

ADTI

AXB-RESURS MARKAZI

INV №

14/3

ISSN 2091-5853

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



JURNALI

**NAZARIY
VA
KLINIK
TIBBIYOT**

5 2023

ЖУРНАЛ

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ
и КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.

Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

5

ТАШКЕНТ – 2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.Н. Абдуллаева (Ташкент), Ф.А. Акилов (Ташкент), Н.У. Арипова (Ташкент), Н.С. Атабеков (Ташкент), И.В. Бергер (Ташкент), А.А. Гайбуллаев (Ташкент), Г. Ахунов (Ташкент), М.В. Залялиева (Ташкент), Ш.Х. Зиядуллаев (Самарканд), А.А. Исмаилова (Ташкент), Ф.И. Иноятова (Ташкент), А.Ш. Иноятов (Ташкент), М.Р. Рузыбакиева (Ташкент), М.Ю. Каримов (Ташкент), Р.Д. Курбанов (Ташкент), Э.И. Мусабаев (Ташкент), Д.А. Мусаходжаева (Ташкент), Ф.Г. Назиров (Ташкент), Ж.Е. Пахомова (Ташкент), Ж.А. Ризаев (Самарканд), У.Ю. Сабиров (Ташкент), Л.Н. Туйчиев (Ташкент), Т.Р. Хегай (Ташкент), К. Юсупалиев (Ташкент), А.Ф. Юсупов (Ташкент), З.Д. Рахманкулова (Ташкент)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.М. Гашникова (Новосибирск), Н.В. Ганковская (Москва), М. Мизоками (Япония), У.Б. Нурматов (Великобритания), Т.Т. Нурпеисов (Казахстан), Г.С. Святова (Казахстан), И.Г. Козлов (Москва), Н.В. Колесникова (Краснодар), А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург), Н.С. Татаурщикова (Москва), А.А. Тотолян (Санкт-Петербург), И.А. Тузанкина (Екатеринбург), М.Р. Хаитов (Москва), В.А. Черешнев (Екатеринбург), Э. Эйер (Франция), Н.Ю. Юлдашева (Великобритания)

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

Факс +998-71-207-08-23

E-mail: immunology2015@mail.ru

Internet: www.jtcmед.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

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

СОДЕРЖАНИЕ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- Азизова Н.Д., Зокиров Б.К., Шамсиев Ф.М. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена TNF-А у больных аллергическим ринитом с бронхиальной астмой
- Арипова Ш.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Особенности цитокинов и полиморфизма гена IL-6 в локусе -174G/C при хроническом бронхите у детей
- Алиева Н.Р., Шарипова И.С., Худайназарова С.Р. Клинико-иммунологические особенности бронхолегочной патологии у детей раннего возраста в регионе Приаралья
- Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., Шамсиев Ф.М., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Акбаров У.С. Значение международного исследования бронхиальной астмы и респираторной аллергии у детей в мире по программе ISAAC (обзорная статья)
- Зокиров Б.К., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Особенности полиморфизма C-590T гена IL-4 у больных аллергическим ринитом с бронхиальной астмой
- Каримова М.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д. Значение полиморфизма гена IL-4 (-590C/T) у больных с бронхиальной астмой
- Каримова Н.И. Роль полиморфизма гена CC16 (A38G) в развитии хронических заболеваний нижних дыхательных путей у детей
- Маматова Ш.Р., Карабаев Х.Э., Исмаилова К.А., Юсупов Ж.Б., Кахрамонова И.И. Отдалённые результаты комплексной терапии острого риносинусита у детей раннего возраста.
- Пулотжонов М.М., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей с острым бронхиолитом
- Рузимуродов Н.Ф., Мусаходжаева Д.А., Исмоилов Ф.М., Якубов Д.Р., Азизова З.Ш. Клинико-иммунологические характеристики детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза
- Туракулова Х.Э., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М. Роль этиологических факторов и особенности клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей

НЕОНАТОЛОГИЯ

- Исмаилова А.А., Абдикхакимов А.Н., Хабибулаев Ш.З., Арипова Н.Б., Еримбетова И.О., Ибрагимова С.З., Каландарова А.Н., Жиёмуратова Г.К., Кадырова А.М. Обзорные исследования роли родственных браков в заболеваемости первичными иммунодефицитами

