипоксемия, течение врожденного порока сердца, кардиохирургическая коррекция и др. несомненно, могут влиять на состояние иммунной системы, вызывая различные нарушения ее звеньев [26]. В клинической практике важным является ранее выявление и оценка иммунологических нарушений, как до, так и в послеоперационном периодах у детей при ВПС [25]. Существует мнение, что частота и тяжесть гнойно-септических осложнений после кардиохирургической коррекции обусловлены угнетением общей реактивности детей, выражающаяся нарушением в соотношение Т и В лимфоцитов, их субпопуляцией, повышением уровня ЦИК и снижением уровней IgA, IgG [26].

Исследования Дегтяревой Е.А. с соавторами (2010) подтвердили гипотезу о возможной роли очагов хронической инфекции и нарушений естественного биоценоза в развитии иммуновоспалительных механизмов ремоделирования миокарда. Учитывая возможность увеличения экстракардиального синтеза провоспалительных цитокинов при транслокации условнопатогенной микрофлоры на фоне гипоксического стресса, такой механизм миокардиального повреждения вполне вероятен [3].

Некоторые из цитокинов, которые были вовлечены в патогенез СН, представляют собой ФНО-α, ИНФ-γ, IL-1β, IL-6, IL-17 и IL-18. Эти провоспалительные цитокины могут индуцировать как гипертрофию, фиброз, так и апоптоз кардиомиоцитов и способствовать дальнейшему воспалению в миокарде. Роль ФНО-α в патогенезе ХСН была впервые признана в 1990г и вызвала интерес к исследованию роли воспаления при ХСН. Было показано, что ФНО-α индуцирует дисфункцию, гипертрофию и фиброз кардиомиоцитов, негативные инотропные эффекты, приводя к дилатации желудочков и в дальнейшем к смерти [4,14].

Одним из критериев развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей могут быть показатели аутоиммунных реакций. Известно, что при развитии инфекционного процесса в организме отмечается выработка антител к антигенам сердца и др. органов, а также нарастание их титра по мере декомпенсации патологического процесса [15]. Хроническая гипоксия плода на фоне соматической и инфекционной патологии у матери может явиться причиной нарушения иммунного баланса и появления сенсибилизации к тканевым белкам [14]. При наличии у детей кардиальной патологии (ВПС, постгипоксической-кардиопатии) в сыворотке крови выявляются повышенные уровни антител к кардиопротеинам различных фракций. Наличие у здоровых детей повышенных уровней антител к кардиопротеинам является критерием риска развития у них кардиопатологии [10,15]. Британскими учеными опубликовано исследование, проведенное на больших группах взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера, при котором определялись различные провоспалительные факторы и маркеры эндотелиальной дисфункции в крови. При этом концентрация медиаторов воспаления в крови (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α) и С-реактивный белок в плазме были значительно повышены при этом синдроме.

В исследованиях Котлуковой Н.П. (2010) у пациентов с ВПС и лево-правым шунтом было обнаружено увеличение экспрессии интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α в лимфоцитах. Провоспалительные цитокины участвуют в формировании легочной гипертензии и сердечной недостаточности при ВПС с лево-правым шунтом на ранних стадиях заболевания (первый год жизни), что свидетельствует об их значимости в ремоделировании легочного сосудистого русла и миокарда. Провоспалительные цитокины могут оказывать неблагоприятное влияние на функции миокарда [7]. Следовательно, при заболеваниях сердца у детей могут определяться различные иммунологические нарушения, связанные с активацией Th1 или Th2-клонов Т-лимфоцитов, их дисбалансом и повышением провоспалительных цитокинов, а также выработкой аутоантител, изменением уровней иммуноглобулинов и их субклассов. У детей с кардиальной патологией наряду с иммунологическими нарушениями необходимо учитывать и биохимические изменения, происходящие в организме.

Ряд исследований зарубежных авторов установили, что связи между иммунологией и сердечными заболеваниями заключается в том, что структурные

ВПС связаны со снижением количества иммунных клеток и их зрелостью. В частности, у детей с ВПС снижена активность гранулоцитов в отношении бактериальных инфекций, уровни Т- и В-лимфоцитов, наивное производство Т-клеток и уровни эксцизионных кругов Т-клеточных рецепторов (TREC)[9], IgA и IgG уровни и уровни комплемента, а также усиление функции супрессорных Т-клеток[15,18].

Такой иммунный профиль становится клинически значимым, поскольку у детей со структурными ВПС отмечается повышенная заболеваемость при контакте с распространенными возбудителями, такими как респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), и повышенный риск развития бронхопневмонии или других инфекционных осложнений. При RSV-бронхиолите наличие ВПС может привести к снижению сатурации кислорода, увеличению продолжительности пребывания в больнице, вероятности госпитализации в отделение интенсивной терапии и до 25-кратного увеличения риска смертности. Кроме того, у недоношенных детей ВПС связана с повышенным риском сепсиса [6], при этом до 35% неонатального сепсиса с поздним началом выявляется у детей с открытым артериальным протоком (ОАП). У этих детей с большей вероятностью развивается рецидивирующий сепсис, что требует более длительного времени вентиляции и пребывания в больнице[19]. Одним из объяснений иммунных осложнений является измененная анатомия детей с ВПС, особенно изменения в малом круге кровообращения. Например, у детей с шунтами слева направо, где усиление правостороннего кровотока может вызвать отек легких или цианотическую болезнь сердца, исходно РСВ может быть более тяжелым[7]. Однако усиление тяжести респираторных заболеваний может быть вызвано и сдвигом иммунных реакций. Это наблюдается у детей с ВПС, у которых развивается бронхопневмония (БП), у которых затем наблюдается преувеличенное увеличение как В-, так и Т-клеток в дополнение к ожидаемому увеличению числа CD3+ и CD8+клеток [17].

Прогрессирование каротидного атеросклероза положительно коррелирует с повышением IL-6 [19]. IL-6 играет важную роль в регуляции нижестоящих воспалительных реакций, которые способствуют развитию атеросклероза[17]. IL-6 может быть потенциальным биомаркером прогноза ИМпST и целью для улучшения прогноза[19]. Клинические данные показывают, что ИЛ-6 является биомаркером смертности от нестабильной ВПС[21]. Повышение уровня IL-6 имеет тесную связь с будущими сердечными событиями и смертностью от ВПС у пациентов с синдромом стенокардии или вылеченным инфарктом миокарда[16] . Считается, что пожизненный дефицит ИЛ-6 нарушает баланс ИЛ-6 и ИЛ-10 и, таким образом, способствует развитию атеросклероза[17].

В исследованиях Noor Mohammand Noorietal (2017) была продемонстрирована связь между ВПС и уровнями TNF-α и некоторых интерлейкинов у детей с ВПС. В исследуемой когорте авторы установили, что сывороточные уровни TNF-α, IL-6 и IL-18 были выше среди пациентов с ВПС, особенно среди тех, кто страдает цианозом, хотя результаты не были статистически значимыми в отношении IL-10 и IL-12 между наблюдательной и контрольной группами. Кроме того, у этих пациентов с цианозом было выше давление ПЖ. ИМТ как индикатор задержки роста был ниже у пациентов с бледной лихорадкой, за ней следовали пациенты с цианозом, что было связано с гипоксией и заметным шунтированием слева направо [6].

Как известно ВПС могут быть последствием иммунных нарушений в системе «мать – эмбрион» и/или конституциональных нарушений в регуляторных системах, в том числе связанных с Toll-like рецепторами (TLR), цитокинами и их рецепторами. В исследовании Шабалдин А.В. и соавт. (2022) были изучены ассоциации между генами цитокинов и TLR с врожденными пороками сердца у детей. У обследованных 188 детей ВПС: септальные ВПС – 98 детей, пороки клапанов сердца – 17 детей, тетрада Фалло – 15 детей, коарктация аорты – 10 детей, фетальные дренажи – 32 ребенка, единый желудочек сердца – 9 детей и аномальные дренажи легочных вен – 7 детей. Установлено, что детерминирование врожденных пороков сердца связано с генами иммунной регуляции. В частности, особое значение имеет миссен-мутация TLR6 rs5743810, которая была предиктором врожденных пороков клапанов сердца. Формирование врожденных пороков клапанов сердца и коарктации аорты детерминировано межгенными взаимодействиями TLR2 rs5743708 с TLR6 rs5743810 и TLR2 rs5743708 с TLR6 rs3775073 соответственно. Для врожденных пороков клапанов сердца такими полиморфными участками генов были IL6 rs2069827, IL6R rs2229238 и IL8 rs4073, а для коарктации аорты – IL6R rs2228145, IL8 rs4073. Формирование септальных врожденных пороков сердца связано с общим вкладов в детермирование данной патологии полиморфных вариантов генов TLR и цитокинов. Сочетанное влияние на этот процесс имеют миссенс-мутация в гене TLR4 rs4986790 и мутация TNF rs1799964, приводящая к повышенному синтезу молекулы TNFα. Вклад взаимодействия генов TLR и цитокинов в формирование ВПС в целом незначителен [9].

Генетические факторы считаются одной из основных причин развития врожденных пороков сердца (ВПС). Вот некоторые из ключевых генетических факторов, которые могут влиять на возникновение ВПС:

1. Генетические мутации: Мутации в определенных генах, контролирующих развитие сердца и сосудов, могут привести к развитию ВПС. Некоторые из этих мутаций могут быть наследственными и передаваться от одного или обоих родителей.

2. Комплекс гистосовместимости: Комплекс гистосовместимости (HLA) играет важную роль в регуляции иммунных ответов. Генетические варианты в HLA могут влиять на развитие ВПС и ассоциироваться с определенными типами пороков сердца.

3. Генетические синдромы: Некоторые ВПС могут быть связаны с генетическими синдромами, такими как синдром Дауна, синдром Тернера, синдром 22q11.2 удаления и другими. Эти генетические синдромы могут включать гены, которые связаны с развитием сердца и способствуют появлению ВПС.

4. Новые мутации: Некоторые ВПС могут возникать из-за новых мутаций, которые не были унаследованы от родителей. Это может происходить случайно во время развития эмбриона или из-за воздействия окружающей среды.

5. Генетические варианты регуляторных регионов: кроме мутаций в самих генах, генетические варианты в регуляторных регионах ДНК, которые контролируют активность генов, также могут влиять на развитие ВПС.

6. Генетическая предрасположенность: в некоторых случаях семейная история ВПС может свидетельствовать о генетической предрасположенности к порокам сердца. Родители с ВПС могут передавать генетические факторы, которые увеличивают риск ВПС у их потомства.

На сегодняшний день локализованы гены для множества ВПС, описаны фенотипы при их гомозиготном и гетерозиготном наследовании. Так, Hinton B.R. с соавт. (2005) указывают гены-кандидаты NKX2.5, TBX5 и ZIC3 как причины формирования ВПС. У лиц с мутацией в гене NKX2.5 выявляются такие аномалии, как ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, атрезия трехстворчатого клапана. В эксперименте у мышей, гомозиготных по данной мутации, наблюдалась ранняя летальность [9]. При синдроме Холта-Орама выявлена мутация в длинном плече 12 хромосомы, в гене TBX5, которая у гетерозигот проявляется аномалиями лучевой кости и такими ВПС, как ДМПП, ДМЖП, атриовентрикулярная коммуникация. Гомозиготы демонстрируют раннюю летальность вследствие тяжелых пороков сердца. Общая частота ВПС при хромосомных болезнях составляет 30 % против 1 % в общей популяции [1]. При синдроме Шерешевского-Тернера ВПС диагностируются в 20 % случаев, наиболее характерны коарктация аорты, ДМЖП, гипертрофическая кардиомиопатия. При синдроме Дауна сердце поражается в 40-50 % случаев, характерны септальные дефекты, общая атриовентрикулярная коммуникация. При синдромах Патау и Эдвардса в 90-100 % случаев имеется тот или иной ВПС (чаще всего ДМЖП, тетрада Фалло, коарктация аорты, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, аномалии клапанов). Синдром Картагенера включает декстракардию как один из характерных симптомов, у таких пациентов нередко встречается и транспозиция магистральных сосудов [6].

Известно, что в локусе МНС II класса находятся гены иммунного ответа, которые определяют характер, силу и качество иммунного реагирования на все антигены экзо (и эндогенного происхождения. Молекулы МНС представлены на клеточной мембране лейкоцитов, и у человека МНС обозначается как HLA – humanleukocyteantigen [8]. Основной функцией данных структур является участие в иммунных реакциях: распознавание чужеродного антигена, представление его иммунокомпетентным клеткам, а также участие в формировании антиген специфичекой-иммуносупрессии. HLA появляется на клетках плода и плаценты в ранние сроки эмбриогенеза. Показано, что формирование и вынашивание беременности рестриктировано распознаванием материнским иммунным микроокружением аллоантигенов МНС (наследуемых от отца) на оплодотворенном яйце и эмбрионе[5]. Помимо всего этого, HLA комплекс отвечает за поддержание генетического разнообразия человека как в перинатальном, так и в постнатальном периоде. Система HLA имеет несколько локусов, определяющих предрасположенность или устойчивость к той или иной патологии. Основные маркеры расположены в локусе HLA-DR, который имеет 463 аллельных варианта [9]. HLA-DRB1 – ген, кодирующий молекулы HLA, располагается на коротком плече 6-й хромосомы в положении 21.3 и обладает высокой полиморфностью. На сегодняшний день описано 14 групп аллелей HLA-DRB1, ассоциированных с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, а также с репродуктивными нарушениями как у женщин, так и у мужчин [1,5]. Помимо этого, данные гены также принимают участие в патогенезе заболеваний.

В исследованиях А.В. Цепокиной и соавт. (2016) определяли вклад и частоту встречаемости 14 аллелей гена HLA-DRB1 (HLA-DRB1*01; HLA-DRB1*03; HLA-DRB1*04; HLA-DRB1*07; HLA-DRB1*08; HLA-DRB1*09; HLA-DRB1*10; HLA-DRB1*11; HLA-DRB1*12; HLA-DRB1*13; HLA-DRB1*14; HLA-DRB1*15; HLA-DRB1*16; HLA- DRB1*17) [9].

В результате исследования установлено, что у женщин, имеющих детей с ВПС, в генотипе значимо чаще встречались аллели HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*11 гена HLA DRB1 с высокой величиной относительного риска аллелей HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*03 (RR=4,31 и RR=5,56), что свидетельствуют о том, что данные аллели ассоциированы с повышенным риском развития ВПС. Напротив, аллель HLA-DRB1*12 имел значение RR=0,28, что говорит о протективной роли данного аллеля в отношении данной патологии. При анализе аллелей у мужчин было показано, что значимо чаще встречались только два аллеля из всех представленных, а именно: HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*07 (RR=38,03 и RR =4,53), что указывает на предрасполагающую роль этих аллелей в развитии ВПС.

Таким образом важно отметить, что развитие

ВПС является сложным и многофакторным процессом, и генетические факторы могут взаимодействовать с другими окружающими факторами, такими как экологические, эпигенетические и поведенческие факторы, чтобы определить риск и характер ВПС у конкретного ребенка. Исследования в этой области продолжаются для более глубокого понимания роли иммуногенетических факторов в развитии ВПС и для разработки подходов к предотвращению и лечению этих пороков сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М. и др. Клиническая значимость определения HLA(DRB1 (генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа, в различных этнических группах России // Сах. диабет. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 2–5.
2. Возрастные особенности иммунитета у детей. Лекция для врачей - М.: ООО «Анита-Пресс», 2008. –36 с., Прахов А.В.
3. Дегтярева Е.А., Жданова О.И., Муханов О.А. [и др.] Иммунные и инфекционные факторы риска патологической трансформации «спортивного сердца» в детском и юношеском спорте // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010 - № 3 – С. 47-51.
4. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков. Методические рекомендации «Ассоциация детских кардиологов России». - М., 2010. - 80 с.
5. Киселева А.Н., Зайцева Г.А., Исаева Н.В. и др. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции // Вестн. акуш.(гин. – 2014. – № 3. –С. 16–19.
6. Н. П. Шабалов Детские болезни 6-е издание, переработанное и дополненное, в двух томах. Том 2. (Дата обращения 22.11.2020).
7. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность.//Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp. v16i2.1713.
8. Цепокина А.В., Шабалдин А.В., Литвинова Н.А., Шмулевич С.А. Роль полиморфных вариантов hla6drb1* в развитии врожденных пороков сердца // Сибирский медицинский журнал, 2016, Том 31, № 2 -с. 63-66.
9. Шабалдин А.В., Синицкая А.В., Шмулевич С.А. Роль генов цитокинов и toll-подобных рецепторов в патогенезе врожденных пороков сердца // Медицинская иммунология 2022, Т. 24, № 3, стр. 605-616.
10. Alenezi A M, Albawardi N M, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. J Pub Health Epidemiol. 2015;7(7):232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723
11. Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. Austin J Genet Genomic Res.2016;3(1):1-3.
12. Baggen VJM, van den Bosch AE, van Kimmenade RR, et al. Red cell distribution width in adults with congenital heart disease: A worldwide available and low-cost predictor of cardiovascular events. Int J Cardiol. 2018; 260:60–65. doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.02.118. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
13. Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. Congenit Heart Dis. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
14. Chiang PJ, Hsu JF, Tsai MH, Lien R, Chiang MC, Huang HR, et al.. The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. PediatrNeonatol. (2012) 53:309–14. 10.1016/j.pedneo.2012.07.006 [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar].
15. Davey BT, Elder RW, Cloutier MM, Bennett N, Lee JH, Wang Z, et al.. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. J Pediatr. (2019) 213:96–102.e2. 10.1016/j.jpeds.2019.05.061 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Groot HE, Ali LA, Iwan C, Horst V, Schurer RAJ, van der Werf HW, et al.., Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. Clin Res Cardiol. (2019) 108:612–21. 10.1007/s00392-018-1387-z [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Hartman J, Frishman WH. Inflammation Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. Cardiology Rev. (2014) 22:147–51. 10.1097/CRD.0000000000000021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar],
18. Huang R, Zhu L, Guo H, Wang L, Zhang J, Li W, et al.. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells. Cent Eur J Immunol. (2014) 39:488–92. 10.5114/ceji.2014.47734 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Molecular mechanisms of congenital heart disease /H. Jingbin et al. //Cardiovasc. Pathol. – 2009.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. heart disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4): e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
21. Opotowsky AR, Valente AM, Alshawabkeh L, et al. Congenital heart disease Prospective cohort study of C-reactive protein as a predictor of clinical events

in adults with congenital heart disease : results of the Boston adult congenital heart disease biobank. Eur Heart J. 2018; 39:3253–3261. doi: 10.1093/eurheartj/ehy362. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
22. Outcome of infants with hypoplastic left heart syndrome who undergo atrial septostomy before heart transplantation /M.A. Kuhn, R.L. Larsen, N.F. Mulla et al. //Am. J. Cardiol. – 2000. – V. 85. – P. 124127.
23. Park Myung, H. Pediatric cardiology for practitioners. 4th ed. /H. Park Myung. – USA, 2002. – P. 93109, 165173.
24. Paul W.E. Fundamental Immunology. – New York: Lippincott-Raven, 1999. – P. 121-127.
25. RongRong Sun 1, Min Liu 1, Lei Lu 1, Yi Zheng 1, Peiying Zhang // Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments// Cell BiochemBiophys. 2015 Jul;72(3):857-60. doi: 10.1007/s12013-015-0551-6.
26. Roosen J, Oosterlinck W, Meyns B. Routine thymectomy in congenital cardiac surgery changes adaptive immunity without clinical relevance. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015; 20:101–106. doi:10.1093/icvts/ivu343 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК: 618.11-006

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОВЕДЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Зуфарова Ш.А., Шокирова С.М., Исмаилова А.А.
Республиканский центр репродуктивного здоровья населения РУз,
Андижанский Государственный медицинский институт,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi *bepushtlik bilan og'rigan ayollarda polikistik tuxumdonlarning klinik kursiga qarab molekulyar markerlarning holatini o'rganish edi.*

Tadqiqot materiallari va usullari. *Material uchta ayol guruhi tomonidan taqdim etilgan: 1 guruh – o'simtaga o'xshash shakllanishlar yoki funktsional tuxumdon kistalari bo'lmagan endokrin bo'lmagan bepushtlik omillari (tubal- peritoneal va endometrioz) bo'lgan 64 ayol; 2 guruh – davolanishdan keyin homilador bo'lgan polikistik tuxumdonli 48 ayol va 3 guruh – polikistik tuxumdon fonida bepushtlik bilan kasallangan 96 ayol. Tadqiqotlar novocastra ishlab chiqarish test tizimlaridan foydalangan holda bepushtlik bilan og'rigan ayollarda tuxumdonlarning gistologik materialida immunohistokimyoviy tahlil usuli bilan o'tkazildi.*

Olingan natijalar va ularni muhokama qilish. *Klinik-laboratoriya va molekulyar ma'lumotlarni taqqoslashda uchta asosiy ifoda turi bilan tavsiflanadigan proliferatsiya shakli ko'rinadi.*

Xulosalar. *1-guruh ayollari 68% hollarda Ki-67 ning o'rtacha ifodasi p53 va Ki-67 ning yuqori va o'rtacha ifodalariga nisbatan ustunligi bilan ajralib turadi, bu esa engil giperplaziya va proliferatsiyani ko'rsatadi.*

SUMMARY

The aim of the study *was to study the state of molecular markers depending on the clinical course of polycystic ovaries in women with infertility.*

Material and methods of research. *The material is presented by three groups of women: group 1 – 64 women with non-endocrine infertility factors (tubo–peritoneal and endometriosis) with the absence of tumor-like formations or functional ovarian cysts; group 2 - 48 women with polycystic ovaries who became pregnant after treatment and group 3 – 96 women with infertility on the background of polycystic ovaries. The studies were carried out by immunohistochemical analysis on histological ovarian material in women with infertility using test systems manufactured by Novocastra.*

The results obtained and their discussion. *When comparing clinical, laboratory and molecular data, a proliferation pattern is visible, which is characterized by three main types of expression.*

Conclusions. *The predominance of moderate expression of Ki-67 in 68% of cases over high and moderate expression of p53 and Ki-67 is characteristic for women of group 1, which indicates a slight pronounced hyperplasia and proliferation. Women in group 3 were characterized by the predominance of high and moderate*

3-guruhdagi ayollar 49% va 45% hollarda Ki-67 ning yuqori va o'rtacha ifodalari p53 ning yuqori va o'rtacha ifodalariga nisbatan ustunligi bilan ajralib turadi, bu esa tuxumdon to'qimalarida aniqroq giperplaziya va proliferatsiyani ko'rsatadi. Va 2-guruh ayollari 51% hollarda ki-67 ning o'rtacha ifodasi p53 ning yuqori va o'rtacha ifodalariga nisbatan ustunligi bilan ajralib turadi, bu esa tuxumdon to'qimalarida sezilarli darajada aniqlangan giperplaziya va proliferatsiyani ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: *polikistik tuxumdon kasalligi, ayollarda bepushtlik, endokrin kasalliklar, tuxumdonlarning ko'payishi va giperplaziyasining molekulyar belgilari.*

Ki-67 expression in 49% and 45% of cases over high and moderate p53 expression, indicating more pronounced hyperplasia and proliferation in ovarian tissue. And for women of group 2, the predominance of moderate Ki-67 expression in 51% of cases over high and moderate p53 expression is characteristic, which indicates significantly pronounced hyperplasia and proliferation in ovarian tissue.

Keywords: *polycystic ovaries, infertility in women, endocrine disorders, molecular markers of ovarian proliferation and hyperplasia.*

Несмотря на активные поиски новых универсальных диагностических, терапевтических и/или прогностических молекулярно-биологических маркеров при поликистозе яичников, проблема полноценной диагностики и тактика выбора таргетной терапии до сих пор не решена [1,2,3,6,22].

Однако исследования молекулярной биологии открывает новые пути к пониманию более тонких молекулярных биологических нарушений и даёт возможность применять полученную информацию в клинической практике. Так, изучение молекулярно-генетических нарушений позволит разработать новые таргетные препараты, что будет способствовать дальнейшему развитию индивидуализации терапии каждого пациента [4,5,8,11].

Известно, что p53 белок, который является продуктом гена TP53, участвует в регуляции основных функций клетки, таких как движение клетки по клеточному циклу, гибель клетки, дифференцировка, репарация ДНК, а также образование кровеносных сосудов. За свои многочисленные важные функции он был назван «стражем генома». P53 активирует ген P21 TS, препятствующий переходу от фазы 01 к фазе S клеточного цикла. Имеется множество сообщений о мутациях TP53 при различных типах новообразований [6,12,16,18].

Генетическая нестабильность из-за нарушения P53-опосредованной репарации ДНК способствует возникновению генетических аномалий, ведущих к хронизации патологического процесса и к его последствиям. Профили мутаций TP53 имеют отличия в зависимости от гистологической картины патологического процесса, в том числе и поликистоза яичников [10,13,14,15,17].

Исходя из вышесказанного, целью исследования явилось проведение методов и анализ по изучению состояния молекулярных маркеров в зависимости от клинического течения поликистоза яичников у женщин с бесплодием. Данная статья посвящена анализу состояния молекулярных маркеров поликистоза яичников у женщин с бесплодием в зависимости от клинического течения поликистоза яичников с последствиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Женщины в нашем исследовании были разделены на 3 большие группы: 1 группа – 64 женщины с неэндокринными факторами бесплодия (трубно-перитонеальный и эндометриоз) с отсутствием опухолевидных образований или кист яичников функциональных; 2 группа – 48 женщины с СПКЯ, которые после лечения забеременели и 3 группа – 96 женщин с бесплодием на фоне поликистоза яичников. Все группы стали группами сравнения между собой и были собраны для сравнительной характеристики поведения молекулярных маркеров, участвующих в патогенезе поликистоза яичников. Причем, женщины с поликистозом были с сопутствующим ожирением. Важно отметить, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) по данным мировой литературы основан на определенных молекулярных изменениях [9,18,19,21]. Выше в главе было показано, что большое значение имеют пролиферативные изменения репродуктивных органов. Нами были исследованы несколько молекулярных маркеров поэтапно в зависимости от различных групп. Как было показано выше, вначале представлены данные по изучению экспрессии пролиферативной активности антигена Ki-67, нормального и мутантного типа p53. Исследования проведены методом иммуногистохимического анализа на гистологическом материале яичников у женщин с бесплодием с применением тест-систем производства «Novocastra».

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ниже будет представлен анализ состояния молекулярных маркеров у женщин с поликистозом яичников в зависимости от клинического течения заболевания. Так, анализ экспрессии пролиферативной активности Ki-67 и p53 в образцах ткани яичников у женщин фертильного возраста в трех группах женщин показал, что во всех группах наблюдается пролиферативная активность при поликистозе яичников, что влияет на течение, прогноз и эффективность терапии. Сравнение данных иммуногистохимического анализа с данными клинического течения в зависимости от групп женщин выявил следующие закономерности. Мы знаем, что для оценки пролиферативной активности (ПА) ткани были подсчитаны количество Ki-67-положительных клеток в каждой группе материала. Значения ПА расценивались на основе

наиболее часто употребляющегося способа оценки: 0-10% - низкая ПА, 10-50% - умеренная, выше 50% - высокая. Следовательно, были получены следующие результаты, характерные для первой группы материала, то есть, материал от женщин с неэндокринными факторами бесплодия (трубно-перитонеальный и эндометриоз) с отсутствием опухолевидных образований или кист яичников.

Иммуногистохимические исследования показали, что при данном течении патологического процесса наблюдается умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 32% случаев женщин, отрицательная – в 67% случаев, высокая – нет случаев. Так, умеренная экспрессия Ki-67 наблюдается в 68% случаев женщин, высокая у 18% случаев женщин, а отрицательная – у 21% случаев. Данный маркер является маркером пролиферации и экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и отражает величину пролиферативного пула, что доказывает преобладание пролиферативных процессов при поликистозе яичников. Что касается экспрессии маркера апоптоза, то наиболее часто выявлена умеренная и отрицательная экспрессия mtp 53. Исходя из выше изложенного, становится очевидным, что внимание клиницистов должно быть обращено не только на восстановление репродуктивной функции, но и на лечение гиперпластических процессов эндометрия и метаболических изменений. Несмотря на то, что онкологические аспекты поликистоза яичников известны издавна [4,5,8,10], проблема профилактики и дифференцированной терапии с учетом современных представлений об эндокринно-метаболических нарушениях остается актуальной не только в медицинском, но и социальном аспекте и требует дальнейших исследований.

У женщин данной группы фиксировался регулярный овулярный менструальный цикл на фоне нормативных показателей гонадотропинов и половых стероидов. Следует отметить возраст женщин в данной группе, который составил 26,7±0,4 года. При этом длительность бесплодия у этих женщин составило 2,2±0,3 года. Также из клинических и анамнестических данных видно, что бесплодие было первичным почти 70% женщин в данной группе. Что касается причин, здесь нами выявлены следующие причины: трубно-перитонеальный фактор и эндометриоз. Следует сказать, что до момента настоящего исследования, постоянно обследовались и получали лечение почти половина женщин.

Важным аспектом и огромное значение в бесплодии имели женщины с ожирением, вернее с метаболическим синдромом. Следует отметить, что в данной группе женщин, ожирение наблюдалось в 14% случаев. Известно, что метаболический синдром является одним из факторов неблагоприятного течения заболевания. Так, средние значения ИМТ в первой данной описываемой группе составило 25,1±1,3 кг/м^2. Также инсулинорезистность встречалась в 7,8% случаев, гипотериоз в 1 случаи. Что касается женщин с ожирением, что встречалось в 14% случаев, то мы видим, что для этих женщин была характерна немного иная гиперпластическая активность яичников. Так, молекулярные исследования показали, что высокая экспрессия p53 выявлена в 3% случаев, умеренная – в 44% случаев, а отрицательная в 53% случаев. Так показана умеренная активность гиперпластической реакции у женщин с ожирением. При этом экспрессия Ki-67 была выявлена как умеренная экспрессия, что еще раз подтверждает незначительную гиперпластическую реакцию, высокая экспрессия в данной группе не выявлена. Более того, для 1 – й группы женщин были характерны сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистой системы – 8%, желудочно-кишечные – в16%, анемия – в 11%, мочевыделительной системы – в 9%, заболевания органов дыхания – 6%.

Что касается гинекологических заболеваний, то в этой группе на фоне невыраженной гиперплазии встречаются следующие заболевания, такие как, полипы – 8%, патология маточных труб – 33%, спаечный процесс в области малого таза – 3%. Что касается овариального резерва, то в первой группе наблюдался самый низкий уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона, пролактина и прогестерона при сравнении с данными других двух групп.

Далее представлены данные анализа женщин с 3-й группы, это были женщины с бесплодием на фоне поликистоза яичников. Проведенные молекулярные исследования показали, что иммуногистохимически при данном течении пролиферативного процесса наблюдается высокая экспрессия p53 в 25% случаев, умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 42% случаев, и отрицательная экспрессия в 33% случаев. Как видно, при данном пролиферативном процессе наблюдается высокая частота активности пролиферации по сравнению с умеренной и отрицательной экспрессией, что и объясняет выраженный гиперпластический процесс у женщин с клинически выраженным поликистозом яичника.

Так, умеренная экспрессия Ki-67 в третьей группе женщин наблюдается в 45% случаев женщин, высокая у 49% случаев женщин, а отрицательная – у 6% случаев. Данный маркер является маркером пролиферации и экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и отражает величину пролиферативного пула, что доказывает более выраженное преобладание пролиферативных процессов при поликистозе яичников в данной группе женщин.

Что касается второй группы пациентов, которых было 48 женщин с СПКЯ и которые после лечения забеременели, то в данной группе женщин все же наблюдается не такая выраженная пролиферация как в третей группе. Клинические исследования показали, что в третьей группе женщин по сравнению со второй группой выявлена достоверно повышенная частота инсулирезистентности (19.8%) по сравнению

в 16,7% во второй группе, также сахарный диабет как диагноз был выявлен у женщин в третей группе, почти 3% случаев, далее анализ показал, что в третей группе выявлено гиперпролактинемия в 4% случаев, гипотериоз – в 4,2% случаев. И также имеют сердечно сосудистые заболевания, которые встречаются в 51% случаев, когда во второй группе – в 35% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта в третей группе встречается в 28% случаев, анемия – в 24%, заболевания мочевыделительной системы – в 24% случаев, заболевания органов дыхания – в 21% случаев.

Как видно, из приведенных данных, третья группа женщин с поликистозом яичников оказалась наиболее сложной с сопутствующими заболеваниями, с выраженной картиной пролиферации и гиперплазии. Проведенный анализ показал достоверность различий между группами, особенно между второй и третьей группами женщин.

Из приведенных выше данных, установлены характерные выраженные клинические и молекулярные признаки поликистоза яичников, которые оказались характерными для женщин с данной патологией. Также к этим признакам относятся характеристика овариального резерва, где достоверное повышение уровня ЛГ отмечалось у женщин 2 и 3 групп ($p<0,05$). У женщин третей группы фиксировалось достоверное повышение значений ЛГ по отношению со второй группой ($p<0,05$). Уровень общего тестостерона у женщин третей группы отмечался достоверно повышенным при сравнении с первой и второй группой женщин ($p<0,05$).

В третьей группе женщин с СПКЯ показатель среднего объема яичников и числа антральных фолликулов оказался достоверно больше по сравнению с данными женщин. Все это объясняется выраженной пролиферацией, то есть, гиперплазией яичников, что можно обосновать выявленными повышенными маркерами пролиферации. Следовательно, статистически значимые различия выявлены между исследованными группами в таких показателях как объем яичников и число антральных фолликулов. Из полученных нами данных следует, что чем выше пролиферация и выраженные значения гиперплазии, тем выше вероятность развития бесплодия у пациенток с СПКЯ. Именно в третей группе женщин наблюдались самые высокие показатели ИМТ неблагоприятно влияющие на течение заболевания в 48% случаев ($p<0,05$-$0,01$). Нужно отметить, что при опросе женщины третьей группы при попытках снизить свой вес не отмечали положительных результатов. Иммуногистохимические исследования показали, что выявлена выраженная гиперпластическая активность яичников, которая показала следующую картину: высокая экспрессия p53 выявлена в 16% случаев, умеренная – в 57% случаев, а отрицательная в 27% случаев. Так высокая активность экспрессии p53+ встречалась чаще, чем в 1 и 2-лй группах женщин. При этом экспрессия Ki-67 также чаще встречалась в данной группе женщин, чем в первой и второй группах и составила высокая экспрессия 24% встречаемости, что подтверждает выраженную гиперпластическую реакцию.

