

БРОНХИАЛ АСТМАДА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАР ВА ГИДРОКОРТИЗОНГА НИСБАТАН СЕЗУВЧАНЛИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Очилов С.И.*

ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти,

Тошкент давлат тиббиёт университети*

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить чувствительность к глюкокортикоидам больных при бронхиальной астме, выбрать оптимальный глюкокортикоид и оценить состояние иммунофенотипов лимфоцитов. В ходе нашего исследования было выбрано 26 больных с обострением заболевания. У большинства пациентов была выявлена высокая чувствительность к гидрокортизону. При исследовании иммунофенотипов лимфоцитов до и после лечения у этих пациентов наблюдалось снижение относительного количества лимфоцитов CD4+, увеличение абсолютного количества CD8+, а также увеличение относительного и абсолютного количества CD16+ в период обострения заболевания. При исследовании показателей ИРИ было отмечено, значительно повышены в период обострения заболевания и снижались после лечения. Отмечено, что количество лимфоцитов CD23+ увеличивалось до лечения и снижалось после лечения, приближаясь к контрольной группе.

Ключевые слова: иммунофенотипы лимфоцитов, глюкокортикостероид, чувствительность.

Бронхиал астма (БА) нафас йўлларининг сурункали яллиғланиш касаллиги бўлиб, унинг тарқалиши ва ўлим кўрсаткичи географик минтақа ва иқтисодий даражасига қараб фарқ қилади. Ҳозирги кунда дунё бўйлаб камида 348 миллион бемор астмадан азият чекаётган бўлса, нафас тизими касалликлари ўртасида юқори ўринлардан бирини эгаллаб, касаллик оқибатида аҳоли ўртасида ногиронлар сонининг кўпайишига сабаб бўлмоқда[4,5,6]. Касалликнинг оғир шакли муҳим тиббий ва ижтимоий муаммодир [1].

Ривожланган мамлакатлардаги Баниг қўзиган даври билан шошилинч тиббий ёрдам билан шифоналарга мурожаат қилган барча беморларнинг 12% ташкил қилиб, уларнинг 20-30%и ихтисослаштирилган бўлимларга ва тахминан 4-7%и интенсив терапия бўлимларига ётқизилади. Банинг қўзиган даври билан мурожаат қилган беморларнинг қарийб 5%ини трахея интубация қилиниб, ўпканинг сунъий вентилизациясига ўтказилса, ўпканинг сунъий вентилизациясига ўтказилган беморлардаги ўлим кўрсаткичи деярли 7%ни ташкил қилади[2].

БАни даволашда ГКСни қўлланилаётганда, ушбу препаратлар барча беморларга бир хил даражада самарадор таъсир қилмаслиги аниқланди. Сабаби, ҳар

SUMMARY

Objective: to study the sensitivity to glucocorticoids of patients with bronchial asthma and to choose the optimal glucocorticoid, and to assess the state of lymphocyte immunophenotypes. In the course of our study, 26 patients with exacerbation of the disease were selected. The majority of patients were found to be highly sensitive to hydrocortisone. When studying lymphocyte immunophenotypes before and after treatment, these patients showed a decrease in the relative number of CD4+ lymphocytes, an increase in the absolute number of CD8+, as well as an increase in the relative and absolute number of CD16+ during the period of exacerbation of the disease. When examining the indicators of IRI, it was noted that they were significantly increased during the period of exacerbation of the disease and decreased after treatment. It was noted that the number of CD23+ lymphocytes increased before treatment and decreased after treatment, approaching the control group.

Keywords: lymphocyte immunophenotypes, glucocorticosteroid, sensitivity.

бир бемор организми ГКС препаратларига бир хил даражада сезувчан эмаслигидир. Шунинг учун ҳам БАни даволашда, даволашнинг дастлабки кунидан ГКСга нисбатан организмнинг индивидуал сезувчанлигини аниқлаган ҳолда даволаш олиб борилса мақсадга мувофиқ бўлар эди. БАда ГКС препаратларининг иммунологик кўрсаткичлари ҳолатига таъсири турлича бўлиши мумкин, бу ГКС турига ва миқдorigа ҳамда организмнинг ГКСга нисбатан резистентлик ҳолатига боғлиқ бўлиши мумкин [3].

ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Бронхиал астма билан оғриган гидрокортизонга нисбатан сезувчанлик аниқланган беморларда иммунологик кўрсаткичларини ўрганиш.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотимиз давомида Банинг III ва IV поғонаси билан оғриган касалликнинг қўзиган давридаги 26 нафар беморлар танлаб олинди. Барча беморларгўлиқ клиник кўриқва лаборатория ҳамда инструментал-текширувлардан ўтказилди. Беморларимизнинг 11 нафари (42%) аёллар ва 15 нафарини (58%) эркак беморлар ташкил қилди. Барча беморларимиздан биринчи кун глюкокортикостероидлар (ГКС)га нисбатан сезувчанликка ўрганилиб, бунда энг кўпўта юко-

ри сезувчанлик гидрокартизонга нисбатан аниқланди ва базис даволаш фонидамушак орасига керакли миқдорларда юборилди. Даволанган барча беморларда даволашдан олдин ва даволашдан кейин лимфоцит иммунофенотиплари ўрганилди.

ГКС сезувчанликни аниқлаш *in vitro* шароитида олиб борилди. Бунда периферик қонда ГКСга нисбатан сезувчанликни аниқлаш мақсадида бемордан стерил гепарин солинган центрифугали пробиркага 4 мл миқдорда веноз қони олинди ва 10 минут давомида 1500 ҳажм/дақиқада центрифугаланиб, сўнг Воум усулида 76% ли Фиколда лимфоцитлар ажратиб олинди.

Кейин Горьев камерасида микроскопда 250 (ок.5, об.50) даражада катталаштирилган ҳолда лимфоцитлар сони саналди. Ҳар бир пробиркага алоҳида 500 мкл лимфоцитлар пипеткаларда ўлчаниб солинди ва ҳар бир пробиркага ГКСларнинг стандарт ампуладаги эритмаларининг биоэквивалентлигини ҳисоблаб (1 мл дексаметазонга 26,6 мл, 1 мл триамцинолон ва 1 мл метилпреднизалонга 4 млдан, 1 мл преднизолонга 5 мл ҳамда 1 мл бетаметазонга 22 мл стерилланган 0,9%ли натрий хлорид эритмаси қўшилиб суюлтирилади, гидрокортизон суюлтирилмади) тайёрланган ГКС суспензиясидан 100 мклдан қўшиб чиқилди.

Кейин 1 соат давомида 37°C ҳароратда термостатда инкубация қилиниб, сўнг глутар альдегид би-

лан фиксация қилиниб, трипан кўки билан бўялди. Шундан сўнг Горьев камерасидаги қолган лимфоцитлар микроскоп остида саналди. Лимфоцитларнинг ГКСга нисбатан сезувчанлиги шартли равишда 5 та даражага ажратилди: агар лимфоцитлар сони 25% гача камайган бўлса – ўта паст сезувчанлик, 25-50% гача камайган бўлса – паст сезувчанлик, 50-70% гача камайган бўлса – ўртача сезувчанлик, 70-90% гача камайган бўлса – юқори сезувчанлик, 90% дан ортик камайган бўлса – ўта юқори сезувчанлик деб баҳоланди.

Иммунологик текширишлар: лимфоцитлар иммунофенотиплари - CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD25+, CD45RA+, CD95+, %маркёрли хужайралар нисбий миқдорлари моноклонал антителалар ёрдамида аниқланди. Олинган натижалар Фишер-Стьюдентнинг вариацион статистика усули ва кичик гуруҳларда ишончлиликни ҳисоблаш учун Манн-Уитнинг U-критерияси ёрдамида статистик қайта ишланган.

НАТИЖАЛАР ВА МУХОКОМА

БА билан оғриган беморларда ГКС препаратларидан бетаметазон, метилпреднизолон, дексаметазон, преднизолон, триамцинолон ва гидрокартизонга нисбатан сезувчанлик даражасини ўргандик (1-жадвал).