Вторая группа характеризовалась следующей иммуногистохимической картиной: высокая экспрессия p53 в 14% случаев, умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 36% случаев, и отрицательная экспрессия в 50% случаев. Умеренная экспрессия Ki-67 в третьей группе женщин наблюдается в 51% случаев женщин, высокая у 31% случаев женщин, а отрицательная – у 18% случаев.

Таким образом, при сопоставлении клинико-лабораторных и молекулярных данных нами вырисовывается картина пролиферации, которая характеризуется тремя основными видами экспрессии, которые мы можем охарактеризовать и представить в виде логически сложенной картины. Так, оказалось, что высокая и умеренная экспрессии наиболее была характерна для 3-й группы женщин с выраженной клинической картиной. А для 1-й группы женщин была наиболее характерна выраженная умеренная картина пролиферации с отрицательной экспрессией p53.

Как показали иммуногистохимические исследования материала в совокупности с клиническими данными и лабораторными, все это позволяет получить морфологическое описание процесса, оценку уровня пролиферации, оценку уровня экспрессии различных рецепторов, что дает точную оценку дальнейшего развития и прогноза патологического процесса. Так же нужно отметить, что ИГХ исследования существенно увеличивают диагностические возможности морфологических исследований и используются в целях идентификации точного гистогенеза, что позволяет объективировать диагноз, дифференциальной диагностики новообразований и гиперпластических и пролиферативных процессов, имеющих морфологическое сходство.

Так, по данным литературы и согласно нашим данным, перспективным маркером пролиферации является антиген Ki-67, который экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и соответственно отражающий величину пролиферативного пула. Так, нами было проведено ИГХ исследование, направленное на определение активности гиперплазии яичников. В процессе проведения ИГХ исследования, в образцах ткани яичников, имеющие в своем составе клетки с антигенами Ki-67, добавили специально синтезированные меченные антитела. В процессе реакции сформировались комплексы «антиген - антитело», которые демонстрируют количество клеток, находящихся в активной фазе деления, далее высчитывали индекс пролиферативной активности, который указывался в процентах. Известно, что Ki-67 присутствует в ядрах клеток на всем протяжении жизненного цикла клетки, кроме G0 и G1. Присутствие этого гена в клетках, во всех

фазах митотического цикла, отсутствие при переходе в период покоя и вовремя репарации ДНК, позволяют считать Ki-67 идеальным маркером пролиферации, особенно при оценке активности пролиферативного процесса, роста опухоли или патологической ткани, что имеет немаловажную роль для характеристики онкологической сущности опухоли и её агрессивности, при которых данный показатель может быть выбран, как один из решающих факторов прогноза [3,4,7,9,13,15,19]. Таким образом, выявленная повышенная экспрессия Ki-67 в данном исследовании является независимом фактором пролиферативного процесса. Диагностическим и прогностическим признаком гиперплазии является гиперэкспрессия белка мутантного типа mtp 53. Часто используют комплекс признаков, которые позволяют максимально уточнить свойства исследуемого гиперпластического процесса.

ВЫВОДЫ

Иммуногистохимические исследования показали, для женщин 1 группы было характерно: умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 32% случаев, отрицательная – в 67% случаев, высокая – нет случаев. Умеренная экспрессия Ki-67 наблюдается в 68% случаев женщин, высокая у 18% случаев женщин, а отрицательная – у 21%. Данный маркер является маркером пролиферации и экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и отражает величину пролиферативного пула, что доказывает преобладание пролиферативных процессов при поликистозе яичников, все это доказывает наличие гиперпластических процессов эндометрия и метаболических изменений. Следовательно, наблюдается преобладание умеренной экспрессии Ki-67 в 68% случаев над высокой и умеренной экспрессиями p53 и Ki-67, что указывает на незначительное выраженную гиперплазию и пролиферацию.

Во всех группах выявлены женщины с ожирением, вернее с метаболическим синдромом. Молекулярные исследования показали, что высокая экспрессия p53 выявлена в 3% случаев, умеренная – в 44% случаев, а отрицательная в 53%. Так показана умеренная активность гиперпластической реакции у женщин с ожирением. При этом экспрессия Ki-67 была выявлена как умеренная экспрессия, что еще раз подтверждает незначительную гиперпластическую реакцию, высокая экспрессия в данной группе не выявлена.

Для женщин в 3 группе было характерно: высокая экспрессия p53 в 25% случаев, умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 42% случаев, и отрицательная экспрессия в 33% случаев. Умеренная экспрессия Ki-67 в третьей группе женщин наблюдается в 45% случаев женщин, высокая у 49% случаев женщин, а отрицательная – у 6% случаев. Следовательно, наблюдается преобладание высокой и умеренной экспрессии Ki-67 в 49% и 45% случаев над высокой и умеренной экспрессиями p53, что указывает на более выраженную гиперплазию и пролиферацию в ткани яичников.

Для женщин 2 группы было характерно: высокая экспрессия p53 в 14% случаев, умеренная экспрессия пролиферативной активности p53 в 36% случаев, и отрицательная экспрессия в 50% случаев. Умеренная экспрессия Ki-67 в третьей группе женщин наблюдается в 51% случаев женщин, высокая у 31% случаев женщин, а отрицательная – у 18% случаев. Следовательно, наблюдается преобладание умеренной экспрессии Ki-67 в 51% случаев над высокой и умеренной экспрессиями p53, что указывает на значительно выраженную гиперплазию и пролиферацию в ткани яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J. S., Legro R. S., et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. Nat. Rev. Dis. Primers 2:16057. 10.1038/nrdp.2016.57.
2. Baillie J. K., Barnett M. W., Upton K. R., Gerhardt D. J., Richmond T. A., De Sapio F., et al. (2011). Somatic retrotransposition alters the genetic landscape of the human brain. Nature 479 534–537. 10.1038/nature10531.
3. Beck C. R., Collier P., Macfarlane C., Malig M., Kidd J. M., Eichler E. E., et al. (2010). LINE-1 retrotransposition activity in human genomes. Cell 141 1159–1170. 10.1016/j.cell.2010.05.021.
4. Bolger A. M., Lohse M., Usadel B. (2014). Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. Bioinformatics 30 2114–2120. 10.1093/bioinformatics/btu170.
5. Cardozo E., Pavone M. E., Hirshfeld-Cytron J. E. (2011). Metabolic syndrome and oocyte quality. Trends Endocrinol. Metab. 22 103–109. 10.1016/j.tem.2010.12.002.
6. Chang H. M., Qiao J., Leung P. C. (2016). Oocyte-somatic cell interactions in the human ovary-novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors. Hum. Reprod. Update 23 1–18. 10.1093/humupd/dmw039.
7. Chappell N. R., Zhou B., Schutt A. K., Gibbons W. E., Blesson C. S. (2020). Prenatal androgen induced lean PCOS impairs mitochondria and mRNA profiles in oocytes. Endocr. Connect 9 261–270. 10.1530/EC-19-0553.
8. Clark A. M., Ledger W., Galletly C., Tomlinson L., Blaney F., Wang X., et al. (1995). Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum. Reprod. 10 2705–2712. 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135772.
9. Cui L., Li G., Zhong W., Bian Y., Su S., Sheng Y., et al. (2015). Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature. Hum. Reprod. 30 732–736. 10.1093/humrep/deu361.

10. Dor J., Shulman A., Levran D., Ben-Rafael Z., Rudak E., Mashiach S. (1990). The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. Hum. Reprod. 5 816–818. 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137189.
11. Edry I., Sela-Abramovich S., Dekel N. (2006). Meiotic arrest of oocytes depends on cell-to-cell communication in the ovarian follicle. Mol. Cell Endocrinol. 252 102–106. 10.1016/j.mce.2006.03.009.
12. Friedli M., Trono D. (2015). The developmental control of transposable elements and the evolution of higher species. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 31 429–451. 10.1146/annurev-cellbio-100814-125514.
13. Gershon E., Plaks V., Dekel N. (2008). Gap junctions in the ovary: expression, localization and function. Mol. Cell Endocrinol. 282 18–25. 10.1016/j.mce.2007.11.001.
14. Heijnen E. M., Eijkemans M. J., Hughes E. G., Laven J. S., Macklon N. S., Fauser B. C. (2006). A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. Update 12 13–21. 10.1093/humupd/dmi036.
15. Li T., Mo H., Chen W., Li L., Xiao Y., Zhang J., et al. (2017). Role of the PI3K-Akt signaling pathway in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Reprod. Sci. 24 646–655. 10.1177/1933719116667606.
16. Ma X., Fan L., Meng Y., Hou Z., Mao Y. D., Wang W., et al. (2007). Proteomic analysis of human ovaries from normal and polycystic ovarian syndrome. Mol. Hum. Reprod. 13 527–535. 10.1093/molehr/gam036.
17. Nelson-Degrave V. L., Wickenheisser J. K., Hendricks K. L., Asano T., Fujishiro M., Legro R. S., et al. (2005). Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. Mol. Endocrinol. 19 379–390. 10.1210/me.2004-0178.
18. Ou X. H., Li S., Wang Z. B., Li M., Quan S., Xing F., et al. (2012). Maternal insulin resistance causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mouse oocytes. Hum. Reprod. 27 2130–2145. 10.1093/humrep/des137.
19. Pruksananonda K., Wasinarom A., Sereepapong W., Sirayapiwat P., Rattanatanyong P., Mutirangura A. (2016). Epigenetic modification of long interspersed elements-1 in cumulus cells of mature and immature oocytes from patients with polycystic ovary syndrome. Clin. Exp. Reprod. Med. 43 82–89. 10.5653/cerm.2016.43.2.82.
20. Qiao J., Feng H. L. (2011). Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Hum. Reprod. Update 17 17–33. 10.1093/humupd/dmq032.
21. Risal S., Pei Y., Lu H., Manti M., Fornes R., Pui H. P., et al. (2019). Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. Nat. Med. 25 1894–1904. 10.1038/s41591-019-0666-1.
22. Wood J. R., Dumesic D. A., Abbott D. H., Strauss J. F., III (2007). Molecular abnormalities in oocytes from women with polycystic ovary syndrome revealed by microarray analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 705–713. 10.1210/jc.2006-2123.

УДК:618.3-06:578.834.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПОДТВЕРЖДЕННЫМ ДИАГНОЗОМ COVID-19, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Мусаходжаева Д.А., Мухамедова Б.У., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамоваа Н.Б., Шоикрамова Н.Х.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

ХУЛОСА

Турли оғирлик даражасида ЯКИ (янги коронавирус инфекцияси) COVID-19 билан касалланиб ўтган 70 нафар ҳомиладор аёллар иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларига баҳо берилди. Лаборатор текширувлар таҳлилига кўра, COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда бир қатор кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Креатинин ва тробоцитлар миқдорининг меъёрдан пасайиши она ва ҳомилада сурункали ишемия ривожланишига олиб келади, бу эса туғруқнинг патологик асоратларини ривожланишига олиб келади. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда цитокинлар, хусусан IL-1b ва IL-8 ишлаб чиқаришнинг кўпайиши ҳомила учун энг ҳавфли иммунитет реакциясига воситачилик қилувчи она Th1 ҳужайраларининг фаоллашишини кўрсатади. Яллигланишга қарши цитокинларнинг кўпайиши амниотик мембраналар томонидан простагландинлар синтезининг ўсишига олиб келади, бу эса туғруқ жараёнининг муддатидан эрта бошланишига сабабчи бўлади.

Калит сўзлар: *SARS-CoV-2, ҳомиладорлик, COVID-19, иммунология, ҳомила.*

SUMMARY

Immunological and biochemical parameters were assessed in 70 patients who underwent COVID-19 of varying severity, depending on the course and outcome of pregnancy.The analysis of the obtained results showed reliable changes of the studied parameters in the examined pregnant women with COVID-19. A decrease in creatinine and platelet levels was revealed, which cause the development of chronic ischemia in mother and fetus, which induces the development of pathological complications of childbirth. Increased production of cytokines, in particular IL-1β and IL-8 in pregnant women with COVID-19, indicates the activation of maternal Th1 cells, which mediate the most dangerous cellular immune response for the fetus. Increased levels of pro-inflammatory cytokines lead to increased synthesis of prostaglandins by amniotic membranes, and this, in turn, contributes to premature labor progression.

Keywords: *SARS-CoV-2, pregnancy, fetus, cytokines, biochemical parameters.*

Инфекционные заболевания во время беременности являются потенциально опасными как для здоровья матери, так и для здоровья будущего ребенка [1,3]. 11 марта 2020 г. всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19. Эта проблема не потеряла своей актуальности до сегодняшнего дня. Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 вызывает огромное беспокойство о здоровье беременных из-за физиологических изменений иммунитета во время беременности, восприимчивости будущей матери к респираторным инфекциям, повышенной потребности в кислороде и риска применения медикаментозной терапии во время беременности [1- 4].

Физиологические изменения в иммунной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах при беременности позволяют сделать предположение о том, что беременные женщины особенно уязвимы к воздействию патогенных инфекционных агентов и развитию тяжелой инфекции, что, в свою очередь, может привести к более высокой заболеваемости и смертности матери и плода. У беременных с пневмонией чаще происходят преждевременные роды, рождаются недоношенные дети с низкой массой тела, выше частота проведения кесарева сечения [6, 8].

Кроме того, во время беременности повышается предрасположенность к развитию гипертензии и гестационного сахарного диабета, которые в настоящее время являются признанными факторами риска развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусами, в том числе и SARS-CoV-2. Однако до сих пор нет достаточных данных для оценки воздействия инфекции SARS-CoV-2 на здоровье беременных и новорожденных [1,9,10].

Помимо изменений, происходящих в иммунной системе при беременности, есть еще и системные физиологические изменения в сосудистом русле, в частности увеличение объема материнской крови, увеличение частоты сердечных сокращений, ударного объема и, как следствие, увеличение сердечного

выброса на 30-50%, снижение сосудистого сопротивления; в дыхательной системе – снижение функциональной остаточной емкости и снижение экскурсии грудной клетки. Беременность – это состояние гиперкоагуляции с повышенным образованием тромбина и усилением внутрисосудистого воспаления. Все указанные факторы позволяют предположить бóльшую уязвимость беременных по отношению к инфекции COVID-19, чем в общей популяции [2,13,14,16,19,21].

Однако, рядом авторов показано, что у беременных женщин с COVID-19 не выявлено более тяжелого течения заболевания по сравнению с общей популяцией; у этой когорты беременных повышена частота преждевременных родов, что связано с состоянием матери и плода в условиях снижения оксигенации крови матери; не отмечено влияния инфекционного процесса на акушерские осложнения; не получены данные, подтверждающие вертикальный путь передачи вируса [10, 11].

Необходимо отметить, что влияние на беременность инфекции SARS-CoV-2 всем нам еще предстоит определить, необходимы согласованные глобальные усилия для установления ее влияния на имплантацию, рост и развитие плода, роды и здоровье новорожденных.

Цель исследования - на основании определения иммунологических и биохимических показателей у беременных женщин, больных коронавирусной инфекцией для профилактики акушерских осложнений, обосновать возможность и целесообразность дифференцированного подхода к их ведению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были взяты под наблюдение 78 беременных женщин со сроком гестации 29-36 недель, перенесших коронавирусную инфекцию различной степени тяжести, госпитализированных и родоразрешенных в родильном комплексе №3 г. Ташкента. Обследованные женщины составили 2 группы в зависимости от степени тяжести заболевания: 43 - были с легкой и средней степенью тяжести и 35 - с тяжелым течением. Контрольную группу составили 34 женщины с физиологическим течением беременности.

Все пациентки в процессе исследования (при госпитализации и перед выпиской из стационара) проходили комплексное анамнестическое, клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, которое включало ОАК, биохимические исследования, коагулограмму.

Иммунологические исследования проводили изучением уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФНγ и ИФНα) методом ИФА с использованием тест-наборов АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ), согласно прилагаемой инструкции.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента, используя стандартный пакет статистических программ Windows 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном периоде, средний возраст которых составил 29,8±3,8 лет. Клинические проявления пациенток с подтвержденным COVID-19 включали лихорадку, сухой кашель и утомляемость. Наиболее частыми симптомами в начале были лихорадка (47/746%), кашель (48/76,2%), больное горло и стеснение в груди (40/37,0%). Менее распространенными симптомами были утомляемость (23/36,5%), вздутие живота и диарея (13/20,6%), боль в горле (7/11,1%), озноб (2/3,2%). Лихорадка – повышение температуры часто первый симптом коронавируса. Анализ анамнестических данных показал, что температура от 37 С до 38 С в основном была у больных женщин со среднетяжелым течением (55,1%), а температура от 38 С до 39 С чаще встречалась среди тяжелых пациенток (56,7%). Кашель у больных беременных женщин коронавирусной инфекцией отличался сухим характером, иногда с незначительным количеством мокроты. По ощущениям кашель был раздражающим, на который жаловались 79,5% пациенток со среднетяжелым течением и 70,0% - с тяжелым течением заболевания.

У 18,5% больных COVID-19 было проявление гастроинтестинальных форм желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, диарея, тошнота, рвота). Как показала практика, диарея может предшествовать, сопровождать респираторные симптомы, но может быть единственным проявлением коронавирусной инфекции, у которых наблюдалась умеренная лихорадка, миалгия, вялость, головная боль, боль в животе.

Общая слабость, ломота и мышечные боли – все это проявление интоксикации синдрома при коронавирусе.

У 18 беременных женщин с COVID-19 (28,6%) также были обнаружены отклонения в функциональном состоянии печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Механизмы повреждения печени при COVID-19 мало изучены. Среди возможных факторов повреждения рассматривается вирус-индуцированное влияние, системное воспаление «цитокиновый шторм», гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и др.

Всем больным измеряли артериальное давление (АД), пульс, частоту дыхания, концентрацию кислорода в крови (сатурация). Надо отметить, что у среднетяжёлых больных при повышении температуры отмечалось учащение пульса (89,54±1,36 уд/минут). При тяжёлом течении наблюдалось учащение пульса до 96,86±3,00 ударов в минуту. При анализе анамнестических данных были изучены не только данные физикального обследования, но и проведенные лабораторные исследования. В первую очередь, как стандарт, проанализировали данные общего анализа крови (ОАК) (Таблица 1). Концентрация гемоглоби-

на в обеих группах была в пределах нормы, 106,04 ± 1,20г/л в среднетяжёлой группе и 109,69 ± 1,83г/л у тяжёлых больных.

Уровень лейкоцитов у больных беременных женщин был повышенным, а уровень лимфоцитов - сниженным (P<0,01).

Таблица 1

Показатели лабораторных исследований у беременных женщин.

Показатели	Физ/бер	Беременные с COVID-19	
		Ср.ст.тяж.	Тяж.ст.тяж
Hb, г/л	110,8 ± 4,1	98,5 ± 3,8	93,2 ± 3,4*
Эритр, млн./мкл	3,9 - 4,2	3,7 – 3,85	3,3 – 3,7
Лейк., тыс/мкл	7,9 ± 0,8	8,6 ± 0,78	13,3 ± 0,9*
Лимф., %	28,5 ± 1,1	19,6 ± 1,2*	18,3 ± 1,1*
Сег/ядер, %	69,5 ± 1,2	73,8 ± 1,3*	65,3 ± 1,2
ПРК, нг/мл	0,03 ± 0,001	0,32 ± 0,05*	0,35 ± 0,08*
СОЭ, мм/час	14,2 ± 0,2	30,4 ± 1,7*	32,8 ± 2,26*

Примечание: *Значения достоверны относительно физ/бер (P<0,05-0,001).

Соответственно, воспалительный процесс сопровождался повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), которое было резко повышенным у всех пациенток. Также всем пациентам определялся уровень следующих биохимических анализов: аланинаминотрансфераза (АЛТ); аспартатамино-трансфераза (АСТ); общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин; мочевина; креатинин; С-реактивный белок (СРБ); общий белок; концентрация глюкозы в крови.

Обзор данных зарубежных и отечественных публикаций, а также методических пособий, показал, что рекомендуется определение параметров коагулограммы, уровня Д-димера и прокальцитонина в крови, что необходимо для определения степени тяжести COVID-19 и для назначения соответствующей терапии [14,16,19]. Как известно, коагулограмма или гемостазиограмма – это комплексное гематологическое исследование крови, направленное на оценку состояния системы гемостаза (свертывание крови). В систему гемостаза входят клетки крови (тромбоциты) и специфические белки (факторы свертывания), содержащиеся в тромбоцитах. Суть коагулограммы – оценка активности белков свертывающей системы крови. В коагулограмму входят следующие параметры: 1) Активированое частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), 2) Протромбиновый индекс (ПТИ), 3) Тромбиновое время (ТВ), 4) Фибриноген. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) характеризует внутренний путь свертывания крови. АЧТВ представляет собой время, за которое формируется сгусток в образце плазмы крови, после добавления к ней специальных активаторов этого процесса.

Таблица 2

Гемограмма у обследованных женщин.

Показатели	Физ/бер	Беременные с COVID-19	
		Ср.ст.тяж.	Тяж.ст.тяж
Д-димер, мкгFEU/мл	1,27 ± 0,14	1,76 ± 0,16*	2,38 ± 0,23*
Фибриноген, нг/мл	4,6 ± 0,21	4,2±0,19	3,8 ± 0,13*
Ферритин, Нг/мл	<20,0	32,6 ± 2,8*	34,1 ± 3,1*
СРБ, мг/мл	13,8 ± 1,9	25,7 ± 2,6*	28,6 ± 3,68*

Примечание: *Значения достоверны относительно физ/бер (P<0,05-0,001).

Уровень фибриногена у пациенток был несколько ниже значений контрольной группой, а при тяжёлом течении – достоверно ниже 4,2 ± 0,19 мкгFEU/мл, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 4,6 ± 0,21 нг/л. Уровень Д-димера у больных беременных со среднетяжёлым течением тоже был повышен в 1,4 раза чем в контрольной группе. При тяжёлом течении уровень Д-димера составил 3,096 ± 0,28 мкгFEU/мл, что почти в 2 раз выше, чем в норме.

При среднетяжёлом течении коронавирусной инфекции уровень АЧТВ (1,13±0,02 секунд), ТВ (14,76±0,23 секунд), ПТИ (105,99±0,84%) был чуть повышен чем у женщин контрольной группы. Но при тяжёлом течении болезни эти показатели были значительно выше.

Таким образом, наиболее частыми отклонениями у беременных с коронавирусной инфекцией были: повышенный уровень D-димера (82%), повышенный уровень нейтрофилов (81%), повышенный уровень С-реактивного белка (69%), снижение количества лимфоцитов (59%), тромбоцитопения (48,3%), повышенный уровень ферритина (39,6%).

Нами было проведено изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у беременных женщин находившихся в сроках от 29 – до 36 недель гестации и в зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19. Анализ результатов показал, что

у женщин со средне тяжёлым течением COVID-19, уровень IL-1β повысился в 1,55 раза по сравнению с данными контрольной группы (физиологически протекающей беременностью), (P<0,001). При тяжёлом течении болезни уровень IL-1β был выше в 1,6 раза, (P<0,001). Необходимо отметить, что максимальное повышение уровня IL-1β наблюдалось у женщин с крайне тяжёлым течением, (P<0,001), (табл.3).

Дисбаланс цитокинов является одной из причин утяжеления гестационного процесса при коронавирусной инфекции. Литературные данные свидетельствуют о том, что патогены могут оказывать разнонаправленное действие на продукцию различных цитокинов. Чаще всего их иммуносупрессивное влияние выражено в снижении уровня интерферонов и в усилении продукции противовоспалительного цитокина IL-4. Выявлено, что максимальный уровень IL-4 наблюдался у женщин 1-группы, уровень данного цитокина составил 87,6±4,9 пг/мл. А у тяжёлой с течением COVID-19 уровень IL-4 был 1,85 раза ниже контрольных значений (P<0,01).

Определение концентрации IL-6 в крови может быть использовано как маркер активации иммунной системы. В норме IL-6 в крови присутствует в незначительных количествах или не обнаруживается совсем. Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень IL-6 у пациентов со средней тяжестью течения достоверно повышен и составил в среднем 90,5±5,3 пг/мл (P<0,05), в того времени контрольное значение составило – 54,4±2,9 пг/мл. Концентрация этого показателя в группе с тяжёлым течением была в 1,75 раза выше и составила 95,1±4**,**2 пг/мл (P<0,05).

Таблица 3

Уровень цитокинов у беременных женщин.

Показатели	Физ/бер	Средн. тяж.	Тяжелая ст.
ИЛ-1β, пг/мл	185 ± 14,5	285,6 ± 11,5*	296 ± 9,9*
ИЛ-4, пг/мл	140,4 ± 16,3	87,6 ± 4,9*	75,9 ± 4,0*
ИЛ-6, пг/мл	54,4 ± 2,9	90,5 ± 5,3*	95,1 ± 4,2*
ИЛ-8, пг/мл	19,54 ± 1,8	124,4 ± 4,7*	146,9 ± 4,9*
ИФНγ, пг/мл	31,4 ± 2,4	43,4 ± 3,05*	55,4 ± 2,4*
IFN-α	25,50 ± 1,19	17,75 ± 0,65*	14,55 ± 0,97*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к группе женщин с физиологической беременностью (P<0,05 - 0,001).

У беременных женщин с различной степенью тяжести COVID-19 концентрация IL-8 была достоверно повышенной. Так, у средней тяжести течения болезни уровень IL-8 в 6,4 раза выше показателей контрольной группы (P<0,001). Но при тяжёлом течении эти показатели были чуть выше, в 7,5 раза выше чем контрольной группы. Коронавирус использует многочисленные механизмы подавления интерфероногенеза и уклонения от иммунного ответа. Подавление системы интерферон при коронавирусной инфекции ассоциировано с тяжестью клинических проявлений заболевания. Анализ результатов исследования показал, что у беременных женщин со средней степенью тяжести COVID-19 уровень IFNα был в 1,4 раза ниже данных контрольной группы (P<0,05), (P<0,05). У женщин с тяжёлым течением был ещё ниже (P<0,05) чем в контрольной группе. Уровень IFNγ, являющегося интерфероном II типа, повышен у больных с отсутствием должного контроля за развитием коронавирусной инфекции. Видимо, при COVID-19 решающую роль в дисбалансе реакций врожденного иммунитета играет недостаточный синтез IFNα на ранних стадиях инфекции. Суть нарушения баланса заключалась в низком синтезе IFNα на начальном этапе инфицирования, который сопровождался в ответ на интенсивную репликацию вируса происходил запуск синтеза провоспалительных цитокинов, а затем и гиперпродукции IFNγ и повышенный синтез IFNγ вел к усилению воспалительной реакции с массивным выходом лейкоцитов в ткань легких. Полученные результаты наших исследований согласуются с данными ранее опубликованной литературы немногочисленных авторов, подтверждая роль цитокинового статуса при COVID-19. Хуанг и др. (2020 г.) сообщили, что у пациенток, инфицированных 2019-nCoV, наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке, особенно IL-6, IL1β, IFNγ, что может вызывать активацию клеток Th-1.

Следовательно, цитокиновый шторм - это тяжелое клиническое состояние при беременности, вызванное системным гипервоспалением, которое приводит к серьезным акушерским осложнениям.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в основе развития осложнений гестационного периода под воздействием коронавирусной инфекции лежат иммунологические нарушения. Следовательно, иммунологические параметры, такие как IL-1β и IL -8, начиная с раннего периода заболевания COVID-19, могут служить надежным прогностическим и диагностическим критерием осложнений гестационного процесса

Изменения в показателях гуморального и биохимического анализов крови в динамике у женщин групп 1 и 2, диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования специфического иммунного ответа на внедрение SARS-CoV-2 для понимания закономерностей течения заболевания при

беременности, что в дальнейшем поможет во многом определить акушерскую тактику для улучшения перинатальных исходов.

ВЫВОДЫ

Определены значимые изменения результатов клинико-лабораторного обследования, достоверно отражающие степень состояния пациенток, подлежащие трактовке в качестве предикторов неблагоприятных исходов беременности на фоне COVID-19 и как потенциально оправданного серьезного основания для принятия решения в ключе своевременного родоразрешения с целью благополучного исхода для матери и ребенка.

Уменьшение количества креатинина и тромбоцитов обусловливают развитие хронической ишемии у матери и плода, что индуцирует развитие патологических родов.

Усиленная продукция цитокинов, в частности IL-1β, IL-6 и IL-8 у беременных женщин с COVID-19, свидетельствует об активации материнских Th1-клеток, опосредующих наиболее опасный для плода клеточный иммунный ответ. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов приводит к увеличению синтеза простагландинов амниотическими оболочками, что способствует преждевременному развитию родовой деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021;27(3):7077. https://doi.org/10.17116/repro20212703170
2. Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Вечорко В.И., Азнаурова Я.Б., Конышева О.В. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты. Проблемы репродукции. 2020;26(4):6-13. https://doi.org/10.17116/repro2020260416
3. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Филиппов О.С., Конышева О.В., Ляшко Е.С., Казначеева Т.В., Фаттахова Д.Н., Горбачева Е.Ю. Особенности родовспоможения у беременных с коронавирусной инфекцией. Проблемы репродукции. 2020;26(5):8-16. https://doi.org/10.17116/repro2020260518
4. Вечорко В.И., Конышева О.В., Адамян Л.В. Родовспоможение у беременных с COVID-19. Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине, 19–21 января 2021 года. М. 2021.
5. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19 в режиме дистанционного дневного стационара с использованием цифровых технологий // Временное методическое руководство №71, Москва, 2020
6. Методика расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении. // МЗ Республики Беларусь // инструкция по применению. Минск, 2003. С-5-11.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 3 (25.01.2021). Ссылка активна на 22.02.21. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches /000/053/987/original/25012021_B_COVID-19_3.pdf?1611511848.
8. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. // Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. // Cell. (2020) 181:1489–501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. // Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet. (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-67362030183-5
10. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. // Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. // Expert Rev Clin Immunol. 2019 Aug;15(8):813–822. doi:10.1080/1744666x.2019.1629904.
11. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. // Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. // Nat Med. (2020) 26:1200–4.
12. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. // Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. // Crit Care Med. 2005 Jan;33(1):1–6; discussion 230-2. doi: 10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc.
13. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PM, Thouvenel C, et al. // Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. // medRxiv. [Preprint]. (2020). doi: 10.1101/2020.08.11.2017 1843
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. // Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. // Intensive Care Med. (2020) 46:846–8. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z
15. Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, Feinberg EC, Taylor HS, Toner JP, Kawwass JF; American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? Fertility and Sterility. 2020;113(6):1140-1149. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.025.
16. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. // Virus-Induced

Interferon-g Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. // Immunity (2018) 49:164– 177.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.005
17. Shimizu M. // Clinical features of cytokine storm syndrome. // Cham: Springer (2019). 31–42. doi: 10.1007/978-3-030-22094-5_3
18. Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. // Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. // J Immunol. (2011) 186:7264–8. doi:10.4049/jimmunol.0903490.
19. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2020;62:e62. https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062062
20. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. Physiological Reviews. 2021;101(1):303-18. https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020
21. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, vol. 191(1), pp. 292–297. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019.

УДК 618.03-06./008.6

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН СЫРДАРЬИНСКОГО ВИЛОЯТА РУЗ

Садыкова Х.З., Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А.
Перинатальный Центр Сырдарьинского вилоята,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу мақолада преэклампсия касаллиги келиб чиқиш сабаби ва омилларини ўрганиш мақсадида, 2020-2022 йилларда Сирдаре вилояти перинатал марказида олиб борилган туғруқлар тарихини ўрганиш мисолида талқин қилинган. Хусусан, 2020 йилда 5005 та, 2021 йилда - 6393 та ва 2022 йилда - 6202 та аелларнинг туғруқ тарихи талқин қилинган. Улардан 1277 нафари ПЭ касаллигидан даволанган.

Касаллик тарихларини ўрганиш шуни кўрсатдики, олдинги ҳомиладорликда ПЭ касаллиги кузатилган аелларнинг 65% да оғир ПЭ кузатилган ва ҳомиладорлик эрта туғруқ билан якунланган. ПЭ бўлган аелларнинг анамнезини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларда жуда кўп камқонлик ва сийдик инфекцияси касалликлари кузатилган, ва улардан туғилган чақалоқлар эса Апгар шкаласи бўйича паст баҳоланган.

***Калит сўзлар:** преэклампсия, фето-плацентар етишмовчилик, анамнез.*

SUMMARY

This article discusses the causes and predisposing factors leading to preeclampsia (PE), using the example of the regional perinatal center of the Syrdarya region of Uzbekistan for the period 2020-2022. Based on the study of the medical history of 5005 birth histories in 2020, 6393 histories in 2021 and 6202 birth histories in 2022, the authors draw conclusions about the causes and predisposing factors of preeclampsia. Of these, 1277 pregnant women were treated in the PC of the Syrdarya region. An analysis of the case histories of these pregnant women showed that pregnancy is most often complicated by distress of fetus. More than 65% of pregnant women who underwent repeated PE suffered from severe PE, which required early delivery. They often have a history of colds, IDA, and BMI. Newborns from patients with preeclampsia have low Apgar scores.

***Keywords:** preeclampsia, fetoplacental insufficiency, history.*

Ни одна проблема в акушерстве не вызывает столь пристального внимания, как развитие преэклампсии (ПЭ) и эклампсии. В последнее десятилетие во всех экономически развитых странах наблюдается тенденция к увеличению числа осложнений беременности за счет соматической и акушерской патологии [2,3,4]. Среди них особое место занимают гипертензивные состояния, в частности преэклампсия. Актуальность этого заболевания обусловлено не только тяжелыми последствиями для матери, такими как кровоизлияние в мозг, отек мозга, коагулопатические кровотечения [1,5,8,9]. ПЭ остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности, снижает качество последующей жизни женщин и нарушает психосоматическое развитие их детей [6,7,10]. По данным ВОЗ [3], ПЭ регистриру-

ется у 28% беременных, составляя основную часть всех гипертензивных состояний во время беременности. В мировой структуре материнской смертности доля ПЭ составляет 12%, а в развивающихся странах - 30%. При анализе этиологии этого заболевания большое значение придается сочетанию торможения второй волны цитотрофобластической инвазии, приводящей к нарушениям перестройки спиральных артерий и недостаточному поступлению крови к ткани плаценты, лежащему в основе маточно-плацентарной гипоксии, и нарушению роста плода, а также к дисфункции эндотелия, оксидантному стрессу, нарушению микроциркуляции [5,7]. Критерии ПЭ выработаны и известны [1, 3], включают прежде всего триаду признаков: артериальную гипертензию (АГ), протеинурию и отеки. Однако, согласно отечественным и зарубежным данным литературы, триада клинических признаков ПЭ наблюдается не во всех случаях заболевания. Встречаются также другие важные симптомы ПЭ: головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии; нарушение зрения [1, 10].

Целью исследования явилось выявление причин и предрасполагающих факторов развития преэклампсии у беременных женщин, проживающих в Сырдарьинском вилояте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведен ретроспективный клинический анализ по данным истории родов, прошедших в Перинатальном центре Сырдарьинского вилоята (области) РУз., за период 2019-2022 годы.

Было выявлено, что по Сырдарьинскому вилояту РУз за 2020 год произошло 20988 родов, из них в перинатальном центре (ПЦ) родили 5005 женщин. В 2021году по вилояту произошли 23092 родов, из них ПЦ родили 6393 женщин. В 2022 году по области родили 23171 женщин, из них в ПЦ родили 6202 женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из вышеизложенного, рождаемость за последние 3 года по вилояту возросла на 10% и более, в тоже время, ПЦ Сырдарьиноской области несет весомую нагрузку в родоразрешении и лечении осложнений беременности и родов по региону.

Несмотря на внедрение современных принципов «безопасного материнства», ведение беременности и родов согласно национальным стандартам и протоколам, по региону сохраняются высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности. За все время проведения ретроспективного анализа (3 года), отмечена 1 материнская смерть от тяжелой преэклампсии и массивного кровотечения в родах.

Что касается состояния плода, зарегистрировано, что во время беременности у них также имело место как проявления плацентарной дисфункции, так и синдром отставания роста плода (СОРП).

Так, анализ частоты встречаемости плацентарной дисфункции (ПД) показал, что в 2020 году среди наблюдавшихся в ПЦ Сырдарьинского вилоята (5005 беременных в третьем триместре), у 743 беременных были обнаружены допплерометрические признаки нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения (МППК) различной степени, что составило в среднем -14,8%.

В 2021 году, из 6393 наблюдавшихся ПЦ Сырдарьинского вилоята, у 1088 беременных выявлено НМППК различной степени, что составило в среднем 19,6%.

В 2022 году этот показатель также не имел тенденции к снижению и составил 21,2% (из 6022 беременных, у 1277 выявлены признаки НМППК).

Таким образом, в среднем у каждой шестой беременной была диагностирована фето-плацентарная недостаточность (ФПН), что требовало дальнейшего лечения и нередко и досрочного родоразрешения по показаниям со стороны плода. Все это, еще раз доказывает актуальность дальнейшего изучения причин и факторов развития ПД.

Далее нами был проведен анализ причин развития ФПН. Для этого нами было исследованы данные 1277 историй болезней беременных, за 2022 год, принимавших лечений в Сырдарьинском ПЦ.

Среди 1277 беременных, леченных в ПЦ Сырдарьинского вилоята, женщины 18-24 лет составили-6%, 25-29 лет -10%, 30-35 лет-25%, в тоже время больные старше 36 лет были -59%. Средний возраст беременных составил 31+-6,9 лет.

Изучение паритета родов показал, что среди исследованных беременных женщин, первобеременные, первородящие составили-18,6%, повторнобеременные, первородящие-23,8%, повторнородящие составили- 39,4%, а также 3 и более родов имели 18,2% женщин.

Анализ перенесенных детских инфекций показал, что наиболее часто женщины болели ОРИ-34%, вирусным гепатитом- 12%. Инфекция мочевого тракта наблюдалась у -17,1%, болезни ЖКТ были выявлены у -7 %беременных

Среди соматических заболеваний наиболее часто были выявлены – железодефицитная анемия (ЖДА)-46,8% и инфекция мочевого тракта- 26,5%. Также были женщины с заболеваниями ЖКТ- 12,2% и перенесенными вирусными гепатитами - 7,8%. Седи 1277 беременных, только 17 женщин отметили наличие пороки сердца, что составило в среднем - 1,3%.

Изучение гинекологического анамнеза показал, что наиболее часто наши больные страдали от вульвовагинитов и эктопии шейки матки. 7% беременных отметили на имеющее место миому матки.

Анализ течения данной беременности выявил, что у 72% женщин с ФПН, был выставлен диагноз-Преэклампсия различной степени. СОРП выявлен у 32% из них. НМППК завершился антенатальной гибелью плода у 11 % женщин. Многоплодие и Резус конфликт выявлен у -4% беременных. Маловодие отмечено у 15%, тогда как многоводие у 8 % беременных.

Роды завершились преждевременно - у 17% рожениц. У 9 % рожениц, роды осложнились преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и у 8% женщин в родах отмечалось аномалия родовой деятельности.

Анализ течения беременности у женщин с преэклампсией показал, что более 83% случаев у этих женщин была выявлена плацентарная дисфункция во время проведения допплерометрии в сроках гестации 27-30 недель. У 67% из них была выявлена преэклампсия тяжелой степени и у 33% случаев умеренной тяжести. У 9% развилась ПОНРП. У 35% беременных роды были завершены в сроках 28-33 недель, тогда как у 22 % в сроке более 34 недель беременности. Новорожденные от беременных с преэклампсией имели в 23% случаев были оценены педиатрами на 6-7 баллов по Апгару, в остальных случаях отмечена синяя или белая асфиксия плода, что было обусловлено ПД.

Проведенные мероприятия по ведению беременных с ФПН показал, что в основном внимание врачей было направлено на лечения основной патологии, назначались ангио протекторы, антиоксиданты, препараты магния и антагонисты канальцев кальция, а также витамины (2,5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ истории родов 1277 беременных, пролеченных в ПЦ Сырдарьинского вилоята показал, что частота ФПН не имеет тенденции к снижению. Наиболее часто ФПН развивается у беременных с преэклампсией, причем развивается тяжелая форма преэклампсии, что требует в более 65% случаев досрочного родоразрешения. Они имеют часто в анамнезе простудные заболевания, ЖДА и ИМТ. Новорожденные от больных преэклампсией имеют низкие баллы по Апгар.

Все вышеизложенное, еще раз доказывает необходимость более глубокого изучения причин и факторов риска ПЭ, внедрение новых биохимических, гормональных и иммунологических маркеров прогнозирования развития преэклампсии у беременных (4,6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Макаров О.В., Лысюк Е.Ю., Оленев А.С., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Османова А.П. Преэклампсия. Выбор акушерской тактики ведения. Журнал акушерства и женских болезней. – 2016.– 65(2).– С. 16-23. https://dx.doi.org/10.17816/JOWD65216-23
2. Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Стрижаков А.Н., Курцер М.А., Радзинский В.Е., Шалина Р.И. Какой классификации гестоза (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? Журнал акушерства и женских болезней. – 2013.– 62(1).– С.5-9.
3. Сидорова И.С. Причины материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в 2013 г. Акушерство и гинекология. – 2015.–1.– С.14-18.
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), Москва.– 2020.
5. Braunthal S., Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. SAGE open Med. 2019; 7:2050312119843700.
6. Cote A.-M., Brown M.A., Lam E., von Dadelszen P., Firoz T., Liston R.M., et al. Diagnostic accuracy of urinary spot proteinxreatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ. 2008; 336(7651):1003-6.
7. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. Semin Nephrol. – 2017.– 37(4):386-97.
8. Sobhy S., Dharmarajah K., Arroyo-Manzano D., Navanatnarajah R., Noblet J., Zamora J., et al. Type of obstetric anesthesia administered and complications in women with preeclampsia in low- and middle-income countries: A systematic review. Hypertens pregnancy. – 2017.– 36(4).– C. 326-36.
9. Ogura S., Suzuki J., Suzuki H. Antihypertensive drug therapy for women with non-severe hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. – 2019.– 42(5).– C. 699-707.
10. Webster K., Fishbum S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C., Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019; 366:15119.

УДК: 618.177.056.773

ВАЖНОСТЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЖЕНЩИН К СПЕРМЕ ПАРТНЕРА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ БЕСПЛОДИИ

Хикматова Н. И., Моисеева О.М.
Бухарский государственный медицинский институт,
Бухарский областной многопрофильный центр

XULOSA

Maqsad. *Ayollarni sherikning spermatozoidiga sezgirligi bepushtlikning rivojlanishini ma'lum omilidir. Sperma antigenlariga allergic reaktsiyalar ham mahalliy, ham umumiy allergic reaktsiyalar sifatida namoyon bo'lishi mumkin. Bularning barchasi bepushtlikni davolashda, shuningdek, IVF protseduralarida hisobga olinishi kerak.*

Tadqiqotning maqsadi *tos a'zolarining yallig'lanish kasalliklari bilan og'rigan bepusht ayollarning qon zardobida antisperm IgE antikorlarini aniqlash edi.*

Materiallar va usullar. *Yallig'lanish etiologiyasining bepushtligi bilan og'rigan reproduktiv yoshdagi 80 nafar ayol kuzatildi. O'rtacha yoshi 29±0,6 yil. Nazorat guruhi xuddi shu yoshdagi 35 nafar sog'lom ayollardan iborat edi. Antisperm zardobi IgE ni aniqlash uchun o'zgartirilgan Anti-Spermatozoa Antikor protokoli - ASA Serum ELISA, Demeditec Diagnostics (Germaniya) ishlatilgan. O'zgartirish faqat Fab fragmentlarini sperma antigenlariga olib boradigan antisperm IgE antikorlarini aniqlash uchun mo'ljallangan.*

Natijalar. *Tekshiruv shuni ko'rsatdiki, 45 (62,5%) bemorlarda turli xil opportunistik qin mikroflorasi, xlamidiya, sitomegalovirus, Gerpes simplex virusi, ureaplazma va ularning birlashmalari aniqlangan. Bepushtlik bilan og'rigan 7 (17,5%) bemorning qon zardobida sperma antijenlariga xos IgE antikorlari aniqlangan. Maksimal IgE darajasi nazorat guruhidagi ayollarda chegara qiymatidan 4 baravar yuqori edi. Umumiy IgE bilan bog'liqlik yo'q edi. Pearson korrelyatsiya koeffitsienti 0,024166 edi.*

Xulosa. *Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, IgE sperma oqsillariga ega bo'lgan ayollarning 50% gacha sperma bilan birinchi aloqada bo'lgan reaktsiya haqida xabar berishadi, bu esa mumkin bo'lgan o'zaro alerjenik reaktsiyani ko'rsatadi. Ehtimol, sperma va sperma sezgirligi bo'lgan ba'zi ayollar ilgari o'zaro allergen epitoplarga sezgir bo'lgan. Shunday qilib, "Can f 5" it prostate bezining kallikrein molekulalari va PSA (prostate o'ziga xos antijeni) o'rtasidagi tasavvurlar o'rnatildi. Bu masala alohida ilmiy tadqiqotga loyiqdir. Yallig'lanishli bepushtlik bilan og'rigan ayollarning 17,5 foizida sperma oqsillariga o'rnatilgan sezuvchanlik bepusht juftlarni davolashda shaxsiy yondashuvlarni tanlashda hisobga olinishi kerak. Bundan tashqari, IVF protsedurasi paytida sensibilizatsiya mavjudligini ham hisobga olish kerak.*

Kalit so'zlar: *bepushtlik, sperma uchun IgE antikorlari, tos a'zolarining yallig'lanish kasalliklari.*

SUMMARY

Objective. *Sensitization in women to partner sperm is a known factor in the development of infertility. Allergic reactions to sperm antigens can be manifested by both local and general allergic reactions. All this must be considering in the treatment of infertility, as well as in IVF procedures.*

The aim of the study *was determination of antisperm serum IgE antibodies in infertile women suffering from pelvic inflammatory diseases.*

Materials and methods. *We examined 80 women of reproductive age suffering from infertility of inflammatory etiology. The average age was 29 ± 0.6 years. The control group consisted of 35 healthy women of the same age. To determine antisperm serum IgE, we used a modified Anti-Spermatozoa Antibody protocol - ASA Serum ELISA, Demeditec Diagnostics (Germany). The modification is designed to detect only antisperm IgE antibodies that carry Fab fragments to sperm antigens.*

Results. *The survey showed that in 45 (62.5%) patients, along with various types of opportunistic vaginal microflora, chlamydia, cytomegalovirus, herpes simplex virus, ureaplasma, and their associations were found. Specific IgE antibodies to sperm antigens were detected in the blood serum of 7 (17.5%) infertile patients. The maximum IgE level was 4 times higher than the threshold value for the women in the control group. There was no correlation with total IgE. Pearson's correlation coefficient was 0.024166.*

Conclusions. *According to the results of the study, it was found that up to 50% of women with IgE to sperm proteins noted a reaction already to the first contact with sperm, which suggests a possible cross-allergenic reaction. Probably, some women with sensitization to seminal fluid and spermatozoids were previously sensitized to cross-allergenic epitopes. Thus, cross-sections were established between "Can f 5" prostate kallikrein molecules of dog and PSA (prostate specific antigen). This issue deserves a separate scientific study. The established sensitization in 17.5% of women with infertility of inflammatory genesis to sperm proteins should be taken into account when choosing personalized approaches to the treatment of infertile couples. In addition, also should consider the presence of sensitization during IVF procedures.*

Keywords: *infertility, IgE antibodies to sperm, pelvic organ inflammatory diseases.*

По данным Всемирной организациии здравоохранения (ВОЗ), с проблемой бесплодия в течение жизни сталкивается очень большое число людей. Бесплодием страдает около 17,5% взрослого населения, то есть примерно каждый шестой человек в мире, что свидетельствует о настоятельной необходимости расширения доступа всех нуждающихся к недорогостоящим и высококачественным методам лечения бесплодия[1.8].

Новые данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в показателях распространенности бесплодия между разными регионами мира. В странах с высоким, средним и низким уровнем дохода показатели сопоставимы, и это означает, что бесплодие представляет собой серьезную проблему здравоохранения для всех стран и всех регионов [5.9.10].

Бесплодие – это заболевание мужской или женской репродуктивной системы, определяемое как отсутствие беременности в течение года и более, несмотря на наличие регулярной половой жизни без предохранения от беременности. Оно может стать причиной значительного стресса, стигматизации и финансовых трудностей и оказывать негативное влияние на психическое и психосоциальное благополучие. [2.7.11].

Несмотря на большой масштаб проблемы, методы профилактики, диагностики и лечения бесплодия, включая вспомогательные репродуктивные технологии, такие как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), остаются недофинансированными и недоступными для многих людей ввиду их высокой стоимости, связанной с ними социальной стигматизации и ограниченного предложения таких услуг [5.13].

Женское бесплодие более многогранно, чем мужское. Ведь организм женщины должен не только продуцировать яйцеклетку, но и создавать условия для зачатия и нормального течения беременности. Любой, даже незначительный сбой в работе женских репродуктивных органов может существенно усложнить зачатие. [6.10].

Как известно, к нарушениям женской фертильности приводят воспалительные заболевания малого таза, а в последние годы повторяемость такого рода проблем значительно выросла. Хронические заболевания придатков матки чаще возникают именно в молодом возрасте и со временем приводят к развитию трубных и перитонеальных форм бесплодия, а также занимают превалирующее значение в возникновении эктопической беременности [3.8.14]. Следствием перенесенного воспалительного заболевания является нарушение овуляции, хронический болевой тазовый синдром, склонность к возникновению эндометриоза, невынашивание беременности.

Иммунологическое бесплодие – это заболевание, при котором человеческий организм принимает сперматозоиды за патогенные организмы, и вырабатывает антитела для их уничтожения. Шансы на зачатие при этом резко снижаются. Происходит при наличии в женском организме антител к сперматозоидам, что препятствует процессу оплодотворения. Под воздействием антител сперматозоиды становятся малоподвижными, затрудняется их прохождение в организме женщины [6.8.10].

Сенсибилизация у женщин к сперматозоидам партнера является известным фактором в развитии бесплодия. Аллергические реакции на антигены спермы могут проявляться как местными, так и общими аллергическими реакциями. Все это необходимо учитывать при лечении бесплодия, а также проведения процедур экстракорпорального оплодотворения [4.8.12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение антиспермальных сывороточных IgE антител у женщин с бесплодием, страдающих воспалительными заболеваниями органов малого таза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 80 женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием воспалительной этиологии. Средний возраст составил 29±0,6 лет. Контрольную группу составили 35 здоровых аналогичного возраста. Для определения антиспермальных сывороточных IgE использовался модифицированный протокол Anti-Spermatozoa Antibody – ASA Serum ELISA, Demeditec Diagnostisc (Германия). Модификация предназначена для выявления только сывороточных антиспермальных IgE антител, несущих Fab- фрагменты к антигенам сперматозоидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное обследование показало, что у 45 (62.5%) пациенток наряду с различными видами условно-патогенной влагалищной микрофлоры были обнаружены хламидии, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, уреаплазма, а также их ассоциации.

Специфические IgE антитела к антигенам сперматозоидов были выявлены в сыворотке крови у 7 (17.5%) пациенток с бесплодием. Максимальный уровень IgE в 4 раза превышал пороговое значение показателя женщин контрольной группы. Корреляции с общим IgE не выявлено. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0.024166.

На рисунке 1 представлено графическое изображение данных антиспермальных IgE в группе фертильных женщин и женщин с бесплодием, где показаны средние значения показателя на каждую группу (средняя линия), наиболее частая дистрибуция значений (прямоугольник), а также минимальные и максимальные значения данного показателя в данной группе.

Так, по результатам наших исследований IgE был 0,38±0,34 ед. и не отличался от показателя контрольной группы (0,24±0,11), а среднее значение IgE в контрольной группе было 0,27 vs 0,24.

Средняя оптическая интенсивность по нашим

данным составила 0,24 ±0,11 ед. Положительной реакцией было значение оптической плотности более 0,48 ед. антиспермальных IgE антител (рис. 1).

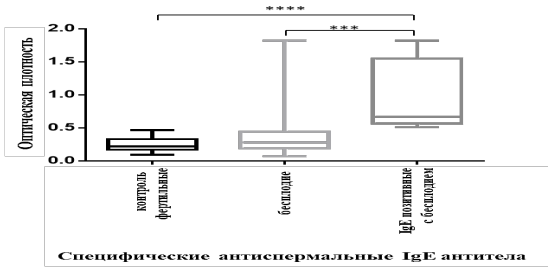


Рис. 1. Уровень ASA IgE антител в сыворотке фертильных женщин, женщин с бесплодием, IgE позитивных женщин с бесплодием.**** - p <0,0001; *** - p <0,001.

Кроме того, у пациенток с бесплодием наивысшее значение IgE составило 1,8 ед., и в 4 раза выше, чем в контрольной группе и выше в 7,5 раза среднего значения в контрольной группе.

Положительная реакция (превышающая 0,48 ед.) уровня IgE была обнаружена у 7 (17,5%) пациенток с бесплодием (рис.2).

Именно эти пациентки были анализированы как подгруппа IgE-позитивных женщин с бесплодием. Установлено, что среднее значение антиспермальных IgE антител в данной подгруппе было 0,91 ед по сравнению с 0,24 ед группы фертильных женщин. Интересно, что в этой подгруппе показатели минимальных значений в 5,6 раз превышали минимальные значения группы контроля и были в 1,9 раз выше минимального значения IgE негативных женщин с бесплодием. Это означает, что для 17,5% женщин с бесплодием протеины спермы явились аллергенами.

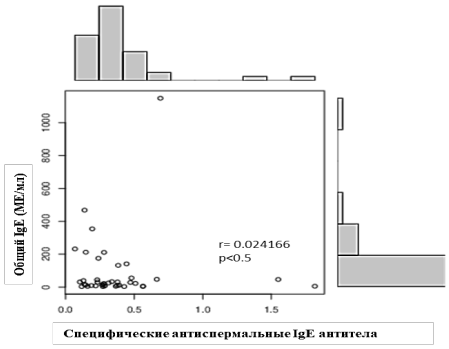


Рис. 2. Корреляция между уровнями общего IgE и ASA IgE антителами.

Необходимо было провести корреляционный анализ между общими IgE и специфическими IgE к сперме у каждой конкретной женщины с выявленными ASA-IgE. Используя за основу математическую модель по расчетам коэффициента Пирсона (r=0.024166) нами отмечено отсутствие достоверной корреляции между двумя изучаемыми параметрами (Рис. 2).

Возможно, это связано с тем, что общий IgE отчасти является совокупностью специфических IgE антител, а у данного контингента женщин в ряде случаев отмечалась сенсибилизация к другим аллергенным молекулам.

По коэффициенту Пирсона (r=0.024166) достоверной корреляции не установлено. Возможно это связано с тем, что мы определяли общий IgE, который является совокупностью всех IgE.

По нашим данным у 57,1% пациенток обследованных пациенток, специфические IgE обнаружены как протеинам спермы, так и к респираторным и пищевым аллергенным молекулам.

Все это следует учитывать при составлении персонализированных подходах к лечению, а также при использовании искусственной инсеминации (ВРТ).

Роль антиспермальных IgE антител в развитии аллергии на сперматозоиды установлена и в ряде других исследований, подтверждающих, что антиспермальная сенсибилизация ухудшает течение воспаления, приводя к стойкому бесплодию и без эффективности его лечения.

Специфические IgE высоко информативны для диагностики аллерго сенсибилизации. При помощи них можно определить сенсибилизацию к конкретному аллергическому источнику.

У 17,5% пациенток с бесплодием протеины спермы человека определены в качестве аллергена. Наверное, можно считать, что у 17,5% пациенток с бесплодием в совокупности с другими факторами, появление ASA IgE, будет поддерживать активность воспалительного процесса, приводить к стойкому

бесплодию, а терапию делать менее эффективной. По нашим данным у 57,1% пациенток обследованных пациенток, кроме IgE к протеинам спермы человека, были определены и эти иммуноглобулины специфичные к респираторным и пищевым молекулам.

Следует обратить внимание, что такие клинические симптомы как чувство зуда, патологические выделения после полового акта, отмечали пациентки с повышенным уровнем IgE. Причем из 50,0% пациенток имели аллергическую реакцию при первом половом контакте, что говорит о возможной перекрестной аллергической реакции.

Все это следует учитывать при составлении персонализированных подходах к лечению, а также при использовании искусственной инсеминации при ВРТ.

Кроме того, у 17,5% женщин с бесплодием обнаружены ASA IgE, что говорит о сенсибилизации этого контингента женщин к сперматозоидам мужчины и в ряде случаев является первостепенной причиной, а в ряде - дополнительной причиной отсутствия беременности.

При выявлении антиспермальных IgE антител: рекомендуем использование презерватива на две – три недели, что обеспечит возможность снизить уровень сенсибилизации и повысит вероятность зачатия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Узлова Т.В., Лейхнер Е.К., Маркина О.В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности. Вестник ЮУрГУ. 2011; 26: 88-97.
2. Volkov O.A., Shramko S.V., Bazhenova L.G. Personalized medicine and modern surgical technologies. Obstetrics and gynecology. 2019; 8: 12-18.
3. Kovin E.P., Levitskaya D.S., Kostarnoy A.V., Gancheva P.G. Stimulation of innate immunity reactions and its effect on reproductive function in infertility associated with chronic endometritis. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019; 18 (4): 44-51.
4. Hikmatova N. I., Garib V. Y., Pakhomova Zh. E. Effect Of Women’s Body Sensitisation On Its Reproductive Function. International Journal of Bio-Science and Bio-Technology (IJBSBT) ISSN: 2233-7849, Vol-11-Issue-9-September-2019, P. 138-142.
5. Hikmatova N. I. The role of natural antigens in the formation of reproductive problems Materials of the XV International scientific and practical Conference PROSPECTS OF WORLD SCIENCE - 2019, July 30 - August 7, 2019: Sheffield. Science and education LTD -72 p.
6. Khikmatova, Nigina. Improving the Effectiveness of Predicting Infertility in Women with Pelvic Inflammatory y Disease.
7. Хикматова Н.И., Гариб В.Ф., Пахомова Ж.Е., Гариб Ф.Ю. Определение антиспермальных IgE антител у женщин с бесплодием, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (7): 435-438. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-7-435-43.
8. Шахгюлян, Я.Л. Роль определенных антигенов и гаплотипов системы HLA, предрасполагающих к привычному невынашиванию беременности. //Материалы I Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2006. - С. 236-237.
9. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., TilburgsT., StromingerJ.L., HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. TrendsImmunol.2017; 38:272-286.
10. Global healthcare sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021. WHO; 2016. Available at:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru.
11. Gordeeva L.A. Associacija HLA-DRB1* s reproduktivnoj patologiej u zhenshhin // Medicinskaja immunologija. 2007; 9(6): 643-648.
12. Kyrgiou M. Imperial College London. Vaginal microbiome:its effect on cervical precancer and treatment. hptt://dx. doi.org 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
13. Lashley E., Meu leman T. Beneficial or harmful effect of antipaternal human leukocyte antibodies on pregnancy outcome? Asystematic review and meta-analysis. AJRI. 2013; 70 (2): 87-103.
14. Uzlova T.V, Lejhner E.K., Markina O.V. Immunologicheskoe besplodie: problemi vozmozhnosti. VestnikJuUrGU. 2011; 2:100-103.

УДК 617.711-002-053.2

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ КОНЬЮНКТИВИТАХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Маматхужаева Г. Н.,Икрамов А.Ф., Алейник В. А.
Андижанский государственный медицинский институт

XULOSA

Mualliflar sil kasalligi bilan xastalangan bolalar va o'smirlarda surunkali kon'yunktivitlarda ko'z yoshi suyuqligidagi immunologik o'zgarishlarni o'rganishda yangi yondashuvni ko'rib chiqmoqdalar. Tadqiqotlar natijasida sil bilan xastalangan bolalar va o'smirlarda surunkali kon'yunktivitlarda pro- va yallig'lanishga qarshi interleykinlar va proteaza inhibitorlari darajasida farqlar aniqlandi. Shu bilan birga, sil bilan og'rigan bemorlarda surunkali kon'yunktivitllarda ko'z yoshi suyuqligida aniq yallig'lanishga qarshi reaktsiya aniqlangan. Bu yallig'lanishga qarshi interleykin TNF-α darajasining oshishi va yallig'lanishga qarshi interleykin IL-10 va TGF-□1 darajasining pasayishi, shuningdek α-1 proteaza inhibitorlari, ko'z yoshi suyuqligida antitripsin va α-2 makroglobulin tarkibining kamayishi bilan namoyon bo'ldi. Bunday reaktsiya bu bolalarning ko'zlarida yallig'lanish jarayonining mavjudligini ko'rsatishi mumkin. Yallig'lanishga qarshi reaktsiya ayniqsa 10-14 yoshli o'g'il bolalarda kuzatilgan, qizlarda esa kamroq bo'lgan. Bundan tashqari, surunkali kon'yunktivit bilan og'rigan sil kasalligi bo'lgan bolalarda o'rganilgan ko'rsatkichlarning qiymati o'rtasida bog'liqlik mavjud edi. 4 yoshdan 14 yoshgacha bo'lgan davrda surunkali kon'yunktivit bilan kasallanish ko'paydi, keyin esa 17 yoshga kelib kamaydi. Bu kasallikning rivojlanishiga yoshga bog'liq omillar ta'sirini ko'rsatishi mumkin.

Kalit so'zlar: *bolalar va o'smirlar, surunkali kon'yunktivit, sil kasalligi, yallig'lanishga qarshi interleykinlar, proteaz inhibitorlari.*

SUMMARY

The authors consider a new approach to studying immunological changes in tear fluid during chronic conjunctivitis in children with tuberculosis. As a result of the studies, differences were identified in the levels of pro- and anti-inflammatory interleukins and protease inhibitors in children with and without conjunctivitis due to tuberculosis. At the same time, a pronounced pro-inflammatory reaction was discovered in the tear fluid of children with chronic conjunctivitis and patients with tuberculosis. This was manifested in an increase in the level of pro-inflammatory interleukin TNF-α and a decrease in the level of anti-inflammatory interleukin IL-10 and TGF-β1, as well as a decrease in the content of protease inhibitors α-1-antitrypsin and α-2 macroglobulin in the tear fluid. Such a reaction may indicate the presence of an inflammatory process in the eyes of these children. A particularly pronounced pro-inflammatory reaction was observed in boys aged 10-14 years, while in girls it was less pronounced. In addition, there was a relationship between age and the value of the studied indicators in children with tuberculosis and chronic conjunctivitis. With age from 4 to 14 years, the incidence of chronic conjunctivitis increased, after which it decreased by 17 years. This may indicate the influence of age-related factors on the development of the disease.

Keywords: *children and adolescents, chronic conjunctivitis, tuberculosis, anti-inflammatory interleukins, protease inhibitors.*

Конъюнктивит – частая патология в учреждениях первичного звена здравоохранения. В целом бактериальный конъюнктивит составляет большую часть случаев конъюнктивита у детей. Другие причины конъюнктивита встречаются в группах, у кого симптомы имеют атипичные формы [6].

У младенцев и детей старшего возраста бактериальный конъюнктивит чаще всего вызывают Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae и Moraxella cataralis. Диагноз ставится клинически [5].

Конъюнктивиты – самое распространенное заболевание глаз. Наиболее часто страдают конъюнктивитами дети – 19,8 на 1000 человек. В возрастной группе 0-4 года распространенность конъюнктивитов составила 30,7%, 5– 9 лет – 20,2%, 10– 14 лет – 10,6%. Распространенность конъюнктивитов существенно зависит от климато-географических факторов и времени года. Они чаще встречаются в зонах жаркого климата в летне-осенний период. В зависимости от этиологии целесообразно различать бактериальные, вирусные и аллергические конъюнктивиты, а также встречающиеся при общих заболеваниях [1, 2, 7].

За последнее десятилетие изменились технологии лабораторной диагностики в плане чувствительности обнаружения, что позволяет проводить количественный анализ мельчайших образцов, например жидкостей организма, которые раньше было трудно анализировать. Как следствие, резко возросло количество исследований слезной жидкости, преимущественно в области заболеваний глазной поверхности. Поскольку слезы представляют собой более доступную и менее сложную жидкость организма (чем сыворотка или плазма), а отбор проб гораздо менее инвазивный, исследования начинают фокусироваться на том, как болезненные процессы влияют на протеомный, липидомный и метаболомный состав слезной пленки. Путем определения композиционных изменений в профилях слезы можно определить важнейшие пути прогрессирования заболевания [4].

Слёзы имеют высокую концентрацию белков по сравнению с другими биологическими жидкостями, и заметную часть белков слёз составляют протеазы и ингибиторы протеаз. Эти компоненты присутствуют в хрупком равновесии, которое поддерживает гомеостаз поверхности глаза в ответ на физиологические и временные сигналы. Нарушение регуляции активности протеазы и ингибиторов протеазы в слезах происходит при заболеваниях поверхности глаза. Измерение этих изменений может предоставить общую информацию о состоянии поверхности глаза и, во все большей степени, может дать конкретные подсказки относительно диагностики заболеваний и рекомендаций по лечению [3].

Заболевания глаз связаны с иммунными и воспалительными процессами, поэтому существует большое количество исследований, посвященных, в частности, выявлению в слезах профилей цитокинов и хемокинов в различных клинических подгруппах пациентов с воспалительными процессами. Развитие технологий мультиплексного анализа, сделало возможным измерение множества молекул в мельчайших объемах образцов, что было полезно при измерении цитокинов в образцах слезы. До этого технологического развития анализ слезного белка был ограничен требованиями к количеству образца, необходимыми для других методов анализа [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности изменения иммунологических показателей слезы при хронических коньюнктивитах у детей и подростков больных туберкулёзом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 775 детей и подростков больных туберкулезом с воспалительными заболеваниями придаточного аппарата глаз, а также 80 детей больных туберкулезом, но без патологии глаз, по 20 детей в каждой возрастной группе (контрольные группы) . У 339 детей и подростков (43,7%) был установлен двухсторонний хронический коньюнктивит. С целью выявления особенностей изменения местных иммунологических показателей в составе слезной жидкости проводили исследование методом ИФА провоспалительного интерлейкина - фактор некроза опухоли (ФНО-α) и противовоспалительного - интерлейкина 10 (ИЛ-10) с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия. Также трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) с использованием тест-систем «DRG» Германия. Помимо этого определяли ингибиторы протеаз α-1-анти-трипсин и α-2-макроглобулинс использованием тест-систем «Sentinel» Италия.

За день до взятия слезы пациенты не закапывали никаких капель. Перед сбором слезной жидкости провоцировали слезоотделение (давали понюхать разрезанный репчатый лук). Слезную жидкость собирали сразу же стерильными одноразовыми стеклянными капиллярами из нижнего конъюнктивального свода в стерильный промаркированный эппендорф. Манипуляцию проводили до взятия 1,0 мл слёзной жидкости в эппендорфе. Таким же образом собирали слёзную жидкость из конъюнктивальной полости и другого глаза. Полученный материал до этапа лабораторного исследования хранили в морозильной камере при температуре -60,0 °С.

Статистическая обработка была проведена методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их средних ошибок, определением коэффициента достоверности разности Стьюдента-Фишера (t). Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$ и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования на детях возрастом от 4 до 6 лет были выявлены интересные результаты, связанные с воспалительными заболеваниями глаз – хроническим конъюнктивитом больных туберкулезом. Оказалось, что у мальчиков этой группы значения провоспалительного интерлейкина ФНО-α в слезной жидкости были значительно выше, чем у детей контрольной группы того же возраста. Конкретно, уровень ФНО-α повышался на 155%. В то же время, у девочек в этой же возрастной группе, значения ФНО-α были ниже и составили 140%. Это говорит о том, что у мальчиков показатели повышались сильнее, чем у девочек. Если учесть средние значения ФНО-α для мальчиков и девочек, то можно сказать, что результат повышения составил 149% (табл. 1.).

Кроме того, при анализе уровня интерлейкина ИЛ-10 у детей того же возраста, было обнаружено, что у мальчиков с хроническим конъюнктивитом больных туберкулезом значения ИЛ-10 были значительно ниже, чем у детей контрольной группы. Здесь наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 на 76%. В то же время, у девочек в этой же группе значения ИЛ-10 были незначительно выше и составили 71%. Таким образом, у мальчиков показатели снижались больше, чем у девочек.

Таблица 1

Показатели провоспалительных (ФНО-α), противовоспалительных (ИЛ-10) интерлейкинов и TGF-β1 в слезе детей обследованных групп.