1-жадвал

БА билан оғриган беморларнинг периферик қонда ГКСларга нисбатан сезувчанликни аниқлаш натижалари

Препарат	ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси (n=26)				
	Ўта юқори	Юқори	Ўртача	Паст	Ўта паст
Бетаметазон	16	4	2	3	1
Метилпред-низолон	15	4	3	2	2
Дексаметазон	15	3	4	3	1
Преднизолон	14	6	3	2	1
Триамцинолон	17	7	1	1	-
Гидрокортизон	19	2	3	1	1

1-жадвалдан кўриниб турибдики, ГКСларга нисбатан сезувчанлик даражаси бўйича бир беморнинг ўзида ҳар бир ГКС турига қараб бир хил бўлмаган даражада сезувчанликлар аниқланди. ГКСлар нисбатан сезувчанликлар даражасини умумий таҳлил қилганимиз натижалари бўйича ўта юқори сезувчанлик энг кўп гидрокортизон препаратидан намоён бўлди. Гидрокортизонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларга гидрокортизон базис даволаш фонида мушак орасига керакли миқдорларда юборилди. Даволанган барча беморларда даволашдан олдин ва даволашдан кейин лимфоцит иммунофенотиплари ўрганилди.

Ўта юқори сезувчанлик кузатилган гидрокартизон билан даволанган беморларда, даволашдан олдин лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ миқдорларининг (нисбий-34,5±2,2; мутлоқ-2541±131) соғломларникига (нисбий-30,1±1,1; мутлоқ-2043±147) нисбатан ишончли (P<0,001) ошганлиги ва даволашдан кейин (нисбий-26,2±1,1; мутлоқ-1628±77) эса ишончли

(P<0,001) камайганлиги аниқланди (2-жадвал).

CD3+ лимфоцитларнинг нисбий миқдорларини даволашдан (48,1±1,0) олдин ва кейин (45,7±1,3) соғломларникига (57,5±1,6) нисбатан ишончли (P<0,001) камайганлигича қолди. CD3+ мутлоқ миқдорларини кузатганимизда, даволашдан олдин (1218±77) соғломлар кўрсаткичларига (1189±89) нисбатан ишончли ўзгаришлар аниқланмади. Гидрокортизон билан даволашдан кейин (911±64) эса, кўрсаткичларнинг ишончли (P<0,01) камайганлиги аниқланди. CD4+ лимфоцитларнинг нисбий миқдорларини даволашдан олдин (26,5±0,3) соғломлар кўрсаткичларига (36,2±1,0) нисбатан ишончли (P<0,001) камайганлиги ва даволашдан кейин (27,4±0,3) эса ишончли (P<0,01) ошганлиги кузатилди.

CD4+ хужайраларнинг мутлоқ миқдорлари даволашдан олдин (718±45) ва кейин (538±66) ҳам соғломлар кўрсаткичларига (752±61) нисбатан камайган бўлсада, кўрсаткичлар ишончли бўлмади.

CD8+ лимфоцитларнинг нисбий кўрсаткичла-

рида ишончли ўзгаришлар кузатилмади (соғломлар - 22,4±1,2; даволашдан олдин - 22,7±1,1; даволашдан сўнг - 27,5±1,3). CD8+ лимфоцитларнинг мутлоқ миқдорларида эса, даволашдан олдин (685±41) соғлом-

лар кўрсаткичларига (475±37) нисбатан ишончли ($P<0,01$) ошганлиги ва даволашдан кейин (485±31) ишончли ($P<0,01$) камайиб, соғломлар кўрсаткичларига тенглашганлиги аниқланди.

2-жадвал

БА билан оғриган беморларнинг гидрокортизон билан даволашдан олдинги ва кейинги лимфоцит иммунофенотиплари ҳолати (M±n)

Гидрокортизон (ўта юқори сезувчанлик)			
Кўрсаткичлар	Соғломлар (n=20)	Даволашдан олдин (n=26)	Даволашдан сўнг (n=26)
Лим.%	30,1±1,1	34,5±2,2 ^{vv}	26,2±1,1 ^{***}
Лимф.,abc	2043±147	2514±123 ^{vv}	1628±77 ^{***}
CD3+,%	57,5±1,6	48,1±1,0 ^{vv}	45,7±1,3
CD3+,abc	1189±89	1218±77	911±64 ^{**}
CD4+,%	36,2±1,0	26,5±0,3 ^{vvv}	27,4±0,3 ^{**}
CD4+,abc	752±61	718±45	538±66
CD8+,%	22,4±1,2	22,7±1,1	27,5±1,3
CD8+,abc	475±37	685±41 ^{vv}	478±29 ^{**}
CD4/CD8	1,56±0,01	1,1±0,1 ^{vvv}	0,9±0,1
CD16+,%	11,9±0,8	24,2±1,2 ^{vvv}	29,7±0,8 ^{***}
CD16+,abc	286±27	528,4±25 ^{vvv}	506±18
CD20+,%	22,3±0,6	26,3±0,7 ^{vvv}	31,2±0,8 ^{**}
CD20+,abc	449±37	614±28 ^{vvv}	687±29
CD23+,%	17,3±0,8	34,1±0,7 ^{vvv}	23,0±1,1 ^{***}
CD25+,%	20,1±0,7	19,6±0,6	22,5±0,6
CD45RA+,%	25,7±0,4	17,8±0,9 ^{vvv}	21,6±0,7
CD95+,%	28±1,1	22,5±1,1 ^{vvv}	25,2±1,3