Исследуемые показатели	Группа	Мальчики	Девочки	Всего
4-6 лет	ФНО-α пг/мл	2,9±0,24 4,5±0,37*	3,8±0,35 5,3±0,48*	3,3±0,21 4,9±0,32*
	ИЛ-10 пг/мл	3,7±0,33 2,8±0,25*	4,5±0,39 3,2±0,27*	4,1±0,29 3,0±0,24*
	TGF-β1 нг/мл	36,2±2,9 23,8±1,8*	32,4±2,4 21,7±1,6*	34,3±2,1 23,1±1,4*
7-9 лет	ФНО-α пг/мл	3,4±0,31 4,9±0,43*	4,1±0,37 5,5±0,49*	3,8±0,27 5,2±0,38*
	ИЛ-10 пг/мл	4,6±0,38 3,2±0,27*	4,4±0,39 2,9±0,25*	4,5±0,32 3,1±0,19*
	TGF-β1 нг/мл	43,5±3,6 29,8±2,5*	37,3±3,2 26,8±2,3*	40,2±2,9 28,4±2,1*
10-14 лет	ФНО-α пг/мл	4,1±0,37 6,2±0,54*	5,6±0,48 7,8±0,69*	4,9±3,4 6,9±4,7*
	ИЛ-10 пг/мл	4,9±0,42 3,1±0,25*	4,6±0,41 3,3±0,29*	4,8±0,37 3,2±0,22*
	TGF-β1 нг/мл	49,7±3,8 37,2±2,9*	44,1±3,6 29,9±2,2*	46,9±3,3 33,6±2,1*
15-17 лет	ФНО-α пг/мл	3,7±0,34 5,1±0,47*	4,2±0,37 5,9±0,53*	4,0±0,28 5,5±0,42*
	ИЛ-10 пг/мл	4,3±0,39 2,5±0,22*	4,1±0,35 3,0±0,26*	4,2±0,35 2,8±0,18*
	TGF-β1 нг/мл	47,1±3,5 31,4±2,6*	41,3±3,8 28,5±2,1*	44,2±3,1 29,4±2,3*

Примечание: числитель - контроль; знаменатель – больные конъюнктивитом.*- достоверно отличающиеся величины к показателям контроля.

Среднее значение ИЛ-10 для мальчиков и девочек вместе составляло 73%. Исследование TGF-β1 у детей в возрасте от 4 до 6 лет показало, что у мальчиков с хроническим конъюнктивитом показатели были существенно меньше, чем у здоровых детей того же возраста. Было обнаружено уменьшение уровня TGF-β1 на 66%. В то же время, у девочек в этой же группе показатели TGF-β1находились выше и составили 67%. Таким образом, у мальчиков результаты уменьшались больше, чем у девочек. При учете обоих полов, средний уровень этого показателя составил 67% (табл. 1).

В исследовании детей возрастом от 7 до 9 лет, страдающих хроническим конъюнктивитом и больных туберкулезом, было обнаружено, что у мальчиков значения ФНО-α в слезной жидкости значительно превышали значения детей контрольной группы того же возраста. Результаты указывали на увеличение значения ФНО-α на 144%. С другой стороны, у девочек, также страдающих хроническим конъюнктивитом в этой же возрастной группе, значения ФНО-α были ниже и составили 134%. Отмечалось, что у мальчиков показатели повышались больше, чем у девочек. Сравнительный анализ средних результатов ФНО-α мальчиков и девочек показал, что результат находился на уровне 137%. Помимо этого, было обнаружено, что у мальчиков этой возрастной группы значения ИЛ-10 были значительно ниже, чем у детей контрольной группы того же возраста. Уровень ИЛ-10 у мальчиков составил 70%. При этом, у девочек данной же группы, результаты ИЛ-10 были незначительно меньше и равнялись 66%. Если учесть средние значения ИЛ-10 для мальчиков и девочек, то результат составил 69%. Интересно отметить, что при исследовании детей возрастом от 7 до 9 лет, также страдающих хроническим конъюнктивитом, значения TGF-β1 у мальчиков были значительно ниже, чем у детей контрольной группы того же возраста. Уровень TGF-β1 у мальчиков снизился на 69%. В то же время, у девочек в этой же группе, показатели TGF-β1 были выше и составили 72%. Это указывает на то, что у мальчиков результаты уменьшались сильнее, чем у девочек. При соотношении средних показателей TGF-β1 у мальчиков и девочек, результат был равен 71% (табл. 1).

Исследование мальчиков больных туберкулезом в возрасте от 10 до 14 лет с хроническим конъюнктивитом показало, что уровень ФНО-α в слезной жидкости у них также значительно превышал значения детей контрольной группы этого же возраста. Конкретно, показатель ФНО-α составлял 156%. Уровень ФНО-α у девочек из этой же группы был ниже и составлял 139%. С учётом средних значений ФНО-α для обоих полов результат составлял 141%. Результаты исследования у мальчиков в возрасте от 10 до 14 лет ИЛ-10 показали, что уровень этого ин-

терлейкина составил 57%, что значительно ниже, чем у детей контрольной группы этого же возраста. У девочек из этой же группы уровень ИЛ-10 был выше и составлял 78%. Соотношение средних показателей ИЛ-10 для мальчиков и девочек вместе были равны 67%. При изучении результатов TGF-β1 у мальчиков был выше, по отношению к детям контрольной группы. Результат TGF-β1 у мальчиков уменьшился до 75%. Тем временем, у девочек в возрасте от 10 до 14 лет, результат TGF-β1 находился ниже и составили 68%. Это свидетельствует, что у мальчиков данный показатель уменьшался больше, сравнительно с девочками. Тем временем при совместной оценке средних значений TGF-β1 у мальчиков и девочек результат находился на уровне 72% (табл. 1).

Исследование ФНО-α у мальчиков в возрасте 15-17 лет с хроническим конъюнктивитом больных туберкулезом выявило любопытные результаты. Оказалось, что уровень этого показателя в слезной жидкости значительно превышал значения детей контрольной группы того же возраста. Конкретно, результаты показали 138% относительно контроля. Однако, у девочек из этой же группы, уровень ФНО-α составлял 140%, что было не значительно выше, чем у мальчиков. Необходимо обозначить тот факт, что при анализе средних значений ФНО-α с учетом и мальчиков, и девочек, получилось 138%.Таким образом, можно сделать вывод, что при конъюнктивите уровень ФНО-α в слезной жидкости существенно не варьирует в зависимости от пола. Кроме того, в ходе исследования был проанализирован показатель ИЛ-10 у мальчиков той же возрастной группы. Результаты показали, что уровень ИЛ-10 у этих мальчиков составлял всего 58%, что значительно ниже, чем у контрольной группы. В то же время, у девочек этой возрастной группы значения ИЛ-10 составляли 73%, что превышало результаты мальчиков. При учете средних значений ИЛ-10 у мальчиков, и девочек, результат составил 67%. Это показывает, что при хронических конъюнктивитах уровень ИЛ-10 также различается в зависимости от пола. Одновременно с этим было отмечено, что у детей в возрасте 15-17 лет, также страдающих хроническим конъюнктивитом, уровень TGF-β1 у мальчиков находился ниже, по отношению к детям контрольной группы этого же возраста, и составлял 68%. В тоже время, у девочек в этом же возрасте результат TGF-β1 был также ниже и находился на уровне 69%. Это свидетельствует, что у мальчиков этот показатель уменьшался не значительно относительно девочек. При подсчете средних значений TGF-β1 у мальчиков и девочек результат находился на уровне 67% (табл. 1).

Вместе с тем было проведено исследование содержания α-1-антитрипсина в слезной жидкости у мальчиков с конъюнктивитом больных туберкулезом (табл. 2). В возрастной группе 4-6 лет, этот показатель был значительно и достоверно меньше детей контрольной группы того же возраста и был равен 66%. При этом, у девочек той же возрастной группы, изменение уровня α-1-антитрипсина составило 62%, что было незначительно ниже, чем у мальчиков. При учете обоих полов, отношение средних уровней α -1-антитрипсина снизилось до 64%. Исследование величины α -2 – макро глобулина показало, что у мальчиков возрастной группы 4-6 лет с конъюнктивитом больных туберкулезом, отношение этого показателя к показателю контрольной группы было равно 77%. В то же время, у девочек той же возрастной группы, уровень α -2 – макро глобулина был не достоверно ниже контроля, составляя 74%, что было не существенно меньше результатов у мальчиков. По суммарным результатам обоих полов, средняя величина α -2 – макро глобулина относительно контроля была равна 76% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ингибиторов протеаз в слезе детей обследованных групп.

Исследуемые показатели	Группа	Мальчики	Девочки	Всего
4-6 лет	α -1-анти-трипсин мг/дл	94±11,3 62±7,1*	87±9,2 54±5,7*	91±8,6 58±4,5*
	α -2 -макро-глобулин мг/дл	147±16,8 113±12,5	139±14,1 103±10,9	143±12,9 108±9,2
7-9 лет	α -1-анти-трипсин мг/дл	98±10,7 51±6,9*	91±9,8 62±6,4*	95±8,3 57±0,48*
	α -2 -макро-глобулин мг/дл	129±13,6 93±10,8	118±12,3 89±9,4	124±10,4 91,3±7,2*
10-14 лет	α -1-анти-трипсин мг/дл	114±15,4 62±6,7*	107±11,2 69±7,1*	111±9,5 66±5,3*
	α -2 -макро-глобулин мг/дл	138±14,5 89±9,6*	126±13,1 87±9,3*	132±11,6 88±7,1*
15-17 лет	α -1-анти-трипсин мг/дл	106±11,7 64±7,5*	111±12,5 73±7,8*	109±9,2 69±5,4*
	α -2 -макро-глобулин мг/дл	122±13,9 81±9,2*	119±12,8 90±9,3	120±10,8 85±7,4*

Примечание: числитель - контроль; знаменатель – больные конъюнктивитом.*- достоверно отличающиеся величины к показателям контроля.

В ходе исследования α -1-антитрипсин у мальчиков возрастной группы 7-9 лет, страдающих хроническим конъюнктивитом больных туберкулезом, было обнаружено, что уровень этого показателя в слезной жидкости находился значительно и достоверно ниже результатов детей контрольной группы и составлял 52%. В то же время, у девочек из этой же возрастной группы, содержание α -1-антитрипсина было ниже, его отношение к контролю составило 68%, что также оказалось выше, чем у мальчиков. Соотношение средних значений α -1-антитрипсина, в целом по группе больных и контролю, было равно 57%. Одновременно, при изучении уровня α -2 -макроглобулина у мальчиков той же возрастной группы с конъюнктивитом, было обнаружено, что отношение этого показателя к контролю составило 72%, т.е значительно отличалось от аналогичных показателей контрольной группы. У девочек из этой группы уровень α -2 -макроглобулин по отношению к результатам контроля составил 75%, что незначительно превышало результаты у мальчиков. Средние значения α -2 -макроглобулин в целом по группе составляли 73% относительно контроля (см. табл. 2).

Также были проанализированы результаты исследования α -1-антитрипсина у мальчиков в возрасте 10-14 лет. Этот показатель в составе слезной жидкости был достоверно ниже по отношению к аналогичным данным детей контрольной группы. Причем величина соотношения этих показателей равнялась 54%. Аналогичный показатель у девочек этой группы составил 65 %, и этот уровень был ниже, чем у мальчиков. Среднее значение TNF-α у мальчиков и девочек относительно контроля составило 59 %. При исследовании α -2 -макроглобулин у мальчиков с хроническим конъюнктивитом в возрасте 10-14 лет, отношение результатов составило 65%, что было также значительно и достоверно меньше по сравнению с подобными значениями детей контрольной группы. Кроме того, в той же группе девочек значение α -2 -макроглобулина по отношению к результату контроля составило 69 %, что было не существенно выше, чем у мальчиков. Общий по группе показатель α -2 -макроглобулина составило 67 % относительно контроля (табл. 2).

В группе 15-17-летних результаты исследования α -1-антитрипсин у мальчиков с конъюнктивитом больных туберкулезом в составе слезной жидкости также были достоверно ниже по сравнению с аналогичными значениями у детей контрольной группы, величина соотношения составила 60%. В то же время аналогичный результат у девочек этой группы был равен 66%, т.е. ниже аналогичного результата у мальчиков. Кроме того, средний уровень α -1-антитрипсина у мальчиков и девочек составил 63 %. При исследовании α-2-макроглобулина у мальчиков с хроническим конъюнктивитом в возрастной группе 15-17 лет результат был значительно ниже, чем у детей контрольной группы, соотношение составило 66 %. С другой стороны, у девочек той же группы результат α -2 -макроглобулина по сравнению с результатом детей контрольной группы составил 76 %, что было значительно выше, чем у мальчиков. В то же время среднее значение α -2 -макроглобулина у мальчиков и девочек было равно 71 % (табл. 2).

Результаты исследования показали, что у детей в возрастной группе от 4 до 6 лет с хроническим конъюнктивитом уровень провоспалительного интерлейкина ФНО-α был выше , чем у здоровых детей этого же возраста. Вместе с тем у девочек этот показатель также был выше, по сравнению с детьми контрольной группы. Однако у мальчиков величина этого показателя была выше по сравнению с девочками. Кроме того, результаты исследования показали, что у мальчиков 4 до 6 лет с хроническим конъюнктивитом содержание ИЛ-10 было ниже по отношению к детям контрольной группы. В тоже самое время, у девочек данный показатель также был меньше, по отношению к группе контроля. Однако у мальчиков величина этого показателя была выше по сравнению с девочками. Тем временем у девочек, хотя и наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 по сравнению с мальчиками, различия были незначительными. Наряду с этим при исследовании TGF-β1 у мальчиков 4 до 6 лет с хроническим конъюнктивитом размер данного показателя также было ниже в сравнении с контролем этого же возраста. При этом результат у девочек аналогично был снижен относительно контрольной группы детей, но при этом находился не существенно выше, чем у мальчиков. Между тем при исследовании ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2 – макро глобулина в группе детей от 4 до 6 лет с хроническим конъюнктивитом было обнаружено, что эти оба показателя, как у мальчиков, так и девочек также существенно были ниже по отношению к здоровым детям аналогичного возраста. Причем у девочек этот показатель был не значительно ниже, чем у мальчиков. Исследование также показало, что у детей в возрасте от 7 до 9 лет с хроническим конъюнктивитом отмечались аналогичные изменения всех учитываемых показателей как в группе детей от 4 до 6 лет. Кроме изменения ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2 – макроглобулина, где отмечались у девочек не значительно более высокие значения, чем у мальчиков. Выявленные изменения показателей у детей от 10 до 14 лет отличались от групп нижнего возраста более высокими показателями ИЛ-10 и ниже показателем TGF-β1 у девочек, чем у мальчиков. У девочек наблюдались не существенно выше значения ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2 – макроглобулина. Отличительной особенностью исследуемых показателей у детей в возрасте 15-17 лет с хроническим конъюнктивитом было то, что все учитываемые показатели были выше у девочек, чем у мальчиков. Таким образом, эти результаты могут указывать на выраженную провоспалительную иммунную реакцию в группе детей от 4 до 6 лет как, у мальчиков,

так и девочек с хроническим конъюнктивитом, относительно детей контрольной группы. Кроме того полученные данные указывают на различия в иммунном ответе между полами во всех возрастных группах. Однако, статистически недостоверные различия показателей между полами не позволяют делать каких-либо существенных выводов.

ВЫВОДЫ

При наличии хронического конъюнктивита у детей больных туберкулезом наблюдается выраженная провоспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня провоспалительного интерлейкина ФНО-α и снижением уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-10 и TGF-β1, а также уменьшением содержания ингибиторов протеаз α -1-антитрипсина и α -2 – макроглобулина в слезной жидкости. Проведение этих исследований можно использовать для ранней диагностики хронических конъюнктивитов у детей и подростков, страдающих туберкулезом.

Достоверных различий в показателях исследованных интерлейкинов и ингибиторов протеаз между возрастными и гендерными группами выявлено не было. Таким образом, можно заключить, что зависимости воспалительного процесса в глазах от возраста и гендерной принадлежности у детей и подростков, страдающих туберкулезом, нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банзал, А. С., Бартисс, М. Д., ДеБенедиктис, К., Ганеш, А., Гольдштейн, Д. А., Гантон, К. Б., ... &Вассерман, Б. Н. Детская офтальмология. Цветной атлас и краткое руководство по клинической офтальмологии. – 2021. – С. 304.
2. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №. 8. – С. 132-136.
3. Fu, R., Klinngam, W., Heur, M., Edman, M. C., & Hamm-Alvarez, S. F..Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease //Eye & contact lens. – 2020. – Т. 46. – №. Suppl 2.–С. S70-S83.
4. Hagan S., Martin E., Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine //Epma Journal. – 2016. – Т. 7. – С. 1-20.
5. Leung, A. K., Hon, K. L., Wong, A. H., & Wong, A. S. Bacterial conjunctivitis in childhood: etiology, clinical manifestations, diagnosis, and management //Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. – 2018. – Т. 12. – №. 2. – С. 120-127.
6. Mahoney, M. J., Bekibele, R., Notermann, S. L., Reuter, T. G., & Borman-Shoap, E. C. Pediatric Conjunctivitis: A Review of Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management //Children. – 2023. – Т. 10. – №. 5. – С. 808.
7. Salmon J.F. “Kanski’s clinical ophthalmology: a systematic approach.” // Conjunctivitis In Blistering Mucocutaneous Disease. 9th Ed. China: Elselvier. – 2020. – С. 189-193.

УДК: 616.314–007.21-76

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОВЕРХНОСТИ СЪЁМНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ

Гаффоров С. А., Пулатова Р. С.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при МЗ РУз,
Бухарский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсадида 67 протез ишлаб чиқарилди; улардан 23 та протез; шу жумладан 11 (А/Г-1) - "Фторакс" дан тайёрланган ҚОТП; 12 (А/Г-2) ҚОТП ва ТОТП "Этакрил" ёрдамида, шунингдек Тажриба гуруҳ сифатида (Т/Г) 20 протез юқори технологияли мономерсиз термопластик материал "Валпласт" асосида амалга оширилди. Тайёр протезнинг сиртини баҳолаш учун у сканерлаш электрон микроскоплари (СЕМ) ёрдамида ўрганилди. Оғиз бўшлиғининг (ОБШҚ) шиллиқ қаватининг ҳолатини ўрганиш учун - ёноқлар протез қирраларининг айнан ёпишадиган қисмидир, асосан шикастланиш шу сохада кузатилади, гистоморфологик тадқиқотлар ўтказилди.

Калит сўзлар: *стоматология, ОИВ инфекцияси, пародонт, гнатодинамометрия.*

SUMMARY

For the purposes of the study, 67 prostheses were manufactured; 23 of them were prostheses; including 11 (M/G-1) - CSP made from "Ftorax"; 12 (M/G-2) CSP and PSP using "Etacril" and also, as an experimental group (C/G) 20 the prosthesis is made on the basis of a high-tech non-dimensional thermoplastic material "Valplast". In order to assess the surface of the finished prosthesis, it was studied using scanning electron microscopes (SEM). To study the condition of the mucous membrane of the oral cavity (MMOC) – the cheeks are exactly the adjacent part to the prosthetic borders, where the injury worries, histomorphology studies have been carried out.

Keywords: *dentistry, HIV infection, periodontal disease, gnathodynamometry.*

Материалы акрилатной группы отличаются замечательными прочностными характеристиками, в процессе изготовления ЗП они позволяют добиться высоких прецессионных показателей, доступны и удобны для работы в зуботехнических лабораториях. Кроме того, они не обладают выраженными токсическими эффектами и у большинства пациентов не вызывают клинически выраженных иммунологических и аллергических реакций. Т. е. в целом эти материалы как будто отвечают вышеприведенным требованиям [4, 5, 6, 7, 8]. Однако, как оказалось, протезы с базисом из полиметилметакрилата вызывают патологические изменения в тканях протезного ложа. Акриловые протезы неустойчивы к переменным жевательным (механическим) нагрузкам. Переломы базисов протезов в среднем составляют 80% от числа изготовленных протезов. [9, 10, 11]. Однако в Узбекистане не проводились лабораторные и материаловедческие исследования, посвященные изучению клинической эффективности и безопасности нейлоновых протезов. Учитывая вышесказанное, восполнение информационного пробела в отношении нейлонов, а именно - изучение клинической эффективности применения зубных протезов из этого материала, - на современном этапе развития отечественной ортопедической стоматологии следует признать актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка морфологического состояния щеки, прилегающей к съемному протезу, и поверхности протезов, изготовленных для замещения дефектов зубного ряда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

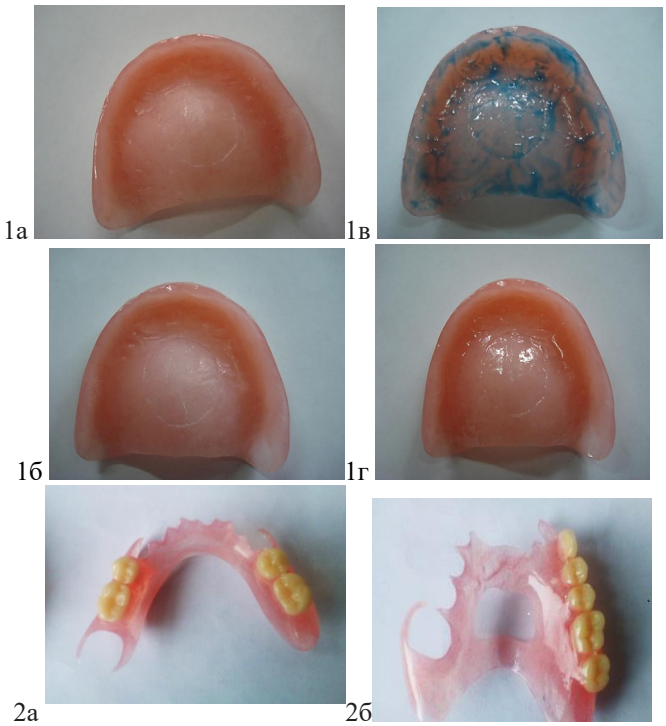
С целью исследования изготовлено 67 протезов; из них 23 протеза; в том числе 11 (О/Г-1) - ЧСЗП изготовленные из «Фторакс»; 12 (О/Г-2) ЧСЗП и ПСЗП с использованием «Этакрил» и также, в качестве опытной группы (ОП/Г) 20 протезов изготовленных на основе высокотехнологичного безмономерного термопластического материала «Vertex termosens».

Чтобы оценить поверхность готовых протезов, ее изучали с помощью сканирующих электронных микроскопов (СЭМ); образцы протезов, включая акриловые пластики, после соответствующей фиксации обезвоживали в спирто-ацетоне, затем высушивали методом критической точки в аппарате NSR-2 и распыляли золото в Аппарат IB-2. Они были исследо-

ваны с помощью электронного микроскопа Hitachi S405A. Фотографирование проводилось с помощью экрана монитора микроскопа с использованием цифровой зеркальной камеры Canon.

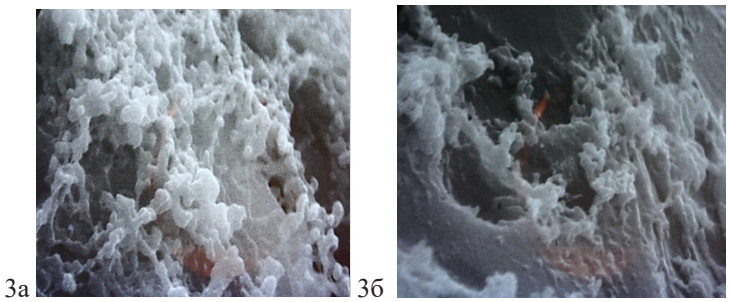
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью сравнения клинико-морфоструктурного состояния протезов, нами были изготовлены протезы из массы «Фторакс», «Этакрил» (рис. №1 а, б, в, г) и термопластитческие материалы «Валпласт» из «Vertex termo sens» (рис №2 а, б) для замещения дефекта зубного ряда у пациентов Поверхности, изготовленные у протезов из массы «Фторакс» и «Этакрил» обрабатывалось, потом протравили, нанесли адгезии и полимеризовали и а) поверхность протеза до протравки (Фторакс); б) поверхность протеза до протравки (Этакрил); в) протравка ортофосфорной кислотой (Фторакс); г) после нанесения адгезива и полимеризации (Этакрил).



1а 1в 1б 1г 2а 2б

Результаты изучения исследования при помощи СЭМ показали, что контактная поверхность протеза из пластмассы «Фторакс» «Этакрил» вздыбленная и прослеживается ритмичность микрорельефа. Он выглядит более хаотичным с наличием острых борозд и неравномерных углублений (рис.№3 а и 3 б).



3а 3б

Рис 3а. Поверхности протеза изготовленной из «Фторакс»;
Рис 3б. Из материала «Этакрил»

Поверхности в протезе изготовленные из материала «Валпласт» после экранирования контактной поверхности, увеличенной СЭМ х 400-х кратно, более выражены их сглаженности (рис. №4 в.), что препятствует проникновению микроорганизмов внутрь базиса протеза, а также выделению ингредиентов пластмассы изнутри протеза в СОПР. Это обстоятельство оказывает благоприятное воздействие на СОПР протезного ложа и способствует снижению возможных осложнений со стороны пластиночных ЗП.

Результаты гистоморфологического исследования ткани щеки спустя, месяц после ношения ЧСЗП и ПСЗП у пациентов О/Г-1 приведено в Рисунках 4 а и 4б. Как видно состояние СО щеки на всем протяжении неоднородно. По сравнению с контролем, эпителий на большом протяжении истончено. Представлен 4-5 рядами клеток с тонким роговым слоем. На отдельных участках роговой слой отслоен или полностью отсутствует. Базальная мембрана тонкая, очень слабо извита (рис. 4 а).

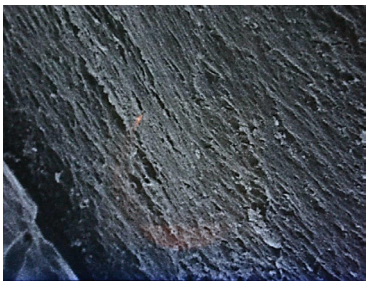


Рис 3 в. Поверхности протеза изготовленной из «Валпласт»

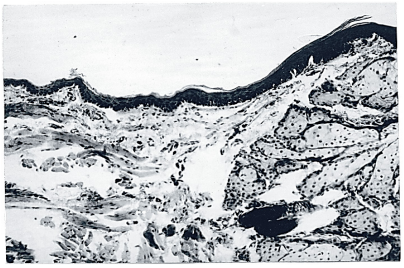


Рис. 4 а. СО щеки через месяц после ношения протеза из материала «Фторакс».Истончение эпителия. Слабо извитая базальная мембрана. Отек стромы, ее разволокнение, наличие тучных клеток и групп слюнных желез. Гематоксилин и эозин. Ув. 100х

Результаты гистоморфологического исследования ткани щеки спустя месяц, после ношения ЧСЗП и ПСЗП у пациентов О/Г-2 протезированные с материалом «Этакрил» приведены рис. б. Шиповидные клетки дифференцируются плохо, ядра их слегка вытянуты по горизонтали. Зернистый слой тонкий с достаточно отчетливо выраженными гранулами кератогиалина. Базальные клетки выявляются отчетливо, видны фигуры митоза, а также дистрофически измененные формы, местами дискомплексация.

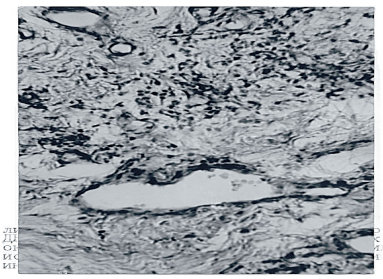


Рис. 4б. СО щеки через месяц после ношения протеза из материала «Этокрил». Расширение просветов сосудов и их полнокровие, огрубение волокон, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гематокслин и эозин. Ув. 200х.

Таким образом, в данной серии эксперимента, по сравнению с Оп/Г (Валпласт) и О/Г-1 (Фторакс), О/Г-2 (Этакрил), выявлена более выраженная и неравномерная толщина эпителия с нарастанием в нем атрофических изменений и признаков дистрофии. Местами отмечается полное отсутствие рогового слоя. Существенные воспалительные и дисциркуляторные изменения отмечены в соединительнотканной строме в виде наличия более выраженного отека во всех ее слоях, ограниченной лимфогистиоцитарной инфильтрации.

После протезирования нуждающихся больных ПСЗП и ЧСЗП особенно отмечались эффективные клинические и морфологические признаки у ОП/Г протезов из «Валпласт» сопровождалось нормализаций наружной поверхности по сравнению с акриловой пластмассы «Фторакс» и «Этакрил» составила от 37,7 до – 42%%.

ВЫВОД

По результатам клинико-функциональных и лабораторных исследований доказана высокая эффективность протезирования с использованием материала «Валпласт» для лечения вторичной адентии. При использовании в качестве базисного материала акриловую пластмассу «Фторакс» и «Этакрил» для предупреждения микробной и грибковой адгезии, а также предупреждения о состоянии непереносимости к композиционным материалам у больных, рекомендуем контактную поверхность протеза экранировать адгезивной системой светового отверждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.В. Клиническая иммунология. - Москва, 1999.-521 с.

2. Арутюнов А.С., Кицул И.С., Комов Е.В. Экспертная оценка состояния уровня организации ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами в современных условиях // Российский стоматологический журнал. - Москва. – 2009.– №2.– С.43-47.
3. Арутюнов А.С., Кицул И.С., Лебеденко И.Ю., Газазян В.В. Опыт разработки методов управления качеством челюстно-лицевого протезирования // Стоматология. - Москва.– 2011.– №4.– С.59-62.
4. Абдурахимова З.К. Характер оппортунистических инфекций в Республике Узбекистан в начальной и концентрированной стадии ВИЧ- инфекции // Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции: Тез. докл. науч.-прак. конф. 1-2- декабря 2010.-Ташкент. –2010.– С. 80-81.
5. Акбаров А.С. Клинико-эпидемиологические особенности при ВИЧ/СПИДе у потребителей инъекционных наркотиков: Автореф. дис. канд. мед. наук.-Ташкент.– 2004.– С.21.
6. Атабеков Н.С. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Узбекистане // Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции: Тез. докл. науч.-прак. конф. 1-2- декабря 2010.-Ташкент.– 2010.– С. 12-13.
7. Атабеков Н.С., Умарходжаев Ш.У., Иногамов З.И., Ашуров Х.С. Эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан // Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции: Тез. докл. науч.-прак. конф. 1-2- декабря 2010.-Ташкент.–2010.– С. 19-20.
8. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2009-2010 - М.: Р. Валент.– 2010.– С.490.
9. Бекметов М.В., Ходжиметов Т.А., Соколов А.А. // Бюл.-1991.-№12 А.С. 1637782. Гнатодинамометр.
10. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция.2-е изд.- СПб: Питер.– 2003.– С.368.
11. Гаффаров, С. А., М. Т. Сафаров, and С. Шарипов. «С. Қаннын интегральді керсеткіштеріне алынбайтын кепірлі протездердің эсер етуі.» Материал Международного Конгрессса стоматологов. –2014.– С. 14-16.
12. Гаффоров, С. А., and Ж. Н. Бакаев. «Особенности взаимосвязи заболеваний слизистой оболочки полости рта с соматической патологией.» Вестник ТМА 3. –2019.– С 20-24.
13. Гаффоров С.А., Саидов А.А., Ахмадалиев Н.Н. Изменение некоторых биохимических показателей слюны у рабочих текстильного производства. Вестник восстановительной медицины. ISSN: 2078-1962. – 2010.– С. 29-30
14. Гаффоров С.А., Пулатова Р.С. Сравнительная оценка состояния тканей и органов полости рта ВИЧ-инфицированных пациентов. IDMFS. Volume 2/ Issue 2.– 2023. – P.65-73
15. Пулатова Р.С. Современные аспекты диагностики и клиники патологии полости рта у вич-инфицированных больных. Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023.– №4 (146).– С. 91-99.
16. Gafforov S. A., Pulatova R.S., Nurmatova N. T. Clinical Evaluation of the Effectiveness of Thermoplastic Materials Used in the Dental Prosthetics of Hiv-Infected Patients. JCHR. –2023.– 13(4).– P.484-495 | ISSN:2251-6727.
17. Gafforov S. A., Pulatova R.S. About the State of oral cavity tissues of patients with specific immunodeficiency condition of the body (Literature review). International journal of health systems and medical sciences. Volume 2/ №5/ May – 2023.
18. Pulatova, R. S. “Microbial landscape of the oral cavity in chronic recurrent aphthous stomatitis.” Texas Journal of Medical Science 14. – 2022.– P. 92-96.
19. Robinson P.G. Implications of HIV Disease for Oral Health Services // Adv. Dent. Res.– 2006.– №19.– P.73-79.
20. Yengopal V., Naidoo S. Do oral lesions associated with HIV affect quality of life? // Oral Surg Oral Med Oral Phatol Oral Radiol Endod. – 2008.–№ 106(1). – P.66-73.

УДК 616.98:578.833.29-036.22 (575.146)

БУХОРО ВИЛОЯТИ ҲУДУДИДА ҚРИМ КОНГО ГЕМОРРАГИК ИСИТМАСИНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ

[1]Неъматов А.С., [2]Комилов Н.О.
ЎзР ССВ ТХҚМР Маркази[1],
“Davr Fayz Medical” МЧЖ[2]

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. *Изучить причины расширения ареала ККГЛ в Бухарской области, а также на основе полученных результатов исследования усовершенствовать планирование и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий.*

Материалы и методы. *Фондовые и документированные источники информации Службы санитарно эпидемиологического благополучия и коллективного здравоохранения Бухарской области и результаты собственных исследований (1998-2022 гг.). Полученные результаты и данные были обработаны статистическими методами, использованы традиционные методы эпидемиологического анализа.*

Результаты и обсуждение. *В Бухарской области случаи ККГЛ регистрировались в 2001 г. 15 и 2012 г. 15 случаях. С 2012 года наблюдается расширение ареала ККГЛ. Основная часть заболевания пришлось на апрель-август. Это, в свою очередь, тесно связано с циклом развития клещей видов Hyalomma, Boophilius, Argas, Dermacentor, которые являются основными переносчиками заболевания.В результате серологических исследований установлено, что инфицированности вирусом ККГЛ клещей составляет 12,8%, диких грызунов - 1,6%, КРС - 4,3%, МРС - 11,9%.*

Заключение. *В результате активизации эпизоотической ситуации в природных очагах ККГЛ Бухарской области за последние 30 лет ареал этого заболевания расширяется в связи с усложнением эпидемиологического процесса. С 2012 года заболевание ККГИ зарегистрировано впервые среди жителей Бухарского района, в 2018 году – в городе Бухара, в 2019 году – в Гиждуванском районе. Это, в свою очередь, требует комплексного изучения природных очагов заболевания в каждом регионе, особенно в сезон активности кровососущих членистоногих, и на основании полученных результатов планирования и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.*

Ключевые слова*. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ), природный очаг, эпидемиологическая ситуация, заболеваемость населения.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study the reasons for the expansion of the CCHF range in the Bukhara region, and also, based on the results of the study, to improve the planning and implementation of preventive and anti-epidemic measures.*

Materials and methods. *Stock and documented sources of information of the Sanitary and Epidemiological Welfare and Collective Health Service of the Bukhara Region and the results of their own research (1998-2022). The results and data obtained were processed by statistical methods, and traditional methods of epidemiological analysis were used.*

Results and discussions. *In the Bukhara region, cases of CCHF were registered in 2001 y. 15 and 2012 y. 15 cases. Since 2012 y. there has been an expansion of the range of CCHF. The bulk of the disease occurred in april-august. This in turn, is closely related to the development cycle of ticks of the species Hyalomma, Boophilius, Argas, Dermacentor, which are the main carriers of the disease. As a result of serological studies it was established that the frequency of infection with the CCHF virus in ticks is 12.8%, wild rodents - 1.6%, cattle - 4.3%, small cattle - 11.9%.*

Conclusiuon. *As a result revitalization of epidemiological and epizootological situation in natural foci of CCHF in the Bukhara region over the last 30 years, the areal of this disease is expanding due to the complication of the epidemiological process. Since 2012, CCHF disease has been registered for the first time among residents of Bukhara district, in 2018 - in Bukhara city, in 2019 - in Gijduvan district. This, in turn, requires a comprehensive study of natural foci of the disease in each region, especially in the season of activity of blood-sucking arthropods, and on the basis of the results obtained planning and implementation of preventive and anti-epidemic measures.*

Keywords: *Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), epidemiological situation, population morbidity.*

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан сўнгги йилларда дунёнинг кўпгина мамлакатларида ҚКГИ касаллигининг кўпайганлиги ва унинг ареали кенгайганлиги ҳақида маълумотлар тарқатилмоқда. Касаллик ареали кенгайишининг асосий сабабларидан бири бу аҳоли ва қишлоқ хўжалиги ҳайвонларининг фаол миграцияси туфайли касалликни эндемик бўлмаган ҳудудларга олиб кирилиши натижасида ҚКГИнинг янги ўчоқларини рўйхатга олинаётганлигини ушбу муаммонинг янада долзарблигидан далолат беради [4, 3, 6, 7, 8, 10].

Мамалакатимиз ҳудуди азалдан ҚКГИ бўйича эндемик ҳисобланишини ҳамда олдин касаллик қайд қилинмаган ҳудудларда инсонлар орасида ушбу хасталик қайд қилинаётганликни эътиборга оладиган бўлсак ушбу муаммо бизнинг мамлакатимиз учун ҳам ўта долзарбдир [1, 5].

ҚКГИ – арбовирусли трансмиссив табиий ўчоқли ўткир юқумли касаллик бўлиб ҚКГИ вируси қўзғатадиган, асосан трансмиссив ва мулоқот (контакт) йўли билан юқадиган, ўлим кўрсатгичи юқори (30-50%) бўлган касалликдир. Касалликларнинг Халқаро тавсифи (МКБ-10) га биноан ҚКГИ А.98.0 коди билан белгиланган [2, 8, 9].

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Бухоро вилоятида узоқ йиллардан буён аҳоли орасида ҚКГИ хасталиги мунтазам равишда қайд қилиниши ва сунгги йилларда касаллик ҳолатлари аваллари қайд қилинмаган ҳудудларда ҳам учраётганлигининг сабабларини ўрганиш. Тадқиқот натижаларига таяниб ҚКГИ касаллиги профилактикаси ва эпидемияга қарши чора тадбирларни самарали режалаштириш ҳамда амалга оширишни такомиллаштириш.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСЛУБЛАР

Тадқиқотлар материали бўлиб Бухоро вилояти санитария эпидемиология осойишталик ва жамоат саломатлиги Хизматининг ҳужжатлаштирилган ахборотлари ҳамда ўз тадқиқотларимиздан олинган натижалар (1998-2022 йй.) хизмат қилди.

Олинган натижалар ва маълумотларга статистик услублар орқали қайта ишлов берилди. Тадқиқотлар жараёнида эпидемиологик таҳлилнинг анъанавий усулларидан фойдаланилди.

ТАДҚИҚОТЛАРНИНГ НАТИЖАЛАРИ ВА МУҲОКАМАСИ

1967 й. А. Мелиев Бухоро вилоятида ҚКГИ билан касалланиш 1953 й. 1 ҳолатда, 1955 й. - 2 ҳолатда ва 1957 й. - 2 ҳолатда қайд қилинганлиги ҳақида маълумот берган. Шундан сўнг ушбу вилоят аҳолиси орасида ҚКГИ касаллиги 1994 йилгача қайд қилинганлиги ҳақида маълумотлар йўқ. 1994 йилдан бошлаб касаллик деярли ҳар йили спорадик тарзда қайд қилинган, 2001 йилда 15 ҳолат ва 2012 йилда 13 ҳолат қайд қилинган. 2012 йилдан бошлаб эса касаллик илк бора Бухоро тумани, 2018 йилда Бухоро шаҳри, 2019 йилда Ғиждувон тумани аҳолиси орасида қайд қилинган (жадвал). Кўриниб турибдики, Бухоро вилоятида ҚКГИнинг ареали кенгаймоқда.

1988-2022 йй. давомида Бухоро вилоятида 101 бемор қайд қилинган бўлиб, ушбу кўрсаткич республиканинг бошқа ҳудудларига нисбатан юқори даражада.

Таҳлилларимиз натижаси касалликнинг асосий қисми апрел-август ойларига тўғри келишини кўрсатди. Бу эса ўз навбатида ҚКГИ касаллигини асосий ташувчилари бўлган Hyalomma (H. anatolicum, H. asiaticum, H. detritum), Boophilius (B. calcaratus), Argas (A. persicus), Dermacentor (D. marginatus) турларига мансуб бўлган каналарнинг ривожланиш цикли билан чамбарчас боғлиқдир.

Бухоро вилоятида ҚКГИ билан касалланиш динамикаси.

Т/р	Туманнинг номи	2001		2002		2012		2013		2018		2019	
		Абс. сони	Инт. кўрсат	Абс. сони	Инт. кўрсат	Абс. сони	Инт. кўрсат	Абс. сони	Инт. кўрсат	Абс. сони	Инт. кўрсат	Абс. сони	Инт. кўрсат
1	Олот	4	5,6	0	0	0	0	0	0	1	1,05	0	0
2	Қоракўл	10	8,5	1	0,06	3	2,2	0	0	1	1,05	0	0
3	Пешку	1	1,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Жондор	0	0	0	0	1	0,7	0	0	1	0,6	3	1,75
5	Ромитан	0	0	0	0	8	6,6	0	0	0	0	1	0,72
6	Вобкент	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,49	0	0
7	Шофрикон	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1,75	0	0
8	Бухоро	0	0	0	0	1	0,7	0	0	0	0	0	0
9	Бухоро ш.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,36	0	0
10	Ғиждувон	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,33
Вилоят бўйича		15	1,0	1	0,1	13	0,08	0	0	9	0,48	9	0,49

Маълумки, ҚКГИ касаллигида инфекция манбаи бўлиб каналардан ташқари кишлоқ хўжалиги ҳайвонлари, ёввойи майда сут эмизувчилар (қумсичқонлар, типратиконлар, қуёнлар ва бошқалар) ва беморлар ҳисобланади. Шунинг учун биз мажмуавий тарзда, лаборатор услубларни қўллаган ҳолда тадқиқотлар олиб бордик.

Иксод каналар вирусни умр бўйи сақлайди ва ҳатто келажак авлодга трансовариал йўл орқали ҳам ўтказади. Жинсий жиҳатдан ривожланган каналар-

нинг асосий боқувчилари – хўжайинлари бўлиб қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари, каналарнинг етилмаган ёш шакллари (личинка, нимфа)нинг боқувчилари кичик сут эмизувчилар (кемирувчилар, қум сичқонлари, типратиканлар, қуёнлар ва бошқалар), қушлар ва рептилиялар ҳисобланади.

Айрим шароитларда (каналар ва уларнинг боқувчиларининг кўпайиши, зарурий об-ҳаво шароитининг ҳосил бўлиши, аҳолининг ижтимоий- иқтисодий ҳаётида табиат билан мулоқотнинг жадаллашуви) касалликнинг табиий ўчоқлари фаоллашуви, касаллик ареалининг кенгайиши ва аҳоли орасида касалликнинг тарқоқ ёки гуруҳли ҳолатларини келтириб чиқаради.

Ҳудудда сон жиҳатдан кўп учрайдиган каналарнинг ҚКГИ вируси билан юқори даражада зарарланганлиги уларнинг қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари ва одамлар билан мулоқоти (контакти) юқори даражада хавфлилиги ҳақида далолат беради. Бу кўрсаткичлар эпизоотик жараён фаоллашиб бораётганлиги ва натижада жараён эпидемик кўринишга ўтиши мумкинлигининг шартларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Баҳор мавсумида қон сўрувчи каналар фаоллашади, қўй ва эчкиларнинг юнгини қирқишга жалб қилинган одамларда кана чақиши ёки сўйилган йирик ва кичик шохли (ЙШМ ва КШМ) молларнинг қони орқали касаллик юқиши кузатилади, чунки молларда ҚКГИ вируси 10-12 кун давомида кўпаяди, яъни вирусемия ҳолати бўлади. Зарарланган яъни таносида вируси бор ҳайвондан соғлом ҳайвонга вирус қон сўрувчи каналар орқали трансмиссив йўл, яъни чақиш орқали ўтади. Аммо уларда касаллик аломатлари кузатилмайди, шунинг учун ҳам ветеринария тизими учун ҚКГИ муаммо саналмайди.

Каналарнинг ҚКГИ вируси билан зарарланганлик даражасини ўрганиш учун Бухоро вилояти ҳудудидан 1580 донадан ортиқ каналар тўпланиб, уларнинг озиқланганлик даражасига қараб 187 намуна (пула) га бирлаштирилди. Тўпланган намуналарни вирус антигенини аниқлаш учун серологик услуб ёрдамида лаборатор текширувлардан ўтказилди. Серологик текширувлар натижасида каналарда вируслар билан зарарланганлик даражаси (вирусофорлик) (187/24) 12,8%ни ташкил этди.

Натижада каналар вирусофорлик даражаси аниқланган беморлар сонига ва соғлом аҳолининг иммун фони кўрсатгичларига тўғридан-тўғри боғлиқлигини кузатилди.

Изланишлар олиб борилган даврда каналарнинг сон жиҳатдан энг кўп турлари H. anatolicum, Ar. persicus, H. asiaticum, H. detritum ва B. annulatus, вирус билан зарарланганлари эса H. anatolicum, H. asiaticum ва Ar. Persicus турлари эканлиги аниқланди.

Кўп тарқалган каналарнинг ҚКГИ вируси билан юқори даражада зарарланганлиги қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари ва аҳолининг улар билан мулоқоти хавфлилигидан далолат беради.

Табиатда ҚКГИ вирусининг асосий хўжайини бўлган ва эпизоотик жараённи тавсифлашда асосий кўрсаткич сифатида Бухоро вилояти ҳудудидан тўпланган ёввойи кемирувчиларни вирус антигенига нисбатан текширилганда уларнинг вирус билан зарарланганлик даражаси (1541/25) 1,6%ни ташкил этди.

Қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари табиатда вирус циркуляциясининг кўрсаткичи (индикатори) бўлиб ҳисобланади. ҚКГИ вируси антигенини аниқлаш учун 207 намуна қора моллар қон зардоби лаборатор текширувлардан ўтказилди. Натижада ҚКГИ вирус антигени 4,3% ҳолатда аниқланди.

Қишлоқ хўжалиги ҳайвонларининг ҚКГИ табиий ўчоқларининг фаоллигини ва эпизоотик жараён таранглигини сақлашдаги ўрнини тўлиқ баҳолаш мақсадида қора моллар билан бир қаторда кичик шохли қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари ҳам текширилди. Уларнинг қонида ҚКГИ вирусига нисбатан антитаначалар 14,3%, ҚКГИ вируси антигени 11,9% ни ташкил қилди. Олинган натижалар Бухоро вилояти ҳудудида ҚКГИ бўйича эпизоотик жараённинг етилиши натижасида ҚКГИ табиий ўчоқларининг фаоллашганлигидан далолат беради.

Инсонларнинг вирус билан зарарланганлик даражасини билвосита кўрсаткичи ҳисобланган соғлом аҳолининг ҚКГИ вирусига нисбатан иммун фони вилоятда (567/123) 21,7% ҳолатда аниқланди.

Эпидемиологик ва эпизоотологик тадқиқотлар натижалари Бухоро вилояти ҳудудида ҚКГИ табиий ўчоқларининг эпизоотологик жараёнининг етилиш ва эпидемик намоён бўлиш даражаси юқори эканлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, Бухоро вилояти ҳудудида ҚКГИнинг табиий ўчоқлари узоқ вақтлардан бери фаоллигича қолмоқда, бунга аниқланган беморлар сонининг кўплиги (101), соғлом аҳолининг юқори даражадаги иммун фони (21,7%). Ушбу ҳудудда табиий ўчоқларнинг юқори даражадаги эпидемик фаоллигини ёввойи кемирувчиларнинг (1,6%), каналарнинг (12,8%) ва қишлоқ хўжалиги ҳайвонларининг (7,3) юқори даражада ҚКГИ вируси билан зарарланганлиги қўллаб туради.

ХУЛОСА

Олинган натижалар республикамизнинг ушбу ҳудудидаги ҚКГИ табиий ўчоқларининг фаоллашуви натижасида эпидемиологик жараённинг мураккаблашиб бораётганлиги, касаллик ареалининг кенгайётганлигидан далолат беради.

Аҳоли орасида ҚКГИ билан касалланиш йиллар ва ҳудудлар кесими бўйича нотекис тақсимланганлиги аниқланди. Бу эса ўз навбатида ҳар бир ҳудудда касалликнинг табиий ўчоқларини мажмуавий тарзда айниқса қон сўрувчи бўғимоёқлилар фаоллашган мавсумда ўрганишни тақозо этади. ҚКГИ касаллигига нисбатан эпидемиологик ҳолатга реал баҳо бериш учун биринчи навбатда тезкор лаборатория услубларини қўллаган ҳолда эпизоотологик (ёввойи кемирувчилар, каналар, қишлоқ хўжалиги ҳайвонлари)

ва эпидемиологик (номаълум сабабли иситмали беморлар ва соғлом аҳоли) текширувларни амалга ошириш лозим. Тадқиқотлар натижалари ҚКГИ бўйича профилактик ва эпидемияга қарши чора тадбирларни ҳар бир ҳудуд бўйича самарали режалаштиришни ва амалга оширишни таъминлайди.

АДАБИЁТЛАР

1. А. Неъматов, Н. Комилов. Ўзбекистонда Қрим Конго геморрагик иситмаси билан касалланишнинг эпидемиологик тавсифи // Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитасининг илмий амалий журнали.–Т. – 2023. – №2. – Б. 17-19.
2. Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. Крымская геморрагическая лихорадка - Воронеж: Фаворит. – 2018. – С.288.
3. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. – Серия технических докладов ВОЗ №386. Женева.– 2022. – С. 38-43.
4. И. Маматқулов, Ғ. Ражабов, У. Абдурахмонов. Ўзбекистон Республикасида Қрим Конго геморрагик иситма (ҚКГИ) касаллиги бўйича эпидемик вазият кўрсатгичлари // Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитасининг илмий амалий журнали. –Т. – 2023. – №2.– Б. 11-13.
5. Нарзиев И.И. Қрим-Конго геморрагик иситмасининг клиник хусусиятлари ва ундаги тромбоцитар-томир гомеостази ўзгаришлари. –Автореф. дис. . канд. мед. наук. – Ташкент. – 2006. – С.18.
6. Турлиев З.С., Усатаева Г.М. Эпидемиологическая ситуация в Республике Казахстан по Конго-Крымской геморрагической лихорадке // Вестник Казахского национального медицинского университета.– 2019.– №2.– С.20-23.
7. Ясюкевич В.В., Попов И.О. Расширение климатического нозоареала Крымской геморрагической лихорадки на территории России и соседних странах в условиях предполагаемого изменения климата Фундаментальная и прикладная климатология. – 2020. – Т. 3. – С. 120-134.
8. Al-Abri SS, Abaidani IA, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, Memish ZA, Hewson R, Petersen E, Mala P, Nhu Nguyen TM, Rahman Malik M, Formenty P, Jeffries R. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions. Int J Infect Dis. 2017 May;58:82-89. doi: 10.1016/j.ijid.2017.02.018. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259724; PMCID: PMC7110796.
9. Gilbride C, Saunders J, Sharpe H, Maze EA, Limon G, Ludi AB, Lambe T, Belij-Rammerstorfer S. The Integration of Human and Veterinary Studies for Better Understanding and Management of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. Front Immunol. 2021 Mar 18;12:629636. doi: 10.3389/fimmu.2021.629636. PMID: 33815379; PMCID:PMC8012513.
10. Leblebicioglu H, Ozaras R, Fletcher TE, Beeching NJ; ESCMID Study Group for Infections in Travellers and Migrants (ESGITM). Crimean-Congo haemorrhagic fever in travellers: A systematic review. Travel Med Infect Dis. 2016 Mar-Apr;14(2):73-80. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.002. Epub 2016 Mar 10. PMID:26970396; PMCID: PMC7110636.

УДК:578.242: [616.98:578.828.6 HIV]:616-022

ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ИЧАК ПАРАЗИТОЗЛАРИНИ ТАШҲИСЛАШ ВА УЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Байжанов А.К.[1], Хикматуллаева А.С.[1], Ачилова М.М.[2]
[1]РИЭМЮПКИАТМ Вирусология илмий тадқиқот институти,
[2]Самарқанд давлат тиббиёт университети

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. *Диагностика кишечных паразитозов у ВИЧ-инфицированных пациентов с определением их частоты встречаемости и оценки клинических симптомов.*

Материал и методы. *Этиологический диагноз устанавливался на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФТ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Количество РНК вируса иммунодефицита человека (вирусная нагрузка) в сыворотке крови определяли молекулярно-генетическим методом - методом ПЦР с использованием тест-наборов "VotexRothergyMonitorTest". Кишечная паразитарная инвазия определялась копроовоскопией (через нативную/толстую каплю по методу Като и Миура) и методом формалин-эфирной седиментации.*

Результаты исследования. *У ВИЧ-инфицированных больных с кишечной паразитозомой у 26,2% больных выявлен лямблиоз кишечника, у 7,10% - бластоцистоз, у 4,80% - амебиаз кишечника, у 4,80% - лямблиозкишечника+амебиаз, у 2,40% - бластоцистоз+амебиаз и у 4,20% больных – бластоцистоз+лямблиоз. В основной группе больных диарея наблюдалась у 85,7% случаяев. Клиническое проявление дерматоза, аллергического ринита и кожного зуда наблюдалось только у больных основной группы. Это свидетельствует о том, что кишечные паразитозы у ВИЧ-инфицированных больных отрицательно влияют не только на пищеварительную систему, но и на другие системы.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, кишечный лямблиоз, бластоцистоз, амёбиаз, инвазия.*

SUMMARY

The aim of the study. *Diagnosis of intestinal parasitosis in HIV-infected patients with the determination of their frequency of occurrence and assessment of clinical symptoms.*

Material and methods. *The etiological diagnosis was established on the basis of the results of enzyme immunoassay (IFT) and polymerase chain reaction (PCR). The amount of human immunodeficiency virus RNA (viral load) in blood serum was determined by the molecular genetic method - PCR using test kits "VotexRothergy Monitor Test". Intestinal parasitic invasion was determined by copro-ovoscopy (through a native/thick drop according to the Kato and Miura method) and formalin-ether sedimentation.*

Results. *In HIV-infected patients with intestinal parasitosis, 26,2% of patients had intestinal giardiasis, 7,10% - blastocystosis, 4,80% - intestinal amebiasis, 4,80% - intestinal giardiasis+amebiasis, 2,40% - blastocystosis+amebiasis and in 4,20% of patients - blastocystosis+giardiasis. In the main group of patients, diarrhea was observed in 85,7% of cases. The clinical manifestation of dermatosis, allergic rhinitis and pruritus was observed only in patients of the main group. This indicates that intestinal parasitoses in HIV-infected patients negatively affect not only the digestive system, but also other systems.*

Keywords: *HIV infection, intestinal giardiasis, blastocystosis, amoebiasis, invasion.*

ОИВ инфекцияси XX асрнинг охирида инсоният олдида пайдо бўлган муҳим муаммолардан биридир [3]. ОИВ юқиши хавфининг жуда юқори эмаслиги ва ОИВ инфекциясининг узоқ йиллар давомида яширин кечиши унинг дунё миқёсида кенг тарқалишининг асосий сабабларидан бўлиб ҳисобланади [11]. ОИВ инфекциясида иммун тизим зарарланиши билан бирга организмнинг бошқа тизимлари ҳам жиддий зарарланади. Кўпгина беморларда ОИВ инфекцияси ичак паразитозлари билан кечади. Бу беморларда ичак инвазиялари клиник аломатларсиз кечишдан тортиб, клиник жиҳатдан чуқур ўзгаришлар билан намоён бўлиши ҳам мумкин [2, 13].

Бугунги кунда илмий адабиётларда ОИВ инфекциясининг ичак паразитозлари билан бирга микст-инфекция тарзида учраш даражаси ҳамда бу вақтда унинг клиник кечиш хусусиятларини илмий асослаш бўйича етарли маълумотлар мавжуд эмас. Кейинги йилларда антиретровирус терапия (АРВТ) фонида беморларнинг яшаш сифати яхшиланиб, умр

кўришлари узайган бир вақтда беморларда оппортунистик ва ёндош касалликлар учраш даражаси нисбатан кўпайди. Бундай касалликлар қаторига паразитар инвазиялар ҳам кириб, улар кенг тарқалганлиги, асосий касалликнинг зўрайишига сабаб бўлиши ва полиморф клиника билан намоён бўлиши боис муҳим аҳамиятни касб этади. Шунинг учун ҳам, ОИВ инфекциясининг ичак паразитозлари билан кечганда унинг ривожланишидаги клиник ўзгаришларни баҳолаш ОИВ инфекциясида антиретровирус терапиянинг самарадорлигини оширишда муҳим йўналишлардан бири бўлиб хизмат қилади [11].

Мазкур тадқиқот РИЭМЮПКИАТМ Вирусология илмий тадқиқот-институти клиникаси, Самарқанд вилоят юқумли касалликлар клиник шифохонаси ва Самарқанд Вилоят ОИТСга қарши кураш марказида ўтказилди.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

ОИВ инфекцияли беморларда ичак паразитозларини ташхислаш орқали уларнинг учраш частотасини аниқлаш ва клиник аломатларини баҳолаш.

ТАДҚИҚОТ ОБЪЕКТИ ВА УСУЛЛАРИ

РИЭМЮПКИАТМ Вирусология илмий тадқиқот институти клиникаси ва Самарқанд вилоят юқумли касалликлар клиник шифохонасида стационар шароитда ҳамда Самарқанд вилоят ОИТСга қарши курашиш марказида амбулатор шароитда даволанаётган ОИВ юқтирган 42 нафар бемор тадқиқот гуруҳига киритилди. 28 (66,7%) бемор инфекциянинг 3 клиник босқичида, 12 (28,6%) бемор 1-2 клиник босқичда ва 2 (4,80%) бемор касалликнинг охирги босқичи – ОИТС босқичида назоратда бўлди. Эпидемиологик анамнез бўйича12 (28,6%) беморда ОИВ инфекциясини парентерал ва 24 (57,1%) беморда инфекцияни жинсий йўл билан юқтирганлик эҳтимоли аниқланди. 6 (14,3%) беморда инфекция юқтирганлик эҳтимолини аниқлашнинг имкони бўлмади. 14 (33,3%) нафар беморда сурункали С вирусли гепатит ва 2 (4,80%) беморда сурункали С+В вирусли гепатит аниқланди. 8 (19,0%) беморда енгил даражадаги камқонлик, 29 (69,0%) беморда – ўрта оғир даражадаги камқонлик ва 5 (11,9%) нафарда эса оғир даражадаги камқонлик аниқланди.

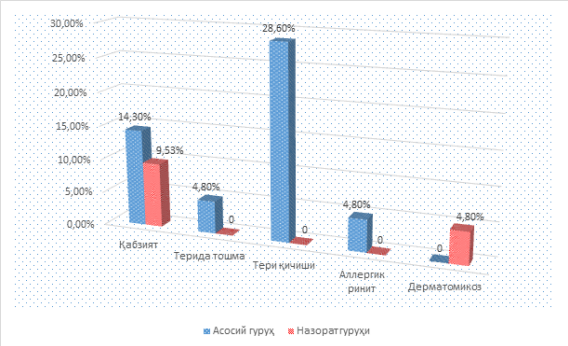
Беморларнинг барчасига юқори фаол антиретровирус терапия (ЮФАРТ) тайинланган бўлиб, специфик даволаниш муддати 6 ойдан 10 йилгача бўлган оралиқни ташкил қилди. ОИВ инфекцияси ташҳиси Самарқанд вилоят ОИТСга қарши кураш марказида иммуноблот (ИБ) текшируви орқали тасдиқланди. Қон зардобида одам иммунотанқислик вирусининг РНК миқдори (вирус юкламаси) молекуляр-генетик усул – полимераза занжир реакцияси усулида “Votex Rotergi Monitor Test” тест-тўпламлари орқали аниқланди. Копрологик текширувлар Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиалида ўтказилди. Ичак паразитлари инвазияси копроовоскопия (Като ва Миур усулида натив/йўғон томчи орқали) ва формалин эфирли седиментация усулида аниқланди.

Тадқиқотга киритилган барча ОИВ инфекцияли беморлар иккита гуруҳга тақсимланди: асосий (биринчи) гуруҳни ичак паразитозлари аниқланган ОИВ инфекцияли 21 нафар бемор ва назорат (иикинчи) гуруҳини эса текширувларда ичак паразитозлари қайд қилинмаган ОИВ инфекцияли 21 нафар бемор ташкил қилди.

ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ.

Беморларда паразитологик текширувлар натижасида ичак паразитозларининг қуйидаги турлари аниқланди: асосан ичак лямблиози аниқланган бўлиб, у 26,2% беморларда, бластоцистоз 7,10%, ичак амёбиази 4,80%, микст инвазиялардан ичак лямблиози+амёбиаз 4,80%, бластоцистоз+амёбиаз 2,40% ва бластоцистоз+лямблиоз 4,20% ҳолларда верификация қилинди.

ОИВ инфекциясининг ичак паразитозлари билан микст инфекция тарзида учраган асосий (биринчи) гуруҳ беморларда 13 (61,9%) ҳолатда субфебрил тана ҳарорати аниқланди. Мазкур гуруҳга киритилган аксарият беморларда ошқозон- ичак тизими фаолиятининг бузилиши билан боғлиқ бўлган клиник аломатлар намоён бўлди: 85,7% ҳолатда беморларда ичнинг суюқ келиши (диарея) кузатилди. Шулардан 2 нафар (11,1%) беморда диарея синдромининг қабзият билан алмашиб туриши ва 3 нафар (16,7%) беморда эса қориннинг киндик соҳасида кучли даражада бураб оғришлар билан бирга намоён бўлиши кузатилди (1-расм).



1-расм. ОИВ инфекцияси билан ичак паразитозлари бирга кечганда клиник аломатларнинг учраш частотаси.

Асосий тадқиқот гуруҳидаги ОИВ инфекцияли беморларда 61,9% ҳолларда кўнгил айниши (кам ҳолларда қусиш билан ўтган ҳолда) кузатилди. Тана ҳароратининг кўтарилиши аксарият ҳолларда субфебрил даражада бўлиб, бу ҳолат 42,8% беморда кузатилди. Битта беморда тана ҳарорати 390С гача кўтарилди. Асосий гуруҳда 7 нафар (33,3%) беморда эпигастрал соҳада, киндик атрофи ва чап ёнбош соҳада бураб оғришлар кузатилди.

Қорин соҳасида кузатилган оғриқлар овқатланиш жараёни билан боғлиқ бўлмаган ҳолда кузатилди. ОИВ инфекцияси ичак паразитозларисиз кечган беморларда ичакнинг суюқ келиши 2,5 баравар (мос равишда 85,7% ва 33,3%), тана ҳароратининг субфебрил кўтарилиши 2 баравардан ортиқ (мос равишда 42,8 ва 33,3%) ва эпигастрал соҳада, киндик атрофи ва чап ёнбош соҳасида оғриқ бўлиши 4 баравар (мос равишда 57,1% ва 14,3%) кам кузатилди.

Шуни алоҳида таъкидлаш зарурки, ОИВ инфекцияли беморларда ичак паразитозларининг клиник намоён бўлиш белгиларидан бири аллергик ҳолатларнинг аниқланиши бўлиб, асосий гуруҳ беморларда кузатилган терининг қичишиши (28,6%), дерматозлар 9,53%), эшакеми тошмаси (4,80%) ва аллергик ринит (4,80%) назорат гуруҳидаги беморларда аниқланмади. Ичак паразитозлари аниқланган ОИВ инфекцияли беморларнинг 17 (80,96%) нафарида қонда эозинофиллар миқдорининг баландлиги (гиперэозинофилия) аниқланди.

ХУЛОСА

Шундай қилиб, ОИВ инфекцияли беморларда ичак паразитозларидан асосан ичак лямблиози ва бластоцистоз нисбатан кўп қайд қилинди. ОИВ инфекцияси ичак паразитозлари билан бирга кечганда беморларда кўпинча ошқозон-ичак тизими фаолияти бузилишларидан кўнгил айниши, ичнинг суюқ келиши, эпигастрал, киндик атрофи ва чап ёнбош соҳада оғриқ кузатилиб, тана ҳарорати аксарият ҳолларда субфебрил даражада намоён бўлди. Ичак паразитозлари аниқланган аксарият беморларда аллергик ҳолатлар учун хос бўлган гиперэозинофилия аниқланди. Асосан асосий гуруҳда аниқланган дерматоз, терининг қичишиш аломатлари ва эозинофиллар миқдорининг ошиши назорат гуруҳида деярли кузатилмади.

АДАБИЁТЛАР

1. Бартлетт Дж, Талант Дж, Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Мл Р. Валент, 2012. - 528 с.
2. Бугеро Н.В., Немова И.С., Потатуркина Н.И. Факторы персистенции простейших фекальной флоры при дисбиозе кишечника // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18. - №3. – С. 28-31.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД: Клинические рекомендации / ред. В.В. Покровский. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - С. 83-85.
4. Либман Г. ВИЧ-инфекция / пер. с англ. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 554-556.
5. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД (Национальное руководство) - 2013. - С. 608.
6. Balint A. Do not forget the stool examination! - cutaneous and gastrointestinal manifestations of Blastocystis sp. infection // Parasitology research. - 2014. - Т. 113. - №4. - С. 1585-1590.
7. Bayjanov A.K.,Achilova M.M., Khikmatullaeva A.S. et al. Relationship of incidence of intestinal parasitosis with the level of immunodeficiency in patients with HIV infection // Asian journal of Pharmaceutical and biological research AJPBR. Volume 12, Issue 2. May-Aug, 2023. – P. 152-157.
8. Bushman F.D. HIV: From biology to prevention and treatment // Cold Spring Harbor, New York, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2012. - 572 c.
9. Coyle C.M. Blastocystis: to treat or not to treat… // Clinical infectious diseases. - 2011. - С. 810.
10. Hameed D.M., Hassanin O.M., Zuel-Fakkar N.M. Association of Blastocystis hominis genetic subtypes with urticaria // Parasitology research. - 2011. - Т. 108. - №3. - С. 553-560.
11. Raimondo M., Camoni L., Suligoi B. et al. HIV-positive individuals on ART and with viral load suppressed in 12 Infectious Diseases Clinics in Italy: successes and disparities in the HIV Continuum of Care / AIDS Res Hum Retroviruses. 2017. -P. 1056-61.
12. Saag M.S., Chambers H.F., Eliopoulos G.M., Gilbert D.N. The Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2012. - Sperryville, VA, USA: Antimicrobial Therapy Inc., 2012. –P. 214.
13. Tan K.S. Current views on the clinical relevance of Blastocystisspp //Current infectious disease reports. - 2010. -Т. 12. - №1. -С. 28-35.
14. Zuel-Fakkar N.M., Abdel Hameed D.M., Hassanin O.M. Study of Blastocystis hominis isolates in urticaria: a case–control study // Clinical and experimental dermatology. - 2011. -Т. 36. - №8. -С. 908-910.

ВИРУСОЛОГИЯ

УДК. 616.12-009.72 : 616.132.2 : 616.988 – 06

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ST ЭЛЕВАЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Атамуратов Б.Р., Фозилов Х.Г., Абдуллаева С.Я., Юлдашов Б.А., Юлдашов А.А., Эрметова А.М.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр Кардиологии МЗ РУз

XULOSA

Maqsad. *COVID-19 infeksiyasibilanog’riganvao'tki rkoronarsindrom (O'KS) ST segmentiko'tarilishibilanog ’riganbemorlardakasallikningkechishixususiyatlarinio'r ganishvataqqoslash.*

Materiallar va usullar. *2021-yilning yanvaridan 2022-yilning fevraligacha (COVID-19 pandemiyasi davrida) RIKIATMga yotqizilgan O'KS ST segmenti ko'tarilishi bo’lgan 114 nafar bemor ustida tadqiqot o’tkazildi. Bemorlar 2 guruhga bo'lingan. Birinchi guruhga COVID-19 bilan og’rigan bemorlar, ikkinchi guruhga esa COVID-19 bilan og’rimagan bemorlar kirdi.*

Natijalar. *COVID-19 infektsiyasi o'tkir koronar sindromning ST ko'tarilishi bilan kechishiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. O'KS ST ko'tarilishi bo'lgan Q tishli miokard infarktiga aylanishi COVID-19 bilan og’rigan bemorlarda COVID-19 bilan og’rimagan bemorlarga qaraganda sezilarli darajada kuzatildi.*

Kalit so'zlar: *O'KS ST segmenti ko'tarilishi, COVID-19.*

SUMMARY

Objective. *To study and compare the features of the course of acute coronary syndrome (ACS) with ST elevation in patients who have undergone COVID-19 infection.*

Materials and methods. *A study was carried out on 114 patients with ACS with ST segment elevation who were admitted to the RSSPMCC from January 2021 to February 2022 (during the COVID-19 pandemic). The patients were divided into 2 groups. The first group included patients who had COVID-19, and the second group without a history of COVID-19.*

Results. *COVID-19 infection has a negative impact on the course of acute coronary syndrome with ST elevation. Transformation of ACS with ST elevation into myocardial infarction with Q wave was observed significantly more often in patients who had COVID 19 than in patients without a history of COVID 19.*

Keywords: *ACS with ST segment elevation, COVID-19.*

В связи с тем, что коронавирусная инфекция оказывает значимое влияние на декомпенсацию уже имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы пациенты с ИБС и COVID-19 выделяются в особую группу риска [1].