Эслатма: ^v $P<0,05$; ^{vv} $P<0,01$; ^{vvv} $P<0,001$ - назорат гуруҳига нисбатан,

* $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$; даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик.

Гидрокортизонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморларда ИРИ кўрсаткичи даволашдан олдин (1,1±0,1) ва даволашдан кейин (0,9±0,1) ҳам соғломларникига (1,56±0,01) нисбатан ишончли камайганлигича қолди.

CD16+ нисбий кўрсаткичлари даволашдан олдин (24,2±1,2; $P<0,001$) ва даволашдан сўнг (29,7±0,9; $P<0,001$) ҳам соғломлар кўрсаткичларига (11,9±0,8) нисбатан юқори бўлди.

Иммун тизимининг гуморал бўғинидаги CD20+ нисбий кўрсаткичлари даволашдан олдин (26,3±0,7) ва кейин (31,2±0,8) соғломлар кўрсаткичларига (22,3±0,6) нисбатан ошиб борди ($P<0,001$). CD20+хужайраларнинг мутлоқ миқдорлари ҳам даволашдан олдин (614±28) ва кейин (687±29) соғломлар кўрсаткичларига (449±37) нисбатан юқорилигича қолди ($P<0,001$).

CD23+,% миқдори даволашдан олдин (34,1±0,7) соғломларникига (17,3±0,8) нисбатан ишончли ($P<0,001$) ошган бўлса, даволашдан кейин (23,0±1,1) ишончли ($P<0,001$) камайиб, соғломларникига яқинлашганлиги намоён бўлди. CD25+,% хужайраларда эса даволашдан олдин ва кейин ҳам ўзгаришлар кузатилмади.

CD45RA+,% хужайраларда даволашдан олдин (17,8±0,9) соғломлар кўрсаткичларига (25,7±0,4) нисбатан ишончли ($P<0,001$) камайган бўлса, даво-

лашдан сўнг соғломларникига яқинлашди (21,6±0,7). CD95+,% хужайралари миқдори даволашдан олдин (22,5±1,1) соғломларникига (28±1,1) нисбатан ишончли ($P<0,001$) камайган бўлса, даволаниш фонида бирмунча (25,2±1,3) кўтарилганли намоён бўлди.

Шундай қилиб, гидрокортизон билан даволанган БА билан оғриган беморларда ГКСларга нисбатан сезувчанликни ўрганганимизда, ўта юқори сезувчанлик энг кўп гидрокортизонга эканлиги аниқланди. Ўта юқори сезувчанлик аниқланган беморлар гуруҳини гидрокортизон билан даволашдан олдинги ва кейинги лимфоцит иммунофенотипларини кузатганимизда лимфоцитлар, CD3+, CD23+ миқдорлари ва ИРИ кўрсаткичи даволаниш фонида камайиб борган бўлса, CD4+ лимфоцитлари нисбий, CD8+ мутлоқ, CD16+, CD20+, CD45RA+, CD95+ миқдорлари гидрокортизон таъсирида ошиб бориши намоён бўлди.