Новые случаи сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции развиваются в 3 раза чаще, чем у пациентов в популяции, не перенесших COVID-19 [2, 4]. Katsoularis I., et.al., изучив данные шведского регистра, показали, что COVID-19 является фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта, что в будущем может стать клинической и социальной проблемой [9.]. Huang C. et al. (2020) зарегистрировали, что через полгода после перенесенного COVID-19 почти треть пациентов отмечали боли в грудной клетке, одышку или сердцебиение [5.]. При этом жалобы со стороны сердечно-сосудистой и дыхательных систем могут развиваться даже на фоне малосимптомного и бессимптомного COVID-19, а не только после тяжелого и среднетяжелого течения заболевания. [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение и сравнение особенностей течения острого коронарного синдрома (ОКС) с ST элевацией у больных перенесших COVID-19 инфекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное исследование, проведенное на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (РСНПМЦК). Исследование включало всех пациентов ОКС с элевацией ST сегмента, поступивших с января 2021 года по февраль 2022 года (во время пандемии COVID-19). Эти пациенты

сравнивались с группой пациентов, не перенесших COVID-19 инфекцию, госпитализированных по поводу ОКС в аналогичный период времени. В исследование были включены всего 114 пациентов. У всех больных лабораторно определяли наличие в крови антител IgG к возбудителю коронавирусной инфекции COVID-19, которое свидетельствует, что человек уже переболел коронавирусной инфекцией или нет. Больные были разделены на 2 группы: в первую группу включены 45 пациентов, с диагностированным COVID-19, а во вторую группу – 69 больных, не перенесших COVID-19, среди них мужчин было 78,3% (54), а женщин – 21,7% (15). У всех больных оценены следующие показатели: время болевого синдрома до коронарографии, дебют ИБС/ИБС в анамнезе, частота возникновения кардиогенного шока, наличие инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, сочетание инфаркта и сахарного диабета, а также число летальных исходов во время госпитализации. Статистический анализ выполнялся при помощи программы STATISTICA 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Две группы были сопоставимы по основными демографическим и клиническим показателям. Средний возраст в группах составил: 63,4 ± 9,0 года в группе COVID-19 и 60,2 ± 11,7 лет в контрольной группе, p = 0,11. Между группами соотношение мужчин и женщин значимо не различалось: 77,8 % мужчин в группе с COVID-19 в анамнезе и 78,3% во второй группе (p = 0,78). В обеих группах мужчины достоверно превалировали: 77,8% к 22,2%, в первой группе и 78,3% к 21,7%, p = 0,00001 (табл.).

Основные нозологические показатели в группах

Показатель	COVID-19 в анамнезе, n = 45	P	Без COVID-19 в анамнезе, n = 69
Мужчины	35 (77,8%)	0,95	54 (78,3%)
Женщины	10 (22,2%)	0,95	15 (21,7%)
ПИКС в анамнезе	5 (11,1%)	0,66	6 (8,7%)
ХСН	11 (24,4%)	0,35	12 (14,5%)
СД 2 т ипа	10 (22,2%)	0,66	13 (18,8%)
ГБ	35 (77,8%)	0,85	45 (65,2%)
ЧКВ в анамнезе	2 (4,4%)	0,78	4 (5,8%)

Различия достоверны при P ≤ 0,05

Не было зафиксировано значимых различий между группами в отношении таких заболеваний как: гипертоническая болезнь (включая степени артериальной гипертензии), хроническая сердечная недостаточность в т.ч. и функциональный класс по NYHA, сахарный диабет, а также перенесенный в прошлом инфаркт миокарда и чрезкожное коронарное вмешательство в анамнезе. Ишемическая болезнь сердца дебютировала в виде острого коронарного синдрома с ST элевацией у 35,6% пациентов в первой группе и у 44,9% во второй. В анамнезе ишемическая болезнь сердца была зарегистрирована у 64,4% пациентов из первой группы и у 55,07% из второй.

Значительные различия отмечались при регистрации времени от начала болевого синдрома до коронарографии, при госпитализации. У пациентов из группы COVID-19 в анамнезе, время составило до 2-х часов у 28,9% больных, 2-6 часов у 60%, и более 6 часов только в 11,1% случаев. В группе же пациентов без COVID-19 время болевого синдрома до коронарографии составил до 2х часов у 14,5% больных, 2-6 часов у 37,7% больных, и, почти у половины пациентов более 6 часов – 47,83%.

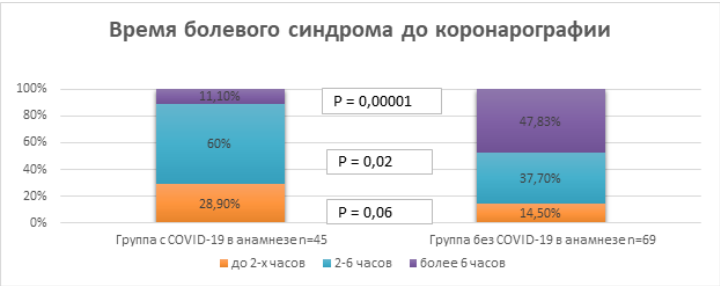


Рис. 1. Время болевого синдрома до коронарографии в группах.

Различия достоверны при P ≤ 0,05.

По результатам коронароангиографии одно-сосудистое поражение выявлено у 40,0% больных в первой группе и 52,2% больных во второй группе, p = 0,44, двухсосудистое поражение у 36,6% в первой группе и 34,8% во второй группе, p = 0,95. Многососудистое поражение наблюдалось в 24,4%

случаев в группе с COVID-19 в анамнезе и 13,0% случаев в группе без COVID-19 в анамнезе (рис 2)

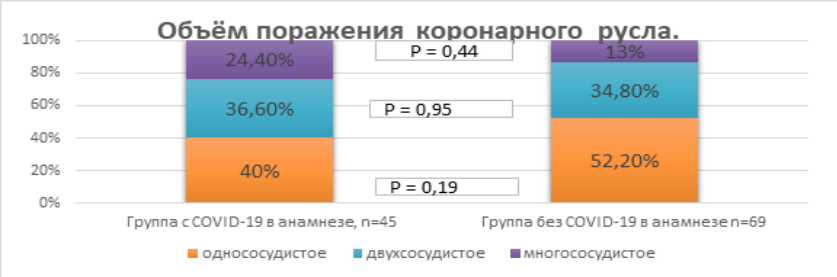


Рис. 2. Объём поражения коронарного русла в группах.

Различия достоверны при $P \leq 0,05$

Характеристика больных по шкале SYNTAX Score было следующим: низкий балл (<22) имели 64,4% больных в первой группе и 60,9% во второй, p = 0,85; средний балл (23-32) - 26,7% в первой и 30,4% во второй группе, p = 0,7; высокий риск (>32баллов), отмечался у 8,9% больных из первой и 8,7% больных из второй группы, p = 0,9.

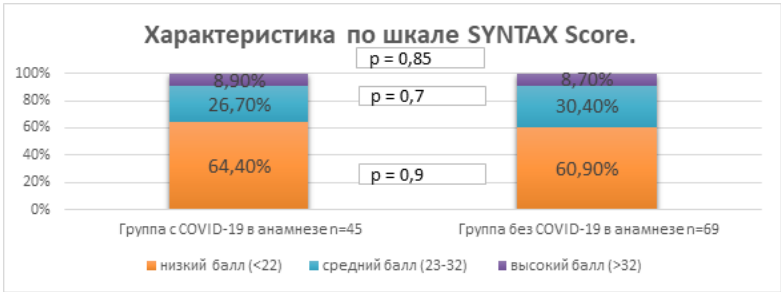


Рис. 3. Характеристика по шкале SYNTAX Score в группах.

Различия достоверны при $P \leq 0,05$

При этом, несмотря на лучшие результаты в отношении времени от начала болевого синдрома до коронарографии, и отсутствие значимых различий отношении объема и тяжести поражения сосудистого русла, трансформация острого коронарного синдрома с ST элевацией в инфаркт миокарда с зубцом Q зафиксирована в 75,5% случаев в группе больных перенесших в анамнезе COVID-19, и только в 59,4% случаев, в группе свободной от коронаровирусной инфекции (рис.4.). Кардиогенный шок развился у 4,4% больных из группы COVID-19 и у 1,45% без COVID-19 в анамнезе. Число летальных исходов во время госпитализации также составило 4,4% к 1,45% соответственно из группы COVID-19 и у 1,45% без COVID-19 в анамнезе, p = 0,98.

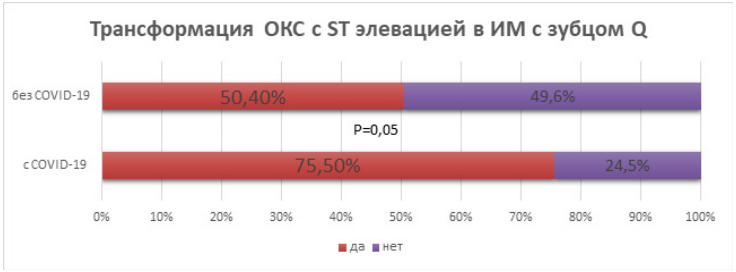


Рис. 4. Трансформация ОКС с ST элевацией в ИМ с зубцом Q, в группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патология сердечно-сосудистой системы часто встречается у пациентов, перенесших коронавирусной инфекцией, вне зависимости от тяжести заболевания. Сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются как у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, так и пациентов, проходивших лечение амбулаторно и даже у людей с отсутствием явных симптомов коронавирусной инфекции. Эндотелиальная дисфункция, нарушения гемодинамики, микроваскулярное воспаление, нарушения в системе гемостаза и повышение риска тромбообра-

зования может привести к развитию ишемической болезни, в чсатности ОКС [2, 6.].

При раннее диагностируемой хронической ишемической болезни сердца. COVID-19 может вызвать дестабилизацию уже имеющейся атеросклеротической бляшки и повысить риск ее разрыва. Механизм этого явления связан с резким возрастанием уровня интрелейкина-6. Этот провоспалительный цитокин, является триггером нестабильности атеросклеротической бляшки, одним из основных факторов атеротромбоза. [7, 8] Разрыв атеросклеротической бляшки может приводить к развитию инфаркта миокарда, что значительно повышает риск смерти. По данным некоторых авторов смертность от острого инфаркта миокарда при COVID-19 составляет 40% [3.].

Полученные авторами данные, также демонстрируют, что перенесенная COVID 19 инфекция оказывает негативное влияние на течение острого коронарного синдрома с ST элевацией. Трансформация ОКС с ST подъёмом в инфаркт миокарда с зубцом Q наблюдалась значительно чаще у больных перенесших COVID 19, нежели у пациентов без COVID 19 в анамнезе: 75,5% к 59,4%, $p<0,05$. Наблюдалась тенденция к большей частоте возникновения кардиогенного шока 4,4% к 1,45% среди не переболевших, процент летальных исходов во время госпитализации у больных перенесших COVID 19 также, хоть и недостоверно, но выше по сравнению с не переболевшими - 4,4% к 1,45%. В отношении объема и тяжести поражения сосудистого русла, значимых различий между группами не выявлено.

ВЫВОДЫ:

1. В отношении объема и тяжести поражения сосудистого русла, значимых различий между группами не выявлено.

2. У больных перенесших COVID 19, достоверно чаще происходит трансформация ОКС с ST подъёмом в инфаркт миокарда с зубцом Q.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никишин А.Г., Муллабаева Г.У., Абдуллаева С.Я., Якуббеков Н.Т / Сравнительные особенности результатов эхокардиографического исследования у пожилых пациентов ишемической болезнью сердца с и без коронавирусной инфекцией в анамнезе / “Журнал теоретической и клинической медицины”. №1, 2023 г. стр. 54-56
2. Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Патогенетические механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Человек и его здоровье. 2022;25(4):11–20. DOI: 10.21626/vestnik/2022-4/02. EDN: FCMOCE.
3. Argulian E.s Sud K., Vogel B., Bohra C., Garg V. P., Talebi S., Lerakis S., Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(ll):2459– 2461. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010
4. Ayoubkhani D., Khunti K, Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021 ;372:n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
5. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L, Gu X., a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Kang L., Guo L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
6. Chilazi M. Duffy E.Y., Thakkar A., Michos E.D. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Curr Atheroscler Rep. 2021;23(7):37. DOI: 10.1007/S11883-021-00935-2
7. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA CardioL 2020;5(7): 811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017
8. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Sav-vatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020; 116(10):1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaal06
9. Katsoularis I., Fonseca-Rodriguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A. M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Lancet. 2021;398(10300):599-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5

УДК: 616.98 : 578.843.1 : 578.23

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ШТАММОВ SARS-COV-2 МЕТОДОМ НАНОПОРОВОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Ибадуллаева Н.С.[1], Казакова Е.И.[1], Хусанов А.М.[2], Нурматов В.Х.[2], Хикматуллаева А.С.[1]

[1]Научно-исследовательский институт вирусологии республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,

[2]Республиканская специализированная больница Зангиота-1

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *Sirkulyatsiyalovchi SARS-CoV-2 shtammlarini aniqlash uchun to‘liq genomli nanopor sikvenslashni qo‘llash.*

Material va usullar. *Sikvenslash uchun PZR bosaga sikli Ct≤29 bo‘lgan 74 ta namuna tanlandi (kattalar - 48, bolalar - 26). "RIBO-prep" reagentlar to‘plamidan foydalangan holda klinik materialdan RNK ajratib olindi (Rossiya). SARS-CoV-2 ning RNK mavjudligi “ROSSAmed COVID-19 RT-PCR” to‘plami (OOO ROSSA, O‘zbekiston) yordamida RT-PCR orqali amalga oshirildi. To‘liq genomli sikvenslash C19 Mini to‘plami (Oxford Nanopore) yordamida amalga oshirildi.*

Natijalar. *2023 yilning may va avgust oylarida COVID-19 bilan kasalxonaga yotqizilganlar orasida yosh bolalar ulushining ortish tendentsiyasi kuzatildi. Barcha aniqlangan SARS-CoV-2 variantlari “kuzatuv ostidagi variantlar” bo‘lib, bir holatda aniqlangan va "qiziqish variantlari" bilan bog‘liq EG.5.1 (Eris) bundan mustasnodir. 2023 yilning may oyidan avgustigacha bo‘lgan davrida SARS-CoV-2 genetik variantlari bioxilma-xilligining ortishi kuzatildi.*

Xulosa. *Epidemiologik va genom nazorat uchun nanopor sikvenslashni joriy etish mahalliy sharoitlarni hisobga olgan holda SARS-CoV-2 shtammlari tarqalish intensivligi to‘g‘risida reprezentativ ma’lumotlarni olish imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *COVID-19, SARS-CoV-2, nanopor sikvenslash.*

SUMMARY

The aim of the study. *Using whole-genome nanopore sequencing to identify circulating SARS-CoV-2 strains.*

Material and methods. *For sequencing, 74 samples were selected (adults - 48, children - 26) with a PCR threshold cycle Ct≤29. RNA extraction from clinical material was carried out using the “RIBO-prep” reagent kit (Russia). The presence of SARS-CoV-2 RNA was determined by RT-PCR using the “ROSSAmed COVID-19 RT-PCR” kit (OOO ROSSA, Uzbekistan). Whole genome sequencing was performed using the C19 Mini kit (Oxford Nanopore).*

Results. *There was a trend toward an increase in the proportion of young children hospitalized with COVID-19 between May and August 2023. All SARS-CoV-2 variants identified were “variants under surveillance” with the exception of EG.5.1 (Eris) identified in one case and related to “variants of interest”. Between May and August 2023, there was an increase in the biodiversity of SARS-CoV-2 genetic variants.*

Conclusions. *The introduction of nanopore sequencing for epidemiological and genomic surveillance will provide representative data on the intensity of the spread of SARS-CoV-2 strains, taking into account local conditions.*

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, nanopore sequencing.*

Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) 5 мая 2023 года объявила об отмене статуса пандемии для COVID-19. Однако, отмена статуса пандемии не означает, что вирус перестал представлять угрозу, так как продолжается регистрация случаев COVID-19 и новых вариантов SARS-CoV-2. В настоящее время ВОЗ определяет пять вариантов SARS-CoV-2 как варианты вызывающие озабоченность: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) и Омикрон (B.1.1.529). Штаммы SARS-CoV-2 обозначаются как варианты вызывающие озабоченность на основании либо продемонстрированного увеличения трансмиссивности, либо вирулентности, либо ускользанием от иммунитета [16]. ВОЗ на регулярной основе проводит оценку влияния штаммов SARS-CoV-2 на трансмиссивность вируса, клиническую картину, тяжесть заболевания и их воздействие на медицинские меры вмешательства и рекомендует внедрение эпидемиологического надзора и геномного секвенирования для получения репрезентативных данных об интенсивности распространения вариантов SARS-CoV-2 с учетом местных условий. Глобальный мониторинг изменений генетической структуры SARS-CoV-2 является важным компонентом реагирования на COVID-19 и включает в себя слежение за географическим распространением вируса с течением времени, своевременное выявление и оценку мутаций, которые потенциально могут влиять на патогенность,

передачу инфекции и применение контрмер (таких как вакцины, средства лечения и диагностики). В настоящее время изучение циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 является актуальным в связи с генетической изменчивостью вируса и требует постоянного наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование полногеномного нанопорового секвенирования для определения циркулирующих штаммов SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Назофарингеальные образцы для исследования были получены из Республиканской специализированной больницы Зангиота-1 и Управления санитарно-эпидемиологического надзора главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан. В период май-август 2023 г. было собрано 74 назофарингеальных мазков от больных с COVID-19. Распределение назофарингеальных образцов по месяцам было следующим: май 2023 г. – 21 шт., июнь-июль 2023 г. – 6 шт., август 2023 г. – 47 шт. Для экстракции РНК из клинического материала использовался коммерческий набор реагентов «РИБО-преп» (Россия). Все назофарингеальные образцы до проведения секвенирования были протестированы на наличие РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с применением набора «ROSSAmed COVID-19 RT-PCR» (ООО ROSSA, Узбекистан) согласно инструкции производителя. Полногеномное секвенирование проводилось с использованием набора C19 Mini (Oxford Nanopore) в секвенаторе MinION Mk1C Oxford Nanopore Technologies. Полученные результаты обрабатывались с применением программного обеспечения Epi2me. Биоинформатическая обработка результатов проводилась в онлайн инструменте Nextclade. Секвенирование проводилось в отделе секвенирования генома вируса и человека НИИ Вирусологии. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения секвенирования были отобраны 74 образца (взрослые - 48, дети - 26) с пороговым циклом ПЦР Ct≤29. В период с мая месяца отмечалась тенденция увеличения доли образцов от детей в возрасте 1,7±0,6 года с наиболее высоким показателем в августе 2023 г. который составил 51% (p<0,05) (рис.1).

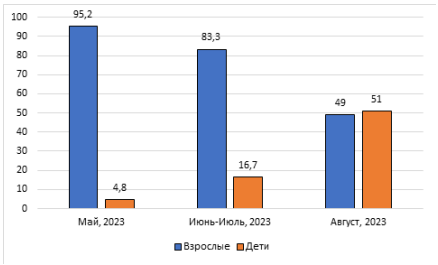


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

При анализе данных секвенирования в мае месяце 2023 г. значительную долю составили линия Омикрона XBB.1.9.1 клады 22F - 28,6%, XBB.1.9.2 клады 22F – 19%, BA.3 клады 22F – 19%, неопределяемые линии клады 22F – 14,3%. Также были определены линии Омикрона XBB.1 клады 22A в 9,5% случаях, XBB.1.5 клады 23A – 4,8% и XBB.2.3 клады 22F – 4,8%.

В июне-июле 2023 г. наблюдалось значительное количество неопределяемых линий клады 22F – 33,2%. Линии Омикрона XBB.1.9.1 клады 22F, XBB.1.9.2 клады 22F, XBB.1.5 клады 23A и BA.2 клады 21L были обнаружены по 16,7% для каждой линии.

В августе 2023 г. наибольшие доли составили линии Омикрона FL.24 клады 23D – 19,1% и XBB.1.16 клады 23B – 14,9%, а линия GE.1 клады 23E – 10,6%. Выявлены также линии BA.2 клады 21L в 8,5% случаев, XBB.1.9.1 клады 22F, BA.1.1 клады 21K и XBB.1.5 клады 23A по 6,4%, XBB.2.3 клады 22F, FL.1.5.1 клады 23D и XBB.1.5.28 клады 23A по 4,3%, EG.5.1.3 (Eris) клады 23F, CQ.1.1 клады 23B, BN.1.11 клады 22D, XBB.1 клады 22F, FL.1.3 клады 23D, FL.10.1 клады 23D и FL.1.4 клады 23D по 2,1% для каждой линии. В целом результаты исследования показывают увеличение биоразнообразия вариантов SARS-CoV-2 в августе 2023 г. (рис.2).

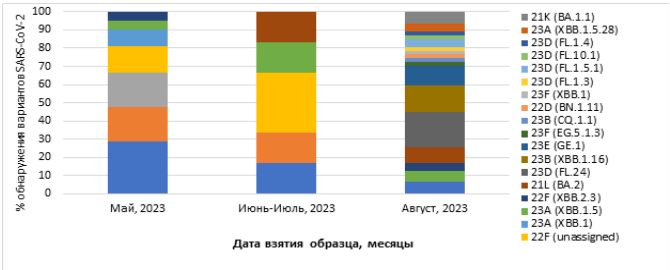


Рис. 2. Доли выявленных вариантов SARS-CoV-2.

В августе 2023 г. заболеваемость COVID-19 в мире выросла на 80% по сравнению с предыдущими месяцами. ВОЗ связывал данный подъем с быстрым распространением нового варианта коронавируса Eris (EG.5). Данный новый вариант SARS-CoV-2 в настоящее время достиг глобального доминирования. EG.5 (Eris) впервые был зарегистрирован ВОЗ 17 февраля 2023 г. и обозначен как «вариант, находящийся под наблюдением». EG.5 (Eris) и его сублинии, EG.5.1, EG.5.1.1 и EG.5.2 являются потомками XBB.1.9.2, которые имеют тот же профиль аминокислот S гена, что и XBB.1.5 (Kraken). Однако EG.5 (Eris) имеет дополнительную мутацию аминокислоты F456L в белке S гена по сравнению с родительскими субвариантами, а подвариант EG.5.1 имеет еще одну мутацию Q52H. После оценки риска ВОЗ 8 августа 2023 года EG.5 (Eris) и его сублинии были признаны «вариантами, представляющими интерес». Результаты исследования образцов, собранных в августе месяце, показали выявление нового варианта коронавируса Eris (EG.5) в 1 случае от взрослого пациента (рис.3). Все остальные выявленные в нашем исследовании варианты Омикрона относятся к "вариантам под наблюдением" по классификации ВОЗ. Исключение составляет только один образец сублинии EG.5.1.3 относящийся к «вариантам, представляющим интерес».

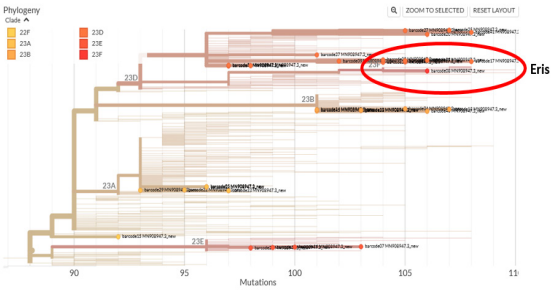


Рис. 3. Расположение образца сублинии EG.5.1.3 на филогенетическом древе.

Изменчивость генома SARS-CoV-2 связана с двумя механизмами: случайно возникающие мутации с последующим отбором и рекомбинацией. Во время репликации вируса возникают случайные ошибки нуклеотидной последовательности (замены или короткие делеции/вставки), которые могут изменить аминокислотный состав вирусных белков [13]. В целом РНК-вирусы накапливают точечные мутации из-за низкой точности РНК-зависимой РНК-полимеразы [14], но коронавирусы имеют экзорибонуклеазу 3-5, которая обеспечивает способность к корректуре, что приводит к более медленному приобретению мутаций [4, 11]. Тем не менее точечные мутации, по-видимому, вносят основной вклад в эволюцию SARS-CoV-2 [10]. Долговременное вирусовыделение SARS-CoV-2 в течение нескольких месяцев у лиц с ослабленным иммунитетом способствует эволюции вируса в пределах одного хозяина [1-3, 6, 8]. Первая мутация в шиповидном белке SARS-CoV-2 была идентифицирована всего через несколько месяцев после начала пандемии, и это может быть результатом большого количества инфицированных лиц в глобальном масштабе [5]. Из структурных белков SARS-CoV-2 гликопротеин S является наиболее хорошо изученным. Гликопротеин S является наиболее антигенным вирусным белком и основной терапевтической мишенью, что подвергает его постоянному селективному давлению. Следовательно он является основной точкой мутаций и данные мутации могут привести к повышенной трансмиссивности, инфекционности и ускользанию от иммунитета хозяина [7]. S-белок SARS-CoV-2 отвечает за распознавание мишени, связывание и проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Высокая частота мутаций, обнаруженных в S гене [17], особенно в рецептор-связывающем домене (RBD) и N-концевом домене (NTD), вероятно, связана с отбором замен, которые улучшают приспособленность вируса т.е. за счет изменений в структуре шиповидного белка, которые приводят к улучшению связывания с рецептором-хозяина или ускользанию от распознавания антителами [12, 15]. Кроме того, делеции, которые не могут быть исправлены корректирующим ферментом, периодически выявляются в определенных участках S гена, в основном расположенных в NTD, и могут способствовать приобретению SARS-CoV-2 генетической изменчивости [9].

В настоящее время во всем мире доминирующим вариантом является «Омикрон» и его сублинии, на долю которых приходится более 98% последовательностей вирусного генома, представленных в базе данных GISAID. Результаты наших исследований показали, тенденцию к увеличению доли детей младшего возраста среди госпитализированных COVID-19 в период с мая по август 2023 г. Все выявленные варианты SARS-CoV-2 относятся к «вариантам под наблюдением», за исключением EG.5.1 (Eris) выявленном в одном случае и относящемся к «вариантам, вызывающим интерес».

ВЫВОДЫ

Полученные результаты по циркулирующим вариантам SARS-CoV-2 соответствуют международным тенденциям естественной эволюции вируса и требуют дальнейшего мониторинга. Отмечается увеличение биоразнообразия генетических вариантов SARS-CoV-2 с течением времени. Использование метода нанопорового секвенирования для идентифи-

кации штаммов SARS-CoV-2 может служить инструментом вирусологического мониторинга, обеспечивая оперативное получение данных по динамике распространения вариантов SARS-CoV-2 и значимых мутаций вируса, вызывающих озабоченность. Быстрое выявление таких вариантов позволяет своевременно реагировать на изменение эпидемиологической ситуации и выбрать оптимальные стратегии в области здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N., Pryce R., Williamson B.N. et al. Case study: prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. Cell. - 2020. - 183. - P.1901-1912.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049.
2. Aydillo T., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S., van de Guchte A., Khan Z., Obla A. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature. - 2021. - 592. - P.277-282. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y.
3. Choi B., Choudhary M.C., Regan J., Sparks J.A., Padera R.F., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. N Engl J Med. - 2020. - 383. P.2291-2293. https://doi.org/10.1056/NEJMc2031364.
4. Denison M.R., Graham R.L., Donaldson E.F., Eckerle L.D., Baric R.S. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. RNA Biol. - 2011. - 8. - P.270-279. https://doi.org/10.4161/rna.8.2.15013.
5. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B., Gupta R.K., Thomson E.C., Harrison E.M. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat Rev Microbiol. - 2021. - 19:409-24. https://doi: 10.1038/s41579-021-00573-0.
6. Hensley M.K., Bain W.G., Jacobs J., Nambulli S., Parikh U., Cillo A. et al. Intractable coronavirus disease 2019 (COVID-19) and prolonged severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) replication in a chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy recipient: A case study. Clin Infect Dis. - 2021. - 73:e815-e821. https://doi.org/10.1093/cid/ciab072.
7. Huang Y., Yang C., Xu X.F., Xu W., Liu S.W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacol. Sin. - 2020. - 41. - P.1141-1149.
8. Kemp S.A., Collier D.A., Datir R.P., Ferreira I., Gayed S., Jahun A., Hosmillo M. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature. - 2021. - 592. P.277-282. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y.
9. McCarthy K.R., Rennick L.J., Nambulli S., Robinson-McCarthy L.R., Bain W.G., Haidar G., Duprex W.P. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. Science. 2021. – 371. P.1139–1142. https://doi.org/10.1126/science.abf6950.
10. Mercatelli D., Giorgi F.M. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. Front Microbiol. - 2020. - 11:1800. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800.
11. Minskaia E., Hertzig T., Gorbalenya A.E., Campanacci V., Cambillau C., Canard B., Ziebuhr J. Discovery of an RNA virus 3'->5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. Proc Natl Acad Sci USA. - 2006. - 103. - P.5108-5113. https://doi.org/10.1073/pnas.0508200103.
12. Qing E., Kicmal T., Kumar B., Hawkins G.M., Timm E., Perlman S., Gallagher T. Dynamics of SARS-CoV-2 spike proteins in cell entry: control elements in the amino-terminal domains. mBio. - 2021. - 12:e0159021. https://doi.org/10.1128/mBio.01590-21.
13. Rahimi A., Mirzazadeh A., Tavakolpour S. Genetics and genomics of SARS-CoV-2: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV-2 genome detection. Genomics. - 2021. - 113. - P.1221-1232. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.059.
14. Rehman S.U., Shafique L., Ihsan A., Liu Q. Evolutionary trajectory for the emergence of novel coronavirus SARS-CoV-2. Pathogens. - 2020. - 9:240. https://doi.org/10.3390/pathogens9030240.
15. Thomson E.C., Rosen L.E., Shepherd J.G., Spreafico R., da Silva Filipe A. et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. Cell. - 2021. - 184. - P.1171-1187.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037
16. Tracking SARS-CoV-2 variants. https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants.
17. Vilar S., Isom D.G. One year of SARS-CoV-2: how much has the virus changed? Biology (Basel). - 2021. - 10:91. https://doi.org/10.3390/biology10020091.

УДК: 616.36-002.14:616-074/078

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Набиева У.П.[1], Рузибоев К.Ш.[2], Агзамова Т.А.[3], Хамидуллаева Н.А.[1], Туйчиев Ш.Т.[3], Шадманова Н.А.[4], Рауфов А.А.[1],Таирова С.Ф.[1], Каюмов А.А.[1]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Бухарский государственный медицинский институт,
[3]Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[4]Комитет санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья РУз

XULOSA

Постковид касалликларининг клиник кўринишлари ва ушбу инфекциянинг узоқ муддатли таъсиридан азият чекадиган беморларнинг шикоятлари мозаикаси постковид синдромини нейроиммуноэндокрин дисфункциялар билан тавсифланган илгари аниқланган аутоиммун ва эҳтимол аутоиммун касалликлар кластерига яқинлаштиради. Иммунитет тизими тананинг иммун нейроэндокрин алоқаси ва тартибга солиш аппаратининг бир қисмидир ва организмнинг инфекцияга, шу жумладан COVID–19 га жавобини фақат иммунитет деб ҳисоблаш мумкин эмас. SARS-CoV-2 нинг иммунодоминант антитаналари эндокриноцитларнинг аутоантигенлари, шу жумладан буйрак усти безлари билан мимикрияни намойиш этади. Биз ўрганган маълумотлар постковид синдромида нейроэндокрин ҳужайралар ва эндокрин безларнинг иштирокини кўрсатади, ҳатто маълум нозологик шаклларнинг типик намоён бўлиши бўлмаса ҳам, турли органлар ва тизимлардан бир қатор постковид касалликларнинг мумкин бўлган аутоиммун ёки иммунопатологик келиб чиқишини кўрсатади.

Калит сўзлар: *постковид синдроми, SARS-CoV-2, иммунопатогенез, вирусга қарши жавоб.*

SUMMARY

A mosaic of clinical manifestations of postcovid disorders and complaints from patients suffering from the long-term effects of this infection bring postcovid syndrome closer to a cluster of previously identified autoimmune and presumably autoimmune diseases characterized by neuroimmunoendocrine dysfunctions. The immune system is part of the immune neuroendocrine communication and regulatory apparatus of the body, and the body's response to infection, including COVID-19, cannot be considered as only immune. Immunodominant antigens of SARS-CoV-2 exhibit mimicry with autoantigens of endocrinocytes, including the adrenal glands. The data we have studied suggest the involvement of neuroendocrine cells and endocrine glands in postcovid syndrome, even in the absence of a typical manifestation of known nosological forms, indicating a possible autoimmune or immunopathological origin of a number of postcovid disorders from various organs and systems.

Keywords: *postcovid syndrome, SARS-CoV-2, immunopathogenesis, antiviral response, autoimmunity.*

Пандемия COVID-19, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, представляет собой глобальную угрозу здоровью человечества. По состоянию на 28 июня 2023 г. пандемия привела к примерно 767 миллионам случаев заболевания во всем мире и 6,9 миллионам смертей [1]. SARS-CoV-2 продолжает распространяться по всему миру и вызывает серьезную общественную и международную озабоченность. SARS-CoV-2 может влиять на здоровье в самых разных проявлениях. Хотя дыхательные пути являются основным местом заражения SARS-CoV-2, вирус может поражать многие другие системы человеческого организма. Воздействие инфекций SARS-CoV-2 на организм связано со связыванием рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) в клеточных мембранах многих органов, таких как легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, и поджелудочная железа. Коронавирус использует белок-шип на своей поверхности для связывания с рецептором АПФ2, позволяя вирусу проникать в клетку путем эндоцитоза [2].

Предыдущие исследования тяжелых случаев COVID-19 показали, что инфекция SARS-CoV-2 имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия для здоровья. В течение инфекционного периода у людей могут возникнуть нарушения дыхательных путей и ухудшиться общее состояние здоровья из-за полиорганной дисфункции, вызванной цитокиновым ответом, известным как цитокиновый шторм. В долгосрочной перспективе сообщалось о стойких аномальных симптомах, патологических результатах визуализации органов грудной клетки и ухудшении метаболических параметров [3].

В данной статье мы сосредоточимся на современных представлениях о патофизиологии «долгого COVID» и доказательствах потенциальных механизмов, лежащих в его основе. И несмотря на значительный прогресс в изучении постковидного синдрома (ПКС), мы далеки от последовательной схемы, связывающей инфекцию SARS-CoV-2 с раз-

нообразным набором описанных стойких симптомов. Гипотетические механизмы длительного течения COVID-19 включают повреждение органов-мишеней, стойкий резервуар SARS-CoV-2, аномальный иммунный ответ на острый COVID-19, эффект реактивации других вирусов, таких как вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ), изменение системного иммунитета, аутоиммунные реакции, коагулопатии и изменение микробиома.

Что такое «Постковидный синдром»?

Большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью выздоравливают в течение нескольких недель. Однако бывает, что симптомы полностью не исчезают, или даже после легкого течения заболевания пациент неделями сообщает о различных жалобах. Термин «долгий COVID» (long COVID) был введен пациентами и закрепился в традиционных СМИ и социальных сетях. Elisa Perego из Ломбардии была первой, кто использовал термин #LongCovid в Твиттере для описания своей длительной болезни, резюмируя свои собственные симптомы. В июне этот термин перешел из социальных сетей в печать с описанием того, как доктор Jake Suett присоединился к группе поддержки пациентов [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners в своих рекомендациях от 30 октября 2020 года впервые описал следующие формы COVID-19:

1) острый COVID-19 (acute COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель;

2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель;

3) постковидный синдром (post-COVID-19 syndrome) – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся >12 недель и не являются результатом другого диагноза [5].

В 2021 году рабочая группа ВОЗ разработала консенсусное определение Delphi для «долгого COVID». Определение «долгого COVID», принятое в Дельфийском консенсусе ВОЗ:

Состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию и др. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления от острого COVID-19 или сохраняться после перенесенного заболевания. Симптомы также могут меняться или рецидивировать с течением времени [6].

Также постковидный синдром получил официальный статус болезни и появился в новой редакции Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где он обозначен как «post-COVID-19 condition» под кодом U09.9. В соответствии с МКБ-10 ПКС относится к разделу медицины «Инфекционные и паразитарные болезни» и кодируется как личный анамнез COVID-19 (U08.9) или состояние после COVID-19 (U09.9) с указанием проявлений болезни. Критерием диагноза ПКС является наличие перенесенной инфекции, подтвержденной положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или вероятного случая инфекции COVID-19 с обнаружением иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2. ПКС не связан с активной вирусной инфекцией и риском заражения окружающих [7].

Перечисленные выше определения ПКС являются наиболее часто используемыми на данный момент в научной литературе. Учитывая имеющиеся между ними различия клиническое определение «долгого COVID» все еще находится на стадии разработки.

Как часто встречается ПКС и как разные специалисты его диагностируют

По оценкам многих авторов научных публикаций на эту тему, примерно 10–20 % лиц, перенесших COVID-19, сообщают о плохом самочувствии и неполном выздоровлении в течение >3 недель после болезни, а 1–3 % даже после 12 недель. Однако многоцентровые опросы показывают, что этот процент выше [8]. В группе из 384 человек, исследованных Mandal и соавт. (средний возраст 59,9 года, 66 % с сопутствующими заболеваниями), в среднем полное выздоровление наступало примерно через 90 дней (медиана) от начала заболевания. 53 % людей сообщили об одышке, 34 % о кашле, 69 % об усталости, а 14,6 % имели депрессию. Из 244 пациентов, которым было выполнено контрольное рентгенологическое исследование грудной клетки, только 62 % имели полностью нормальное изображение. У 2 % не было улучшения, а у 9 % было значительное ухудшение, требующее дальнейшей пульмонологической диагностики [9]. Однако оказывается, что люди, у которых была диагностирована легкая форма заболевания, без коморбидности, также испытывают длительное недомогание после заражения SARS-CoV-2. В телефонном опросе, проведенном в США среди взрослых с лабораторно подтвержденной инфекцией и амбулаторным лечением COVID-19, до 35 % людей сообщили, что в течение 2–3 недель после выполнения тестирования на COVID-19 они все еще не вернулись к своему обычному состоянию здоровья. Это также относится к молодежи и людям без коморбидности. Среди ранее здоровых людей в возрасте 18–34 лет каждый пятый не вернулся к нормальному состоянию здоровья за это время [10].

На сегодняшний день пока не имеется единого общепринятого соглашения по диагностике ПКС. На амбулаторном этапе при обращении пациента с

ПКС за медицинской помощью оценивают выраженность воспаления на основании данных клинического анализа крови, уровней СРБ, ферритина, трансаминаз. При признаках сердечной недостаточности определяют натрийуретический пептид, тропонин, D-димер; при артралгиях и миалгиях – антинуклеарные антитела и креатинфосфокиназу, а при мышечной слабости – глюкозу крови и уровень гормонов щитовидной железы. Для выявления поражения почек исследуются мочевина и креатинин крови. При поражении легких проводится рентгенография грудной клетки через 3 или 6 мес. от начала болезни, а при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей – КТГК с ангиографией, ЭКГ, УЗИ сердца. Спирометрическое исследование целесообразно проводить через 6 или 12 нед. от начала заболевания. При каждом посещении терапевта измеряется показатель пульсоксиметрии в покое и после 40 шагов по кабинету или в пробе «сесть-встать». Целевой уровень SpO2 составляет 94–98%. На завершающем этапе лечения проводится тест с 6-минутной ходьбой [7].

В виду отсутствия общепринятого консенсуса по определению ПКС, четких критериев его диагностики, приведенные данные по распространенности ПКС являются очень примерными и реальные цифры остаются пока под завесой.

Иммунные, аутоиммунные и метаболические нарушения при ПКС

Имеется много патогенетических гипотез ПКС, однако единой патогенетической теории в настоящее время пока нет. Все гипотезы не противоречат друг другу, и рассматриваемые в них факторы могут вносить свой вклад в формирование ПКС. Несомненно, патогенез ПКС связан с базовыми механизмами развития и течения COVID-19.

Таблица 1

Гипотетические механизмы, лежащие в основе длительного патогенеза COVID-19 [6].

Повреждение органов в целевой ткани	Потеря функции, например, в обонятельных долях, или влияние изменений легочной ткани на газообмен.	16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39
Персистирующие резервуары вируса или антигена	Продолжающаяся иммунная или воспалительная активация	39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47
Реактивация вируса Эпштейна-Барра или других латентных вирусов.	Последующие эффекты реактивации вируса Эпштейна-Барра, такие как нарушение иммунных подгрупп или влияние на высвобождение аутоантител.	48, 54, 55, 56, 57
Изменения воспалительной активации, системного иммунитета, иммунных подгрупп и их транскрипционных профилей	Последующие воздействия варьируются от активации эндотелия до изменения аллергических профилей.	48, 54, 65, 66, 67, 68, 70
Активация или дисфункция сосудистого эндотелия	Влияние на активацию тромбоцитов, свертывание крови, микросгустки и газообмен.	88, 89, 90, 91, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115
Активация тучных клеток	Последующие иммунные изменения и аллергическая программа	73
Аутоиммунитет	Причинная роль аутоиммунных аутоантител или Т-клеток в определенных фенотипах, включая активацию эндотелия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит и нейровоспаление	48, 54, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96
Дисбиоз микробиоты	Изменение метаболомных взаимодействий с системами организма, включая иммунную систему.	122, 123, 124, 125

Вероятно, одной из наиболее спорных областей в изучении длительного течения COVID-19 была степень связи патогенеза ПКС с долгосрочным нарушением адаптивного иммунитета или, по крайней мере, с нарушениями иммунных подгрупп. Как и в случае с другими аспектами длительного иммунопатогенеза COVID-19, многое уже изучено, но мы все еще далеки от какого-либо механистического консенсуса, который мог бы использоваться в терапевтических стратегиях.

Несколько групп исследователей, применяя подходы омик-скрининга, прогнозировали тех, у кого симптомы COVID-19 прогрессируют до стойких после острой инфекции . Для поиска предикторов того, у кого из 309 пациентов с острой формой COVID-19 разовьются стойкие симптомы, использовался мультиомический подход [11]. Комплексный набор анализов включал иммунный анализ против SARS-CoV-2, вирусную нагрузку, нагрузку цитомегаловируса и ВЭБ, протеомику и метаболомику сыворотки, секвенирование одноклеточной РНК, скрининг ААТ, а также анализ TCR и BCR. Этот подход связал характер специфических реакций во время острой инфекции с характером последующих стойких симптомов и обнаружил, что дифференциальные иммунные фенотипы коррелируют с разнообразными последующими длительными фенотипами COVID-19. У людей, которые продолжали сообщать о стойких респираторных симптомах, наблюдался низкий уровень кортизола в сыворотке, тогда как у тех, у кого развивались невроло-

гические симптомы, наблюдалось повышение уровня белков, участвующих в циркадной регуляции цикла сна. Признаки реактивации ВЭБ, обнаруживаемые во время острой инфекции (но не позднее), предсказывали последующую усталость. У лиц, у которых развивались стойкие желудочно-кишечные симптомы, наблюдалось развитие расширенных популяций Т-клеток, включая специфические клонотипы SARS-CoV-2. В исследование ADAPT были включены 147 участников с инфекцией SARS-CoV-2, за которыми наблюдали в течение 8 месяцев, уделяя особое внимание сравнению 31 участника, у которых развилась стойкая усталость, одышка или боль в груди [12]. Опять же, благодаря использованию широкого спектра подходов было обнаружено несколько различий в иммунных параметрах. Такие биомаркеры сыворотки, как IFNβ и IFNγ, оставались повышенными через 8 месяцев после заражения в группе с длительным течением COVID-19. Напротив, исследование, направленное на поиск диагностической биосигнатуры сывороточных цитокинов через 2 года после заражения, выявило триаду повышенного уровня IL-1β, IL-6 и TNF [13].

В другом исследовании многомерное иммунное фенотипирование было проведено на 99 негоспитализированных людях с длительным течением COVID-19 и группе сравнения, состоящей из 40 здоровых людей [14]. Было обнаружено несколько потенциально информативных различий. Анализ данных выявил снижение уровня кортизола в сыворотке – примерно вдвое от его уровня у здоровых людей. Также наблюдалось увеличение IL-8 и CCL4. Проточная цитометрия PBMC, как и другие исследования, также показала ряд различий. Как и в других исследованиях, были доказательства активированной субпопуляции B-клеток (CD86 hi HLA-DR hi), но повышенной экспрессии PD1 и TIM3 на Т-клетках, а также снижения субпопуляции CD4 + центральной памяти Т-клеток.

Примечательно, что в каждом из двух крупных мультиомных когортных исследований [11, 14] был выявлен низкий уровень кортизола в сыворотке, как биомаркера ПКС. При лекарственно-индуцированной гипофизарной супрессии или при болезни Аддисона низкий уровень кортизола обычно связан с утомляемостью, головокружением, мышечной слабостью и изменениями настроения.

Другим сывороточным биомаркером, который может представлять особый интерес из-за его известной связи с патологией, является хемокин CCL11 (также известный как эотаксин). В когорте людей с длительным периодом заболевания COVID-19 в ходе исследования был обнаружен повышенный уровень CCL11 в плазме людей с затуманенным мозгом. Интересно, что CCL11 уже давно признан медиатором, участвующим в снижении нейрокогнитивных способностей при старении [15].

SARS-CoV-2 может увеличивать количество воспалительных цитокинов в органах, связанных с метаболизмом, особенно в поджелудочной железе и висцеральной жировой ткани. Это влияет на функцию бета-клеток, повышает токсичность островковых клеток, индуцирует апоптоз бета-клеток и запускает воспаление жировой ткани. Эти процессы способствуют резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, повышенному уровню гликемии, неалкогольной жировой болезни печени и изменениям в метаболизме липопротеинов печени и кишечном микробиоме [6].

Ранние исследования иммунных механизмов при острой форме COVID-19 показали, что инфекция протекает более тяжело у лиц с предшествующим репертуаром AAT интерферона I типа 16 и что SARS-CoV-2 также, по-видимому, способен активировать de novo относительно большие и разнообразные репертуары дополнительных AAT 17,18. У пациентов с тяжелым, острым COVID-19 наблюдается экстрафолликулярная активация B-клеток, сопровождающаяся коллапсом Bcl-6 + зародышевых центров 19 и потенциальной неудачей отрицательного отбора 20, что может предрасполагать к аутоиммунитету. Анализ антинуклеарных AAT с использованием панели из 102 клинически картированных аутоантигенов показал связь антинуклеарных антител с персистирующими симптомами через 12 месяцев после острой инфекции 21. Волчаночноподобные антинуклеарные AAT были обнаружены у половины пациентов, тяжело больных COVID-19, включенных в исследование [22].

Коагулопатии были центральной проблемой как при остром COVID-19, так и при рассмотрении длительной этиологии COVID-19. Группа исследователей изучали наличие протромботических AAT в сыворотке пациентов, госпитализированных с COVID-19 [23]. Это исследование было сосредоточено на конкретной группе фосфолипидсвязывающих антител, используемых в диагностике антифосфолипидного синдрома. Осмотрев группу из 172 человек, госпитализированных с COVID-19, исследование выявило антифосфолипидные AAT у более чем половины пациентов, наиболее распространенными среди них являются антифосфотидилсерин, протромбин и антикардиолипин. Наличие высоких титров коррелировало с активацией нейтрофилов, высвобождением нейтрофильных внеклеточных ловушек и высоким количеством тромбоцитов. В модели пассивного переноса очищенного IgG от этих пациентов мышам наблюдалось ускорение венозного тромбоза.

Представленные выше данные показывают, что после перенесенного COVID-19 может быть индуцирован широкий спектр AAT, хотя четкая корреляция с длительным течением COVID была обнаружена лишь в немногих исследованиях.

С самых первых попыток охарактеризовать специфические патогенетические особенности инфекции SARS-CoV-2 было очевидно, что тропизм инфекции

к АПФ2-положительным эндотелиальным клеткам сделал эту инфекцию в значительной степени опасной за счет развития гиперкоагуляции, эндотелиопатии и образования микротромбов. Исследования острых случаев тяжелой инфекции SARS-CoV-2 показывают, что коагулопатия, связанная с COVID-19, является ключевым аспектом его патогенеза [24]. В контексте длительного течения COVID-19 вопрос заключался в том, в какой степени устойчивая эндотелиопатия и гиперкоагуляция остаются аномальными в течение месяцев или лет после острой инфекции и коррелируют с персистирующими симптомами. Очевидно, что нарушение сосудистого эндотелия и окклюзия сосудов микротромбами потенциально могут нарушать доставку кислорода к тканям, что объясняет многие аспекты тканеспецифической дисфункции при ПКС. Множество исследований, полученных в результате длительного наблюдения за людьми, выписанными из больниц после тяжелой инфекции во время первой волны, показывают долгосрочное нарушение регуляции широкого спектра параметров коагуляции и гемостаза [25,26].

Из вышеизложенного должно быть ясно, что за те несколько лет, которые потребовались для распознавания и изучения ПКС, было проведено огромное количество высококачественных исследований и были раскрыты многие аспекты загадки патогенеза. Однако на данном этапе еще рано предпринимать попытки соединить линии между теми частями картины ПКС, которые, по-видимому, в целом согласованы: заражение SARS-CoV-2 оставляет стойкий отпечаток на различных органах, в том числе ЦНС, а также вызывает нарушение иммунного статуса, повышение уровня цитокинов, включая CCL11, и ряд патологий, связанных с коагулопатией. Также возможно влияние реактивации ВЭБ, дисбиоза микробиоты и низкого уровня кортизола в сыворотке на развитие симптомов ПКС.

Симптомы ПКС и их длительность

Симптомы, о которых сообщают пациенты после острой инфекции, очень разные и включают: общие симптомы (лихорадка, боль, утомляемость), симптомы со стороны дыхательной системы (кашель, одышка), со стороны сердечно-сосудистой системы (сдавливание и боль в грудной клетке, сердцебиение), неврологические и психиатрические (нейрокогнитивные расстройства, описываемые пациентами как «мозговой туман», нарушение концентрации внимания и памяти, головные боли, нарушения сна, симптомы периферической нейропатии (покалывание и онемение), головокружение, делирий (у пожилых), со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, диарея, нарушения аппетита, включая анорексию), со стороны опорно-двигательного аппарата (боль в мышцах, суставах), психиатрические (депрессия, тревога), со стороны органов чувств и глотки (боль в ушах, шум в ушах, нарушения восприятия запаха и вкуса, боль в горле), кожные (сыпь) [5]. Также наблюдались расстройства системы свертывания и метаболические нарушения, такие как трудности достижения контроля сахарного диабета [9]. Также есть документально подтвержденные последствия инфекции SARS-CoV-2, такие как миокардит и сердечно-сосудистая недостаточность, аритмии и тромботические осложнения [27]. Сообщалось также о постинфекционном энцефалите [28]. Авторы этой статьи также встретили сообщения об ухудшении зрения у некоторых пациентов при COVID-19, а также об артрите, который сохранялся в течение нескольких недель после заражения SARS-CoV-2.

Списки симптомов COVID-19 первоначально были составлены на основе отчетов групп пациентов, что привело к основному онлайн-опросу, проведенному в конце 2020 года с участием почти 4000 человек из 56 стран, которые предоставили данные о симптомах, охватывающие нервно-психические, системные, репродуктивные, сердечно-сосудистые, скелетно-мышечные, иммунологические заболевания, симптомы головы-ушей-глаз-носа-горла, легочные, желудочно-кишечные и дерматологические симптомы [29]. Систематический обзор 2021 года, охватывающий 39 исследований, выявил слабость (41%), общее недомогание (33%), утомляемость (31%), нарушение концентрации внимания (26%) и одышку (25%) как наиболее распространенные симптомы ПКС [30]. То есть длительный COVID представляет собой действительно мультиорганное и мультисистемное заболевание, симптомы которого, по-видимому, указывают на патологический процесс, выходящий за рамки только АПФ2-положительных тканей, способствующих проникновению вируса во время острой инфекции [6].

В ходе ещё одного исследования была оценена распространенность 55 отдаленных эффектов COVID-19, был проведен 21 метаанализ, в исследование были включены 47 910 пациентов. По итогам данного исследования было идентифицировано 55 эффектов, включая симптомы, признаки и лабораторные параметры, из которых наиболее распространенными были утомляемость, аносмия, дисфункция легких, аномальные рентгеновские снимки / КТ грудной клетки и неврологические расстройства. Большинство симптомов были аналогичны симптоматике, развившейся во время острой фазы COVID-19. Пятью наиболее частыми проявлениями были утомляемость (58%, 95% ДИ 42–73), головная боль (44%, 95% ДИ 13–78), нарушение внимания (27% 95% ДИ 19–36), выпадение волос (25%, 95% ДИ 17–34), одышка (24%, 95% ДИ 14–36). Отклонение от нормы рентгенографии / КТ грудной клетки наблюдалось у 34% (95% ДИ 27–42) пациентов. Сообщалось о повышении уровня маркеров: D-димер (20%, 95% ДИ 6–39), NT-proBNP (11%, 95% ДИ 6–17), С-реактивный белок (8%, 95% ДИ 5–12), сывороточный ферритин (8% 95% ДИ 4–14), прокальцитонин (4% 95% ДИ 2–9) и ИЛ-6 (3% 95% ДИ

1–7) [31] .

Утомляемость (58%) - наиболее частый симптом длительного и острого COVID-19 [14]. Он присутствует даже через 100 дней после появления первых симптомов острого COVID-19. Симптомы, наблюдаемые у пациентов после COVID-19, отчасти напоминают синдром хронической усталости (СХУ), который включает в себя наличие тяжелой инвалидизирующей усталости, боли, нейрокогнитивной инвалидности, нарушения сна, симптомов, указывающих на вегетативную дисфункцию, и ухудшения общих симптомов после незначительного увеличения физической и / или когнитивной активности [31].

Сообщалось о нескольких психоневрологических симптомах, головной боли (44%), расстройстве внимания (27%) и аносмии (21%). Сообщается о других симптомах, которые не были включены в публикации, в том числе о мозговом тумане и невропатии. Этиология психоневрологических симптомов у пациентов с COVID-19 сложна и многофакторна. Они могут быть связаны с прямым воздействием инфекции, цереброваскулярным заболеванием (включая гиперкоагуляцию), физиологическим нарушением (гипоксия), побочными эффектами лекарств и социальными аспектами потенциально смертельного заболевания. Взрослые имеют двойной риск впервые диагностированного психического расстройства после постановки диагноза COVID-19, а наиболее распространенными психиатрическими состояниями были тревожные расстройства, бессонница и деменция. Выпадение волос после COVID-19 можно рассматривать как следствие оттока телогена, проявляющегося в виде диффузного выпадения волос после серьезного системного стресса или инфекции и вызваного преждевременным переходом фолликулов из фазы активного роста (анаген) в фазу покоя (телоген). Это самоограничивающееся состояние, которое длится примерно 3 месяца, но может вызвать серьезное беспокойство у пациентов [31].

Одышка и кашель были обнаружены у 24% и 19% пациентов соответственно. Кроме того, аномалии при КТ-сканировании легких сохранялись у 35% пациентов даже через 60–100 дней с момента первого обращения. В последующем исследовании, проведенном в Китае среди некритических случаев госпитализированных пациентов с COVID-19, рентгенологические изменения сохранялись почти у двух третей пациентов через 90 дней после выписки. Хотя большинство доступных исследований не включают исходную легочную дисфункцию или рентгенологические аномалии, результаты указывают на улучшение или разрешение аномальных результатов КТ [31].

Терапевтические подходы

Что касается лечения ПКС , на сегодняшний день проводится множество исследований по поиску оптимальных терапевтических подходов. По данным ClinicalTrials.gov по состоянию на май 2023 года, существует 384 клинических исследования, в основном в США, в которые включаются или недавно были включены пациенты с длительным течением COVID-19; 197 из них являются интервенционными исследованиями, из которых 44 предлагают терапевтические методы, а остальные, как правило, основаны на реабилитации (Таблица 2). Список также отражает нынешнее отсутствие консенсуса: иммунологические методы лечения включают в себя некоторые довольно мощные подходы, направленные либо на повышение Т-клеточного иммунитета, либо на подавление Т-клеточного иммунитета, либо на истощение ААТ [6].

Имеющиеся в настоящее время в арсенале врачей лекарственные средства, применяемые при ПКС, направлены на восстановление нарушенных в результате болезни функций и профилактику ПКС. Это такие группы препаратов, как иммуномодуляторы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антитромботические средства и антиагреганты, лекарства с антифибротическим и противовоспалительным действием. Антибактериальные препараты назначаются пациентам с ПКС только при присоединении бактериальной инфекции, с увеличением количества вязкого гнойного бронхиального секрета и применяются одновременно с муколитиками и отхаркивающими средствами. Предполагается, что применение препарата гиалуронидазы, разрушающего гиалуроновую кислоту и снижающего вязкость бронхиального секрета, может быть полезно при ПКС. Некоторых пациентов с ПКС длительно беспокоят респираторные симптомы (кашель, мокрота, хрипы в груди), связанные с поражением бронхов после перенесенной вирусной инфекции, регистрируется нарушение вентиляционной функции легких. В этих случаях применяются ингаляционные β2-агонисты и м-холинолитики короткого действия. Небулайзерная терапия комбинацией β2-агониста и антихолинергического средства может обеспечивать более выраженный бронходилятирующий эффект, чем каждый препарат в отдельности. При дыхательной недостаточности и снижении насыщения крови кислородом ниже 91% рекомендуется использовать мобильный кислородный концентратор на дому для проведения длительной кислородотерапии со скоростью подачи кислорода 4–5 л/мин до улучшения состояния пациента [7]

Ясно, что стратегии лечения ПКС сильно различаться в зависимости от симптоматического профиля и потребностей каждого отдельного пациента. Стратегии ведения должны учитывать ранее существовавшие заболевания, а бригады по уходу должны обеспечивать регулярное наблюдение за каждым пациентом до исчезновения симптомов и в течение некоторого времени после этого. Общими рекомендациями по ведению пациентов с подозрением или подтвержденным ПКС могут быть следующие:

1. Осмотр пациента врачом с картированием текущего симптоматического статуса или медицинских проблем.

2. Установить статус воздействия COVID-19 и историю потенциального заболевания посредством устного анамнеза и возможного клинического тестирования.
3. Скрининг на возможные сопутствующие заболевания или хронические заболевания, не связанные с COVID-19.
4. Назначить соответствующее лечение при острых симптомах или установленных хронических заболеваниях.
5. Проинформировать пациента о возможных стойких симптомах после перенесенного COVID-19.
6. Продолжать регулярное наблюдение за пациентом и поощрять его обращения за медицинской помощью при появлении признаков ухудшения состояния.

Таблица 2

Испытания ПКС [6]

Пробный	Обоснование	Центр
Модуляция иммунитета или воспаления		
Анакинра	мАт против IL-1	AZ Синт-Ян Брюгге Брюгге, Бельгия
Ибудиласт	Противовоспалительный ингибитор фосфодиэстеразы	Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Канада
Иммуноадсорбция	Удаление аутоантител из крови	Шарите, Берлин, Германия
Левонлимаб	Целевой рецептор CCR5 на Т-клетках	Специализация по ревматическим заболеваниям, Авентура, Флорида, США
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикоид, противовоспалительный, иммунодепрессивный.	Клинический центр НИЗ, Бетесда, Мэриленд, США
Ниволумаб или ипилумаб	Блокада иммунных контрольных точек для повышения иммунитета Т-клеток	Centro Richerche Cliniche, Верона, Италия
НТ-17	Человеческий IL-7 способствует развитию Т-клеток	Клинический центр НИЗ, Бетесда, Мэриленд, США
Пентоксифиллин	Противовоспалительный ингибитор фосфодиэстеразы	Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Канада
Плазмаферез	Удалить аутоантитела	Больница Европейская, Марсель, Франция
Ринетолимод	Поли(I:C)-подобная стимуляция TLR	Aim Immunotech, Окала, Флорида, США
РСЛВ-132	Слитый белок РНКазы 1 IgG-Fc для блокирования активации TLR	Resolve Therapeutics, Флорида, США
Сарграмостим	Способствовать иммунной стимуляции с помощью GM-CSF	AZ Синт-Ян Брюгге Брюгге, Бельгия
Силтуксимаб	мАт против IL-6	AZ Синт-Ян Брюгге Брюгге, Бельгия
Сиролимус	Ингибирование Т-клеток	Чикагский университет, Чикаго, Иллинойс, США
Темелимаб	Модулируйте функцию Т-клеток с помощью анти-CTLA4	УПЦ Малатти Инфеттиве, Рим, Италия
Зилукоплан	Ингибировать расщепление C5	OLVZ Алст Алст, Бельгия
Модулирование защиты от SARS-CoV-2		
Вакцина против COVID-19 ARCT-021	Повысьте иммунитет, чтобы увеличить очистку от вирусов.	Сингапурская больница общего профиля, Сингапур
Бустерная мРНК-вакцина против COVID-19	Повысьте иммунитет, чтобы увеличить очистку от вирусов.	NCID Сингапур; Университет Макмастера, Онтарио, Канада
Инфликсимаб	mAb для очистки вирусных резервуаров	Университет Хельсинки, Финляндия
ИВИГ	Антитела для очистки вирусных резервуаров	Клинический центр НИЗ, Бетесда, Мэриленд, США
Паксловид	Противовирусные средства для очистки вирусных резервуаров	Йельский университет, Университет Дьюка, Стэнфордский университет, США
СКБ-2019	Белковая вакцина против COVID-19 для увеличения клиренса вируса	Линейные клинические исследования, Австралия
Витамин Д	Усиленная иммунная функция	Китайский медицинский университет, Тайвань
Модулирование микробиоты кишечника		
Трансплантация фекальной микробиоты	Обратный дисбактериоз	Больница принца Уэльского, Гонконг
Пробиотики	Обратный дисбактериоз	Больница CIUSSS de L’Estri-CHUS в Шербруке, Квебек, Канада
Терапия, влияющая на другие механизмы		
AXA 1125	Улучшить функцию митохондрий	Оксфордский университет, Великобритания

Пробный	Обоснование	Центр
Каннабидиол	Облегчение симптомов, включая боль и проблемы с движением.	Йоркский университет, Великобритания
Коэнзим Q10	Улучшить функцию митохондрий	Департамент инфекционных болезней, Орхус, Дания
Ивабрадин	Лечение сердечной недостаточности	Университет силовых служб, США
Литий	Облегчение симптомов	Университет Буффало Уильямсвилл, Нью-Йорк, США
ЛИТ-100	Антифиброзный	Университет Алабамы, США
Налтрексон	Используется для облегчения симптомов опиоидной зависимости.	Женская больница Британской Колумбии, Ванкувер, Канада
Ниаген, витамин B3	Влияние VitB3 на настроение и когнитивные функции	Отделение клинических исследований, Бостон, США
ПБ1046	VIP аналог	Баптистский научно-исследовательский институт здоровья, Флорида, США
C1 226	Бронходилятатор	Сол Аэромед Инк., США
соматропин	Гормон роста человека	UTMB, Галвестон, Техас, США
Стимуляция блуждающего нерва	Противовоспалительное и противоболевое действие	Медицинская школа Маунт-Синай, Нью-Йорк, США

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грядущее бремя длительного COVID-19 настолько велико, что его невозможно измерить. Если 10% острых инфекций приводят к стойким симптомам, можно прогнозировать, что около 400 миллионов человек во всем мире будут нуждаться в поддержке при длительном течении COVID-19. Самым большим неизвестным остается объединенная схема его патогенеза и, следовательно, лучшие потенциальные методы лечения, которые будут опробованы в рандомизированных контролируемых исследованиях, а также лучшее понимание кинетики выздоровления и факторов, влияющих на это. Но для того, чтобы собрать полную картину ПКС потребуется гораздо больше времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эдуард Матье, HR и др. Опубликовано на сайте OurWorldInData.org. https://ourworldindata.org/coronavirus (2020).
2. Бейерстедт, С., Касаро, Э.Б. и Рангел, Э.Б. COVID-19: экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и восприимчивость тканей к инфекции SARS-CoV-2. Евро. Дж. Клин. Микробиол. Заразить. Дис. 40 , 905–919 (2021).
3. Ваширасаксири К., Саябоворн Н., Ариякунафан П. и др. Долгосрочные множественные метаболические нарушения у здоровых людей и людей из группы высокого риска после нетяжелого течения COVID-19. Sci Rep 13 , 14336 (2023). https://doi.org/10.1038/s41598-023-41523-5
4. Callard F., Perego E.: How and why patients made Long Covid. Soc. Sci. Med., 2021; 268: 113 426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113 426
5. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. data publikacji na stronie 18.12.2020. https://www.nice.org.uk/ guidance/ng188
6. Альтманн, Д.М., Уэттлок, Э.М., Лю, С. и др. Иммунология длительного COVID. Nat Rev Immunol (2023). https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7
7. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):367-375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.
8. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. и соавт.: Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv. Res., 2020; 20: 1144. doi: 10.1186/s12 913-020-06 001-y
9. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. и соавт.; ARC Study Group. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax, 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215 818
10. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. и соавт.: Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 2020; 69: 993–998. doi: http://dx.doi.org/10.15 585/mmwr.mm6930e1
11. Su, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell 185, 881–895 (2022). A tour-de-force using multi-omic approaches to track patients through acute infection and define correlates of subsequent persistent symptoms.
12. Phetsouphanh, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat. Immunol. 23, 210–216 (2022).
13. Schultheiß, C. et al. The IL-1β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. Cell Rep. Med. 3, 100663 (2022).
14. Klein, J. et al. Distinguishing features of

Long COVID identified through immune profiling. Preprint at medRxiv https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592 (2022).
15. Douaud, G. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature 604, 697–707 (2022). Not explicitly targeted to report long COVID changes but uses the power of the longitudinal Biobank resource to document CNS imaging changes before and after acute SARS-CoV-2 infection
16. Bastard, P. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science 370, eabd4585 (2020).
17. Chang, S. E. et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. Nat. Commun. 12, 5417 (2021).
18. Wang, E. Y. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. Nature 595, 283–288 (2021).
19. Kaneko, N. et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell 183, 43–157 (2020).
20. Woodruff, M. C. et al. Dysregulated naive B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. Nature 611, 139–147 (2022).
21. Son, K. et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms Eur. Respir. J. 61, 2200970 (2023).
22. Zhou, Y. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. Clin. Transl. Sci. 13, 1077–1086 (2020).
23. Zuo, Y. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. Sci. Transl. Med. 12, eabd3876 (2020).
24. Conway, E. M. et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. Nat. Rev. Immunol. 22, 639–649 (2022).
25. Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 395, 1417–1418 (2020).
26. Fan, B. E. et al. COVID-19 associated coagulopathy in critically ill patients: a hypercoagulable state demonstrated by parameters of haemostasis and clot waveform analysis. J. Thromb. Thrombolysis 51, 663–674 (2021).
27. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S. и соавт.: Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. BMC Health Serv. Res., 2020; 20: 1144. doi: 10.1186/s12 913-020-06 001-y.
28. Picod A., Dinkelacker V., Savatovsky J. и соавт.: SARS-CoV-2-associated encephalitis: arguments for a post-infectious mechanism. Crit. Care., 2020; 24: 658. doi: 10.1186/ s13 054-020-03 389-1
29. Davis, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 38, 101019 (2021). There are huge, ongoing efforts to fine-tune the characterization and stratification of long COVID phenotypes, but this effort was seminal in terms of narrating the huge breadth of symptom patterns.
30. Michelen, M. et al. Characterising long COVID: a living systematic review. BMJ Glob. Health 6, e005427 (2021).
31. Sandra Lopez-Leon, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina Rebolledo, Angelica Cuapio, and Sonia Villapol. Более 50 долгосрочных эффектов COVID-19: систематическийобзор и метаанализ.
32. Bryan Oronsky,1 Christopher Larson,1 Terese C. Hammond,2 Arnold Oronsky,3 Santosh Kesari,2 Michelle Lybeck,1 and Tony R. Reid1 A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Feb 20: 1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3 [Epub ahead of print] PMCID: PMC7896544 PMID: 33609255.

UDC: 616.31-06/616-002/008

THE SIGNIFICANCE OF INTERLEUKIN 17A AND ANTIBODIES TO GLUTAMATE DECARBOXYLASE IN GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WHO HAVE COVID-19

Turaeva F.A.[1], Inoyatov A.Sh.[1], Fayzullaeva N.Ya.[2]
[1]Bukhara State Medical University,
[2]Institute of Immunology and Human Genomics

XULOSA

Tadqiqot maqsadi: *COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda umumiy parodontitda glutamatdekarboksilaza (GAD) autoantitanalarning va interleykin 17A rolini o'rganish.*

Materiallar va usullar: *Qon zardobidagi va og'iz suyuqligidagi IL-17A va GADga antitanalar IFA usulidan "Vektor Best" va "Elisa" RSR reagentlari to'plamidan foydalangan holda umumiy periodontitli 49 bemorda o'rganildi.*

Tadqiqot natijalari: *qon zardobida va og'iz suyuqligida IL-17A darajasining oshishi aniqlandi. Og'iz bo'shlig'I shilliq qavati kasalliklari bilan og'rigan, turli darajadagi COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda glutamatdekarboksilaza (GAD) ga autoantitanalar darajasini tahlil qilganda, antitanalar darajasi 67,3% ga ko'tarilgan.*

Xulosa: *Oshqozonosti bezining autoimmune shikastlanishi diabetning klinik belgilari namoyon bo'lishidan ancha oldin boshlanishini hisobga olsak, autoantitanalar va IL-17A darajasining ko'tarilishi autoimmune kasalliklarni erta aniqlash va ularning asoratlarini oldini olish uchun qo'shimcha diagnostic testlarga ehtiyoj bor.*

Kalit so'zlar: *COVID- 19, IL-17A, GAD antitanalar, umumiy parodontit, 1-toifa qandli diabet.*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить роль аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты и интерлейкина 17А при генерализованном пародонтите.*

Материалы и методы: *изучены IL-17A в сыворотке крови и в ротовой жидкости и антитела к GAD методом ИФА с использованием набора реагентов «Вектор Бест» и «ElisaRSR» у 49 пациентов с генерализованным пародонтитом.*

Результаты исследования: *Было обнаружено повышение уровня IL-17A как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. При анализе уровня аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD) в группе пациентов с генерализованнқм пародонтитом перенесших COVID-19 в разной степени тяжести выявили повышенный уровень антител у 67,3%.*

Вывод: *Учитывая, что аутоиммунное повреждение поджелудочной железы начинается задолго до проявления клинических признаков сахарного диабета, повышенный уровень аутоантител к GAD и IL-17A диктует необходимось проведения дополнительных диагностических тестов для раннего выявления аутоиммунных заболеваний и профилактики их осложнений.*

Ключевые слова: *COVID-19, IL-17A, антитела к GAD, генерализованный пародонтит, СД 1 типа.*

According to WHO experts, inflammatory diseases of the oral mucosa are detected in 90-95% of the adult population and are one of the important problems of dental science. Considering the pandemic of the century-COVID-19 inRecently, a severe course of generalized periodontitis has been increasingly observed, and the number of patients with its aggressive forms has increased[1, 11, 16].The presence of certain associations between the pathology of the oral mucosa and COVID-19 is evidenced by the results of a number of clinical studies. The appearance of oral lesions has also been described in post-COVID syndrome [2, 6, 13], 14 days - 2 months after patients recover. Histologically, keratinocytes with perinuclear vacuolization, thrombosis and a mononuclear inflammatory infiltrate with the presence of virus in keratinocytes, endothelial cells and minor salivary glands have also been described.

Coronavirus enters the body mainly through the mucous membranes of the mouth, respiratory tract and eyes. On the surface of mucosal cells there are receptors that become entry gates into cells for the virus. According to recent published data, most oral tissues contain target cells for viral propagation comparable to lung tissue cells.American researchers [3, 7, 18] note that the direct impact of COVID-19 on oral health includes ageusia (the official symptom of COVID-19), which is transient, as well as vesiculobullous lesions of the mucosa and necrotizing periodontitis. Spanish scientists also point out the high frequency of vesiculobullous lesions of the oral mucosa associated with SARS-CoV-2 infection [4, 10, 19]. SARS-CoV-2 exhibits tropism for endothelial cells, and COVID-19-mediated endothelitis may not only promote inflammation in oral tissues, but also contribute to the spread of the virus. In addition, elevated levels of proinflammatory mediators in patients with COVID-19 and oral infectious diseases may disrupt tissue homeostasis and cause delayed disease resolution. This suggests the potential interaction of immune-mediated pathways underlying the pathogenesis of changes in organs and tissues of the oral cavity and their likely inclusion in the

pathogenetic chain.Secondary immunodeficiency is not the only or main reason that pathologies of the dental system progress after a coronavirus infection. Studies have shown that the COVID-19 virus negatively affects nerve endings and endothelial cells - the inner layer of blood vessels, which damages gum tissue and impairs blood circulation. As a result, the jaw structures become deficient in nutrients and dental tissues are destroyed. Also, antibiotics and steroid drugs prescribed for the treatment of Covid can provoke exacerbation of chronic diseases, inflammation of mucous tissues and other dental problems.

One of the tasks set in our work was to study the possible relationship between past coronavirus infection and diseases of the oral mucosa and the probable underlying mechanisms of hyperergic inflammation. Considering that in genetically predisposed individuals, various viral infections [22, 23], including SARS-CoV-2 [4, 6, 21], can induce a violation of immunological tolerance to their own antigens (autoantigens), leading to the development of autoimmune pathology due to several complementary mechanisms, we studied the systemic and local levels of a number of autoimmunization markers (autoantibodies to glutamic acid decarboxylase - GAD, interleukin 17A) in patients with generalized periodontitis after COVID-19 of varying severity.

THE AIM OF THE STUDY

To study the role of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and interleukin 17A in generalized periodontitis in patients with COVID-19.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

To conduct immunological studies, we selected 49 patients with an established diagnosis of oral diseases (generalized periodontitis).Depending on the severity of the coronavirus infection, 3 groups were formed: 1- patients who had mild covid 19, 2- moderate-to-severe and 3- patients who had severe illness. The control group consisted of 20 conditionally healthy people.

Determination of the concentration of the cytokine interleukin-17A (IL-17A) was carried out using a set of reagents from Vector-Best (Novosibirsk). The determination method was based on a solid-phase “sandwich” - a version of the enzyme-linked immunosorbent assay. The determination of aGADs content was carried out by ELISA using commercial kits produced by ElisaRSR (Germany); the results were expressed in arbitrary units equal to the optical density of the test sample.

When working with the data, descriptive statistics methods were used: point estimates of the mean (M), standard deviation (SD) were determined. The normality of indicator values in the samples was checked graphically and using the Shapiro-Wilks test. When the distributions of values in samples deviated from the normal distribution, the nonparametric Mann-Whitney test for independent samples and the Wilcoxon test for dependent samples were used.

RESEARCH RESULTS

This scientific study involved 166 patients aged 25 to 75 years. They were included in the main group, and 56 healthy people of the same age were selected as a control group. In the main group, women made up 30.2% (n=50), and men - 69.8% (n=116). As can be seen from the above, inflammatory diseases of the mucous membranes of the oral cavity after infection with COVID-19 were 2.5 times more common in men than in women. This indicator increased proportionally with age.

The main group of patients (n=166) who were under our control were divided into 3 subgroups depending on age:

The 1st subgroup included 48 (28.9%) patients aged 25 to 45 years, the 2nd subgroup included 72 (43.3%) patients aged 45 to 60 years, and the third subgroup included 46 (27.8%) patients aged 60 to 75 years.

When analyzing concomitant diseases, it was found that 120 (72.2%) patients had anemia, as well as arterial hypertension in 49 (29.5%). Frequent concomitant diseases include diabetes mellitus - 36 (21.6%), rheumatoid arthritis - 27 (16.2%), chronic bronchitis - 23 (13.8%), chronic pyelonephritis - 22 (13.2%), obesity - 16 (9.6%), chronic hepatitis and gastroduodenitis - 6.2% (10 patients each, respectively).

For immunological studies, 49 patients with combined (acute and chronic) generalized periodontitis were selected, the average age of which was 46.7±5.21, without severe autoimmune pathology.

Analysis of the data obtained on the concentration of IL-17A depending on the severity of Covid in the examined patients revealed a difference in the synthesis of this cytokine.

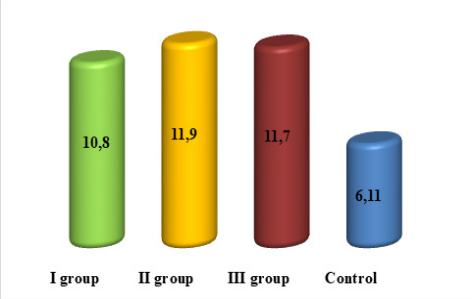


Fig. 1. Level of IL-17A in blood serum in patients, pg/ml (P≤0.05).

The synthesis of IL-17A in blood serum was significantly increased in all groups of patients with oral dis-

eases (generalized periodontitis) compared to the control group (6.1±0.47 pg/ml - control). But patients in the second and third groups had the highest values of IL-17A synthesis (the first by 1.77 times, the second by 1.95 and the third by 1.91 times, respectively) (P≤0.05) (Fig. 1) .

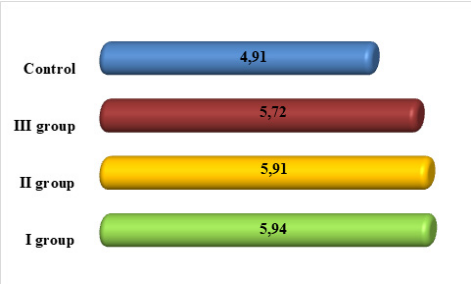


Fig. 2. The level of IL-17A in the oral fluid ofexamined patients, pg/ml.

Also, the synthesis of IL-17A was studied in the GC of examined patients with generalized periodontitis. It was found that the level of this cytokine was increased in all groups compared to the control group (4.91±0.24 pg/ml - control), but the difference in indicators was not significant (Fig. 2).

A comparative analysis of IL-17A concentrations in the blood serum and in the gastric mucosa of patients with generalized periodontitis also revealed a significant difference in all three groups of subjects (P≤0.05). In the first group with a mild degree, the difference in the concentration of IL-17A in the blood serum and in the GC was 1.83, in the second group - 2.02, and in the 3rd group of patients, the difference was 2.05 times, respectively (P≤0.05). No significant difference was found in the control group.

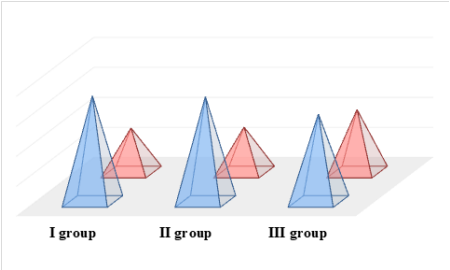


Fig. 3. Distribution of IL-17A synthesis in GC in patients, (%).

When analyzing the level of IL-17A in the blood serum in all patients with generalized periodontitis, the concentration was increased in all groups. And in GC patients of the first group (n=17) it was found that in 29.4% of the subjects, in the second group (n=20) in 30% and in the third group in 41.7% of patients, the level of this cytokine was within the control values (Fig. 3).

To study the risk of developing possible latent autoimmune forms of diabetes mellitus in patients with diseases of the oral mucosa in the post-Covid period, we studied the level of antibodies to GAD.

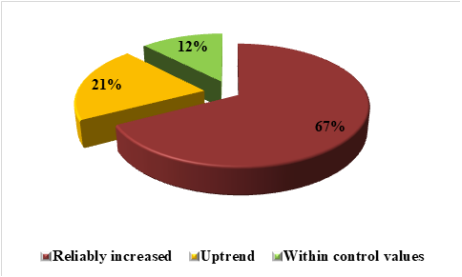


Fig. 4. Level of antibodies to GAD in patients (n=49) (%), (P≤0.05).

When analyzing the level of antibodies to glutamate decarboxylase (GAD) in patients with generalized periodontitis, a significant increase in the concentration of autoantibodies was revealed compared to the control group by 4.29 times and averaged 16.1±1.01 pg/ml. Among these patients (n=49), a trend towards increased antibody levels was observed in 20.4% of patients (n=10) (P≤0.05) (Fig. 4).

When analyzing the average level of antibodies to glutamate decarboxylase (GAD) in the first group of patients, a significant increase was revealed (18.4±2.13 pg/ml) compared to the control group by 4.91 times (P≤0.05) (Fig. 5).

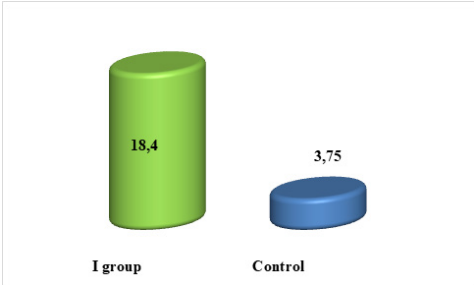


Fig. 5. Level of antibodies to GAD group 1 (pg/ml), (P≤0.05).

Among the examined patients of the first group with generalized periodontitis (n=17), a significant excessive production (86.04±23.36 pg/ml) of antibodies to GAD was found in 11.8% of patients; in 58.8% of patients, a significant increase in the level of antibodies to GAD, which amounted to 12.7±2.11 pg/ml and in 23.5% of patients there was a tendency to increase the level of these antibodies. Only one patient had anti-GAD antibody levels within the control range (3.46 pg/ml).

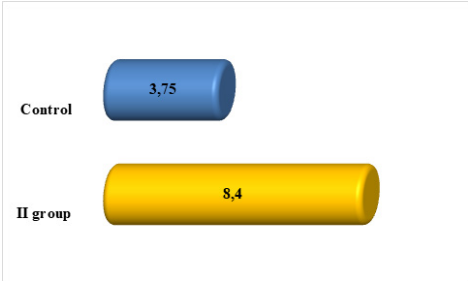


Fig. 6. Level of antibodies to GAD of the second group (pg/ml).

When analyzing the average level of antibodies to glutamate decarboxylase (GAD) in the second group, a significant increase in it compared to the control group was revealed by 2.24 times and averaged 8.4±0.65 pg/ml (Fig. 6).

Among the examined patients of the second group (n=20), a significant increase in the level of antibodies to GAD was found in 60% (11.1±2.09 pg/ml), in 25% of patients there was a tendency to increase the level of these antibodies and in 15% of patients the level of antibodies to GAD was within control values. (P≤0.05).

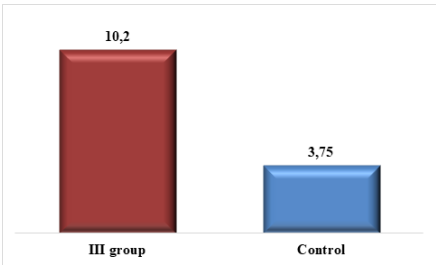


Fig. 7. Level of antibodies to GAD in the third group (pg/ml).

When analyzing the average level of antibodies to glutamate decarboxylase (GAD) in the third group of patients with diseases of the oral mucosa, a significant increase of 2.72 times was revealed compared to the control group, which amounted to an average of 10.2±2.29 pg/ml. (Fig. 7).

Among the examined patients of the third group (n=12), a significant increase in the level of antibodies to GAD was found in 75% (12.1±2.80 pg/ml), in 16.7% of patients there was a tendency to increase the level of these antibodies and in 8.33 % of patients had anti-GAD antibody levels within the control range (P≤0.05).

In a comparative analysis of the study groups with diseases of the oral mucosa, the highest levels of antibodies to GAD were found in the first group, which amounted to 18.4 ± 6.60 pg/ml, which was significantly higher by 2.19 and 1.80 times compared with the second and third groups, respectively (P≤0.05). In the level of antibodies to GAD in the third group, there was a tendency to increase its concentration compared to the second group of subjects with diseases of the oral mucosa, which amounted to 1.21 times (Fig. 8). It should be noted that from this sample of patients, two patients were isolated with an almost 20-fold increase in the level of antibodies to GAD. Upon further examination, all clinical and laboratory signs of type 2 diabetes were revealed. These patients denied the diagnosis when taking their medical history and had not previously been seen by an endocrinologist.

Newly diagnosed diabetes is the most frequently reported complication of treatment of coronavirus infection while taking glucocorticosteroids. Any viral infection, including coronovirus, has a cytotoxic effect and is a trigger of autoimmune processes, so the use of GCS in severe cases of covid is completely justified.In the fight against coronavirus infection, the body's immune system is activated and causes inflammation - the body's immune response. When the immune system is over-activated (cytokine storm), fatal reactions are triggered and the immune system begins to attack the body's cells. Coronavirus also provokes respiratory failure, coagulopathy and target organ diseases [5, 14, 15]. The use of GCS is associated with suppression of the immune system; this is why their use is not recommended in the early stage of COVID-19 infection [9, 18, 19].

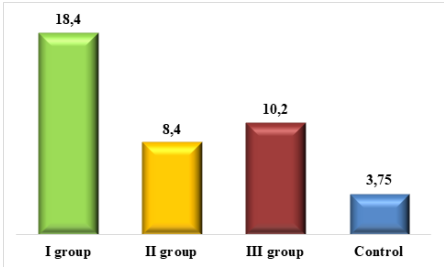


Fig. 8. Comparison of anti-GAD antibody levelsin blood serum (pg/ml), (P≤0.05).

According to a number of authors, antibodies toGA-Dcan also be detected in healthy people (up to 8%)[8, 11, 13, 20]. It should be noted that an in-depth examination of these people also reveals other autoantibodies characteristic of other autoimmune inflammatory diseases, in particular, thyroid diseases[12, 16, 17].

CONCLUSION

Given the fact that IL-17A performs an important protective reaction when the mucous membrane is infected with extracellular bacteria, viruses and fungi, and their waste products are toxins and enzymes that have a direct damaging effect and indirectly initiate endogenous mechanisms for the development of inflammation in the mucous membrane lining of the oral cavity [1, 2, 12, 13]. Our data on the hyperproduction of IL-17A both in blood serum and in oral fluid confirm its significant contribution to the formation of the severity of the infectious process in the post-Covid period.

Detected elevated levels of autoantibodies to glutamate decarboxylase (GAD) in 67.3% of patients with generalized periodontitisconfirm the diagnostic value of this marker for assessing the degree of risk of developing diabetes mellitus in patients not only with a family history of diabetes mellitus, but also in people with a mild and asymptomatic form of coronovirus infection. Considering that autoimmune damage to the pancreas begins long before the manifestation of clinical signs of diabetes mellitus, elevated levels of autoantibodies and IL-17A dictate the need for additional diagnostic tests for the early detection of autoimmune diseases and the prevention of their complications.

REFERENCES

1. Alimova N.U., Khaidarova F.A., Alieva A.V., Sadykova A.S., Aripova M.D. The influence of COVID-19 infection on the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents // Diabetes mellitus. - 2022. - T. 25. - No. 1. – P. 21-26.
2. Akramova I.A., Faizullaeva N.Ya., Nabieva U.P., Raufov A.A. Diagnostic value of cytokines and antibodies to single-stranded DNA in patients with COVID-19 // Journal of Theoretical and Clinical Medicine.-2023-No.4.-P.-275-280
3. A.V. Alimov, F.A. Khaidarova, A.V. Alieva. Hyperglycemia during treatment of COVID-19-associated pneumonia with glucocorticoids // Juvenis Scientia. – 2021. – T. 7, No. 2. – P. 5-11.
4. E. A. Shatokhina, A. S. Polonskaya, E. A. Mershina The possibility of using IL-17 inhibitors in patients with COVID-19: personal experience and review of the literature // Immunology. – 2021. – T. 42, No. 3. – P. 243-253.
5. K.M. Minigalina, Kh.H. Gantseva, L.D. Sadretdinova. Musculoskeletal manifestations of post-Covid syndrome: literature review // Medical Council. – 2023. – T. 17, No. 13. – P. 318-325.
6. Nasonov, E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity / E. L. Nasonov // Scientific and practical rheumatology. – 2021. – T. 59, No. 1. – P. 5-30.
7. Nasonov, E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity / E. L. Nasonov, M. Yu. Samsonov, A. M. Lila // Bulletin of the Russian Academy of Sciences. – 2022. – T. 92, No. 7. – P. 654-660.
8. Nasonov, E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immunoinflammatory rheumatic diseases / E. L. Nasonov // Clinical pharmacology and therapy. – 2021. – T. 30, No. 1. – P. 24-29.
9. Trukhan Dmitry Ivanovich, Sulimov Anatoly Filippovich, and Trukhan Larisa Yuryevna. "Changes in organs and tissues of the oral cavity during a new coronavirus infection (COVID-19)" Consilium Medicum, vol. 24, no. 5, 2022, pp. 349-356.
10. Trukhan, D. I. Changes in organs and tissues of the oral cavity during a new coronavirus infection (COVID-19) / D. I. Trukhan, A. F. Sulimov, L. Yu. Trukhan // Consilium Medicum. – 2022. – T. 24, No.

5. – P. 349-357.
11. Shatokhina Evgenia Afanasyevna, Polonskaya Alexandra Sergeevna, Mershina Elena Alexandrovna. “The possibility of using IL-17 inhibitors in patients with covid-19: personal experience and review of the literature” // Immunology, vol. 42, no. 3, 2021, pp. 243-253.
12. Alieva AV, Djalilov AA, Khaydarova FA, Alimov AV, Khalilova DZ, Talenova VA, Alimova NU, Aripova MD, Sadikova AS. Factors influencing the severity of COVID-19 course for patients with diabetes mellitus in Tashkent: a retrospective cohort study. Obesity and metabolism. 2023;20(2):92-103.
13. Alimov AV, Khaydarova FA, Alieva AV, Alimova NU, Sadikova AS, Talenova VA, Tojieva IM. Hyperglycemia on the background of treatment of COVID-19-associated pneumonia using glucocorticoids. Juvenis scientia. 2021;7(2):5-11.
14. Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 2018;106:1412-1428.
15. Annuziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:626-635.
16. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. Eur J Immunol. 2014;44:339-347.
17. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2019 Jun 21. 154-158
18. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. Trends Molec Med. 2016;22:230-241
19. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. Pathology.2017;49(3):247-258.
20. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. Ann Rev Med. 2016:67:337-353.
21. Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. J Autoimmun. 2015;60:1-11.
22. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:763-776.
23. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. Autoimmun Rev. 2017;16(9):984-991.

УДК: 616.516.5-053.2-07(575.171)

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

Мавлянова Ш.З., Эшниезов М.М. , Самарходжаева И.А, Жафаров Х. М.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: *Хоразм вилоятида яшовчи болаларда атопик дерматитнинг клиник кечишини баҳолаш.*

Тадқиқот материаллари ва усуллари. *356 нафар атопик дерматит билан касалланган беморларда ретроспектив ва проспектив клиник изланишлар олиб борилди. Касалликнинг оғирлик даражасини ўрганиш мақсадида дастури ташҳиси ЭВМ DGU 20222915 қўлланилди.*

Тадқиқот натижалари. *Хоразм вилоятида атопик дерматитнинг ахоли орасида тарқалиш холати 100 минг ахолига 6,9 та ташкил қилади. Болаларда кўпроқ - 70,2% да аниқланган. Клиник турига нисбатан эса кўпроқ эритематоз- сквамоз лихенификацияси билан - 31,6% ва эритематоз-сквамоз – 24,4% да қайд қилинди. Дастурий ташҳислаш асосида касалликнинг оғир даражали кечиши 52,8% да аниқланди.*

Хулоса. *Шундай қилиб, Хоразм вилоятида болалар орасида атопик дерматитнинг оғир даражали шакли – 52,8% да кўпроқ учраши кузатилди, бундай ҳолат соғлиқни сақлаш амалиётининг бирламчи тизими ва дерматологлар то*монидан эътиборни кучайтиришни талаб этади.

Калит сўзлар: *атопик дерматит, Хоразм вилояти, тарқалиши, клиникаси, оғирлик даражаси.*

SUMMARY

The aim of the study: *to assess the clinical course of atopic dermatitis in children living in Khorezm region.*

Research materials and methods. *A retrospective and prospective clinical study was conducted on 356 patients with atopic dermatitis. In order to study the severity of the disease, the diagnostic program EVM DGU 20222915 was used.*

Research results. *The prevalence of atopic dermatitis in the Khorezm region among the population was 6.9 per 100 thousand population. The incidence was most common in children - 70.2%. According to the clinical form of morbidity, the most frequently diagnosed were the erythematous-squamous form with lichenification - 31.6% and the erythematous-squamous form - 24.4%. Software diagnostics of the clinical course of dermatosis established the highest detection rate of the severe form of the disease – 52,8%.*

Conclusion. *Thus, in Khorezm region, severe form of atopic dermatitis was more common in children - 52.8%, this condition requires increased attention of the primary health care system and dermatologists.*

Keywords: *atopic dermatitis, Khorezm region, prevalence, clinic, severity.*

Оценка клинического течения и распространенности атопического дерматита является приоритетным направлением в плане определения степени тяжести заболевания и факторов, способствующих развитию заболеваемости. [1-5] При этом программа ISAAC была создана в 1991 году ВОЗ с целью определения распространённости и тяжести аллергических заболеваний у детей разных стран мира. Данная программа была внедрена в 35 стран 155 клинических центрах, что позволило оценить динамику распространённости и тяжести заболевания, а также оценить качество медицинской помощи в различных странах и регионах. [Stewart A.W., Mitchell E.A., Pearce N. et al. 2001; Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T. et al. 1997].

В рамках прикладного гранта разработана программная диагностика степени тяжести атопического дерматита ЭВМ DGU 20222915 « Программная диагностика степени тяжести атопического дерматита у детей», которая позволяет определить характер распространенности и степень выраженности кожно-патологического процесса, субъективных ощущений и давности, сезонности заболевания и наличие наследственной отягощенности, что может более точно указать на клиническое течение дерматоза.

Целью наших исследований явилась оценка клинического течения атопического дерматита у детей, проживающих в Хорезмской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки клинического течения АД были проведены ретроспективные и проспективные исследования по выявляемости атопического дерматита среди населения Хорезмской области за 9 месяцев 2023 года согласно задачам инновационного гранта ИЛ-402104164 “ Разработка новой технологии наружного лечения атопического дерматита и грибковых заболеваний кожи у детей” в Хорезмском филиале (в г. Ургенч и г.Хива). Лица мужского пола составили – 184 (51,7%) и женского пола – 172 (48,3%). Причем больные сельской местности составили - 221 (62,07%) и городские – 135 (37,9%). Среди 356 больных у детей атопический дерматит выявлялся у 250, что составило 70,2% .

Для оценки степени тяжести атопического дерматита у 250 пациентов использовали программную диагностику ЭВМ DGU 20222915, которая указывает балльные оценки с учетом распространенности кожно-патологического процесса, выраженности симптомов, сезонности клинического течения и наличие наследственного фактора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ исследований показал, что в Хорезмской области за 2023 год выявлено 356 больных с атопическим дерматитом, что составило 6,9 на 100 тыс. населения. Нами проведен анализ клинического течения атопического дерматита с учетом возраста и пола больных. (таблица 1)

Таблица 1

Характеристика детей с АД с учетом возраста и пола, проживающих в Хорезмской области (абс, %).

Возрастные группы (годы)	Всего больных		Распределение по полу			
	Количество	%	Мальчики		Девочки	
			Всего	%	Всего	%
Младенческий период (от 0 недель до 1 года)	17	6,8	10	8,5	7	5,3
Детский период 2-11 лет	124	49,6	56	45,2	68	54,8
Подростковый период 12-18 лет	109	43,6	57	52,3	52	47,7
Всего	250	100 %	123	49,2%	127	50,8%

Как следует из таблицы, в Хорезмской области с учетом возраста детей в младенческом возрасте выявлено у 17 (6,8%), в детском 2-11 лет - у 124 (49,6%) и подростковом 12-18 лет – у 109 больных, что составило 43,6% случаев. С учетом гендерных особенностей детей в детском возрасте атопический дерматит чаще встречался у девочек - 68 из 124, что составило 54,8% случаев, тогда как у мальчиков - 56 (45,2%) соответственно. Тогда как в подростковом возрасте 12-18 лет АД чаще встречался у мальчиков - 57 (52,3%) , а у девочек – у 52 (47,7%) соответственно.

Анамнестистические данные способствовали выяснению провоцирующих факторов развития заболеваемости. Так наследственный фактор выявлен у 157 детей, что составило 62,8% случаев. Среди 93 больных АД не имеющих наследственного фактора развитие заболевания связывали с искусственным вскормлением - 39 (41,9%) с ОРВИ - 26 (27,9%), 7 (7,5%) с приемом лекарственных препаратов (антибиотиков) и остальные дети -21 (22,6%) не смогли указать причину развития заболеваемости.

Следует отметить, что территория Хорезмской области находится в зоне Приаралья и является резко континентальным, с жарким и сухим летом при достаточно холодной зиме. При этом неблагоприятные экологические факторы также способствует развитию аллергических заболеваний кожи, что совпадает с литературными источниками. [4]

Таблица 2

Показатели триггерных факторов обострения заболеваемости (абс,%).

Провоцирующий фактор	Абсолютное число больных	%
Наследственный	157	62,8
Нарушение питания	39	41,9
ОРВИ	26	27,9
Прием лекарственных препаратов	7	7,5
Прочие, неизвестные	21	22,6

С учетом клинической формы заболеваемости в Хорезмской области наиболее часто диагностировали эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией - 79 (31,6%) и эритематозно-сквамозная форма - 61, что составило 24,4%. Тогда как пруригинозная форма диагностировалось у 47 (18,8%), экссудативная – у 32 (12,8%) и лихеноидная у 31 (12,4%) соответственно (диаграмма 1)

Анализ давности заболевания выявил следующие особенности, которые представлены в таблице 3.

По давности заболевания из 250 больных у 57 давность заболевания составила - до 1 года (22,8%), у 107 (42,8%) - 1-5 лет и более 5 лет – у 86 , что составило 34,4% случаев.

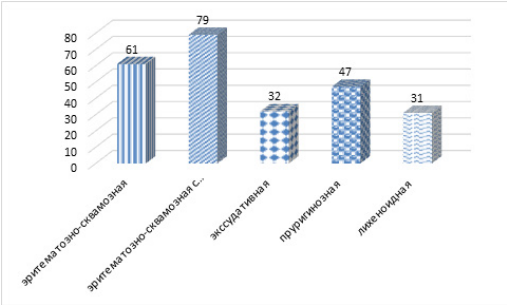


Диаграмма 1. Характеристика клинической формы атопического дерматита у детей, проживающих в Хорезмской области (абс).

Таблица 3

Характеристика давности атопического дерматита у детей. (Хорезмская область) (абс,%).

	До 1 года	1-5 лет	Более 5 лет
Мальчики N=123	24	52	47
Девочки N=127	33	55	39
Всего N=250	57	107	86
%	22,8	42,8	34,4

Тогда как с учетом пола больных давность до 1 года, наиболее часто болели девочки - 33 из 57 , что составило 57,9%, а с давностью более 5 лет часто болели мальчики - 47 (54,6%)случаев. Давность от 1-5 лет с незначительной разницей болели мальчики и девочки – 48,6% и 51,5% соответственно.

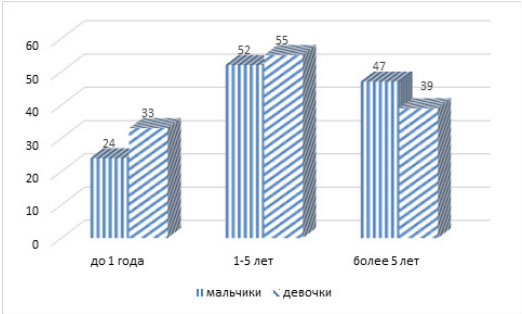


Диаграмма 2. Показатели давности заболевания с учетом пола детей с АД. (абс)

Анализ клинического течения степени тяжести с учетом индекса SCORAD программной диагностики вывил следующие особенности, которые представлены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная оценка степени тяжести по индексу SCORAD и программной диагностики у детей с АД , проживающих в Хорезмской области (абс,%).

Степень тяжести	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень	
	абс	%	абс	%	абс	%
По индексу SCORAD N=250	96	38,4	75	30	79	31,6
Программная диагностика N=250	37	14,8	81	32,4	132	52,8

Как следует из таблицы, программная диагностика степени тяжести дерматоза установила легкую степень тяжести – у 37 (14,8%), среднюю степень – у 81 (32,4%) и тяжелая степень тяжести диагностирована – у 132 детей, что составило 52,8% случаев соответственно, что в 1,7 раз превышал показатели клинической диагностики степени тяжести по индексу SCORAD.

Таким образом, в Хорезмской области по степени тяжести клинического течения среди детского населения наиболее часто диагностируется тяжелая форма атопического дерматита - 52,8%, что требует пристального внимания первичного звена практического здравоохранения и врачей дерматологов.

ВЫВОДЫ:

1. В Хорезмской области заболеваемость атопическим дерматитом среди населения составляет 6,9 на 100 тыс. населения. При этом атопический дерматит в детском возрасте составил - 70,2% (250 из 356). Среди них больные сельской местности составили -62,07% и городские – 37,9% .

2. Среди детского населения атопический дерматит наиболее часто встречается в детском 2-11 лет - 49,6% и подростковом 12-18 лет - 43,6% случаев. С

учетом гендерных особенностей детей АД часто диагностируется у девочек - 54,8%, тогда как у мальчиков - 45,2% соответственно. Наследственный фактор выявлен у 157 детей, что составило 62,8% случаев.

3. С учетом клинической формы заболеваемости в Хорезмской области наиболее часто диагностировали эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией - 31,6% и эритематозно-сквамозная форма - 24,4%.

4. Программная диагностика клинического течения дерматоза установила наибольшее количество выявляемости тяжелой степени тяжести АД - 52,8%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулямова Г.Ш. Разработка методов диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита (клинические, генетические и иммунологические исследования). // автореф. Докт. диссертации. – 2020. – С.57.
2. Короткий Н.Г. Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. – 2003.– С. 163-193.
3. Мавлянова Ш.З. Атопический дерматит. // Монография. – Тошкент – 2014. – С.163.
4. Мавлянова Ш.З., Ибрагимов А.И., Юнусова З.С., и др. Клиническая характеристика аллергодерматозов в Хорезмской области.// Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научно-практический журнал - №2.–2016. (29). – С.35-38.
5. Мухамеджанова Р.Ш., Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А. Атопический дерматит у детей. Методические рекомендации. – Ташкент.– 2008. –№3. – С.27.
6. Шадиев Х.К., Шахабиддинов Т.Т., Хаитов К.Н. Оценка клинических проявлений атопического дерматита с учетом индекса SCORAD. // Новости дерматологии и венерологии. –2000. –№1. – С.56-57.
7. Шамов Б.А., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей / Под ред. А.Г. Шамовой. – Казань: Медицина.– 2010. – С. 328.
8. Шамов Б.А., Шамова А.Г. Атопический дерматит у детей. – Казань: Новое знание.– 2006. – С. 256.
9. Abuabara K., Yu A.M., Okhovat J.P., Allen E., Langan S.M. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. // Allergy. – 2018.– 73.– P. 696–704.
10. Asher M, Keil U, Anderson H. et al. International Study of Asthma and Alleges in Childhood – ISAAC: rationale and methods // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8. – P. 483-491.
11. Bjorksten B, Dumitrascu D, Foucard T. et al. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia an Eastern Europe // Eur. Resp. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 743-749.
12. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. // Med J Aust 2017; 207(8): 351-356. DOI: 10.5694/mja17.00463
13. Stewart A.W., Mitchell E.A., Pearce N. et al. The re-^гошЬІр of per capita gross national рroёшД; to the pre-valence of symptoms of asthma and other a^ic diseases in children (ISAAC) // Intern. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 30. – P. 173-179.

Сдано в набор 15.12.2023. Подписано в печать 26.12.2023.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 60.
Усл. печ. л. 7,8. Уч. изд.л. 11,5.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.