Кўриниб турибдики, гидрокортизонга нисбатан ўта юқори сезувчанлик аниқланиб, гидрокортизон препаратини қабул қилган БА билан оғриган беморларда иммунологик ўзгаришлари ўзига хос даражада бўлиб, бу демак ГКС препаратининг турига ва сезувчанлик даражасига боғлиқ эканлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР

1. Гармаш В.Я., Куликов С.А. История развития представлений о бронхиальной астме // Наука

- молодых. - 2018. - Т. 6. - № 2. - С. 298-307.
2. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Бронхиальная астма у детей. СПб: МедМасс Медиа, 2001. с.124.
 3. Мухторов Ш.М. Бронхиал астмани даволашда глюкокортикостероидларнинг аниқлашнинг аҳамияти ва унинг иммунологик жиҳатлари. Тиб. фан. бўй. фал. ном. Автореф... Тошкент. 2023. 64б.
 4. Accordini S., Calciano L., Johannessen A., Portas L., Benediktsdottir B. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma. // Int J Epidemiol. - 2018. - V. 47. - № 4. - P. 1106-1117.
 5. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. // The Journal of allergy and clinical immunology. - 2014. - Vol. 133. -P. 621-631.
 6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: www.ginasthma.org.

УДК 616-097

ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПО АНТИТЕЛАМ КЛАССА E К АНТИГЕНУ АЛЬФА-1.3-ГАЛАКТОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Шабалдин А.В.¹, Синицкая А.В.¹, Кузьмина О.К.¹, Шабалдина Е.В.²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистой патологии, Россия, Кемерово,

² Кемеровский государственный медицинский институт Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Кемерово

XULOSA

Tadqiqot maqsadi: yurak qopqog'ining biologik va mexanik protezlari bo'lgan bemorlarda a-GAL antigeniga E sinf antitanalarini bo'yicha gumoral immun javobini qiyosiy baholash edi.

Materiallar va usullar. Birlamchi degenerativ aorta stenoz bo'lgan 45 nafar bemor tekshirildi: 15 nafar (asosiy guruh) aorta qopqog'ining biologik protezi (UniLine) bir yildan ortiq ishlaydi, 15 nafari - mexanik protezga ega (taqqoslash guruhi) bir xil holatda (MedInzh-2) va 15 bemorda klapan implantatsiyasiga tayyorgarlik ko'rildi. Periferik qonda o'simta nekrozi omili (TNF-a), interleykin 1 beta, interleykin 6, interleykin 10, interferon alfa va E sinf antitanalarining a-GAL antigeniga (anti-a-GAL-IgE) kontsentratsiyasi o'tkazildi.

Natijalar. Epoksi bilan ishlov berilgan biologik aorta qopqog'i protezlarining a-GAL antigeniga E sinfidagi antikorga sensibilizatsiya qilishda sezilarli ta'siri aniqlandi. TNF-a ning yuqori kontsentratsiyasi a-GAL antigeniga sezgirlikning prognozi edi. TNF-a ning yallig'lanishga qarshi faolligi yuqori bo'lgan a-GAL antigeniga E sinfidagi antikorga sezgirlik biologik protez yurak qopqog'i kasalligining rivojlanishiga yordam berishi mumkin.

Kalit so'zlar: aorta qopqog'ining biologik protezlari, alfa-1,3-galaktoza E sinf antitanalari.

SUMMARY

The aim of the study was a comparative assessment of the humoral immune response to class E antibodies to the a-GAL antigen in patients with biological and mechanical heart valve prostheses.

Materials and methods. Forty-five patients with primary degenerative aortic stenosis were examined: 15 individuals (the main group) had a biological aortic valve prosthesis (UniLine) functioning for more than one year; 15 had a mechanical prosthesis (comparison group) in the same position (MedInzh-2) and 15 patients were preparing for implantation of prostheses in the aortic valve (native valve). A study was conducted of the concentrations of tumor necrosis factor (TNF-a), interleukin 1 beta, interleukin 6, interleukin 10, interferon alpha and class E antibodies to the a-GAL antigen (anti-a-GAL-IgE) in the peripheral blood.

Results. A significant effect of epoxy-treated biological aortic valve prostheses in the induction of sensitization to class E antibodies to the a-GAL antigen was revealed. High concentrations of TNF-a were a predictor of sensitization to the a-GAL antigen. Sensitization to class E antibodies to the a-GAL antigen with high proinflammatory activity of TNF-a may contribute to the development of biological prosthetic heart valve disease.

Keywords: biological aortic valve prostheses, class E antibodies to alpha-1,3-galactose.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что клапанная болезнь сердца занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний, и является одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности, в том числе и среди трудоспособного населения.