CONTENTS

PULMONOLOGY

- 6 Azizova N.D., Zokirov B.K., Shamsiev F.M. Frequency of occurrence of alleles and genotypes of TNF-A gene polymorphism G308A in patients with allergic rhinitis with bronchial asthma
- 9 Aripova Sh.Kh., Shamsiev F.M., Musazhanova R.A. Features of cytokines and polymorphism of the IL-6 gene in the -174G/C locus in chronic bronchitis in children
- 13 Alieva N.R., Sharipova I.S., Khudaynazarova S.R. Clinical and immunological features of bronchopulmonary pathology in young children in the Aral region
- 17 Iskandarov Sh.T., Dzhambekova G.S., Shamsiev F.M., Ismailova A.A., Adylov D.G., Akbarov U.S. The significance of the international study of bronchial asthma and respiratory allergies in children in the world under the ISAAC program (review article)
- 21 Zokirov B.K., Azizova N.D., Shamsiev F.M. Features of C-590T polymorphism of the IL-4 GENE in patients with allergic rhinitis with bronchial asthma
- 24 Karimova M.Kh., Shamsiev F.M., Musajanova R.A., Azizova N.D. The significance of IL-4 gene polymorphism (590 C/T) in patients with bronchial asthma
- 27 Karimova N.I. The role of CC16 (A38G) gene polymorphism in the development of chronic diseases of the lower respiratory tract in children
- 31 Mamatova Sh.R., Karabaev Kh.E., Ismatova K.A., Yusupov Zh.B., Kakhramanova I.I. Long-term results of complex therapy of acute rhinosinusitis in young children.
- 37 Pulotzhonov M.M., Shamsiev F.M., Musajanova R.A. Features of immune status and interferon system in children with acute bronchiolitis
- 40 Ruzimurodov N.F., Musakhodzhaeva D.A., Ismoilov F.M., Yakubov D.R., Azizova Z.Sh. Clinical and immunological characteristics of children with COVID-19 on the background of cystic fibrosis
- 43 Turakulova H.E., Azizova N.D., Shamsiev F.M. The role of etiological factors and features of the clinical course of bronchoobstructive syndrome in children

NEONATOLOGY

- 47 Ismailova A.A., Abdikhakimov A.N., Khabibulaev S.Z., Aripova N.B., Yerimbetova I.O., Ibragimova S.Z., Kalandarova A.N., Zhiemuratova G.K., Kadyrova A.M. Overview studies of the role of related marriages in the incidence of primary immunodeficiency

- Салихова К.Ш., Туракулова Т.М., Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И., Арипова Д.С. Клиническая характеристика и эффективный подход к лечению тяжелой формы неонатальной желтухи
- Мурталибова Н.М., Ахмедова Д.И. Цистатин С как новый маркер для определения функции почек у новорожденных детей.
- Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д., Абдурахманова Ф.Р., Агзамходжаева Б.У., Марифалиева М.З. Прогностическое значение пневмопротеинов в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных
- 50 Salikhova K.Sh., Turakulova T.M., Umarnazarova Z.E., Musaeva B.I., Aripova D.S. Clinical characteristics and effective approach to treatment of prolonged neonatal jaundice
- 56 Murtalibova N.M., Akhmedova D.I. Cystatin C as a new marker for determining kidney function in newborn children.
- 60 Salikhova K.Sh., Ishniyazova N.D., Abdurakhmanova F.R., Agzamkhodjaeva B.U., Marufaliev M.Z. Prognostic value of pneumoproteins in the development of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns

ГЕПАТОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- Иноятлова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Кадирходжаева Х.М., Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х. Роль пептида гепсидин-25 в формировании рефрактерной анемии воспаления при хроническом гепатите В у детей
- Арипов А.Н., Ахунджанова Л.Л., Фесенко Л.М., Набиев А.У., Арипов О.А., Каримов Ш.Б. Энергообразующие процессы в печени экспериментальных животных при развитии хронического экспериментального гепатита и способы влияния на них биологически активными веществами
- Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И., Муратханова Д.М. Оценка эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) при аллергии на белок коровьего молока
- Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И., Шагиясова Д.А., Мавланова Ш.С. Клиническая характеристика, оценка биоэлектрической активности головного мозга и лечение психоневрологического синдрома у детей с целиакией
- Камилова А.Т., Усманова К.Ш., Убайходжаева Х.Т. Трудности диагностики причин кишечной лимфангиэктазии у детей
- Камилова А.Т., Геллер С.И., Абдуллаева Д.А., Умарназарова З.Е., Шамсутдинова М.А., Рахматов М.Х., Азизова Г.К., Азимова Н.Д., Усманова К.Ш. Организация сертификации безглютеновой продукции в узбекистане: предварительные данные
- Худайназарова С.Р., Курьязова Ш.М., Абдуразакова З.К. Особенности некоторых биоэлементов волос у детей младшего школьного возраста с коморбидными патологиями региона Приаралья
- 64 Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z., Kadirkhodzhayeva H.M., Abdullayeva F.G., Valieva N.K., Akhmedova A.Kh. The role of hepsidin-25 peptide in the formation of refractory anemia of inflammation in chronic hepatitis B in children
- 69 Aripov A.N., Akhunjanova L.L., Fesenko L.M., Nabiev A.U., Aripov O.A., Karimov Sh.B. Energy processes in the liver of experimental animals during the development of chronic experimental hepatitis and ways of influence on them by biologically active substances
- 74 Umarnazarova Z.E., Musaeva B.I., Muratkhanova D.M. Evaluation of the effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (LGG) for cow's milk protein allergy
- 79 Kamilova A.T., Umarnazarova Z.E., Musaeva B.I., Shagiyasova D.A., Mavlanova Sh.S. Clinical characteristics, assessment of brain bioelectrical activity and treatment of neuropsychiatric syndrome in children with celiac disease
- 85 Kamilova A.T., Usmanova K.Sh., Ubayhodjayeva X.T. Difficulties in diagnosing the causes of intestinal lymphangiectasia in children
- 90 Kamilova A.T., Geller S.I., Abdullaeva D.A., Umarnazarova Z.E., Shamsutdinova M.A., Rakhmatov M.X., Azizova G.K., Azimova N.D., Usmanova K.Sh. Organization of certification of gluten-free products in Uzbekistan: preliminary data
- 95 Khudainazarova S.R., Kuryazova Sh.M., Abdurazakova Z.K. Features of some hair bio-elements in children of primary school age with comorbid pathologies in the Aral region

HEPATOLOGY, GASTROENTEROLOGY

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

- Ахмедова Д.И., Касымова И.Б. Частота встречаемости иммуногенетического маркера HLA-A2 в зависимости от активности ювенильного артрита с системным началом у детей

CARDIORHEUMATOLOGY

- 98 Akhmedova D.I., Kasymova I.B. The frequency of occurrence of the immunogenetic marker HLA-A2 depending on the activity of juvenile arthritis with systemic onset in children

Ахмедова Д.И., Попенков А.В. Частота избыточного веса и ожирения у детей в возрасте 7 лет в некоторых регионах республики Узбекистан

102 Akhmedova D.I., Popenkov A.V. Frequency of overweight and obesity in children age 7 years old in some regions of the republic of Uzbekistan

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Сайдахмедов С.Б., Наджимутдинова Н.Ш., Абдукаюмов А.А., Рашидов Х.Х., Бустонов Б.Б., Алиева М.У., Мансурова С.А. Выбор алгоритма диагностики и лечебной тактики у детей с экссудативным средним отитом

Идиев З.З., Абдукаюмов А.А., Иноятлова Ф.И.

Новые подходы к хирургическому лечению хронических риносинуситов у детей

Усманова С.Б., Иноятлова Ф.И., Абдуллаева В.К., Наджимутдинова Н.Ш. Значение сопутствующих патологий других органов и систем у детей с сенсоневральной тугоухостью средней и тяжелой степени тяжести

Разаков А.Д., Абдукаюмов А.А. Принцип ранней диагностики в профилактике вестибулярных нарушений у больных с хроническими гнойными средними отитами

Олимов Ж.А., Иноятлова Ф.И., Абдукаюмов А.А., Наджимутдинова Н.Ш., Мусаев А.А., Разаков А.Д. Повреждение лицевого нерва как осложнения кохлеарной имплантации: описание трех клинических случаев

Исмаилов К.А., Амонов Ш.Э., Маматова Ш.Р., Азимова Н.Д. Пути улучшения комплексного лечения тимпаносклероза

Алиева М.У., Наджимутдинова Н.Ш., Абдукаюмов А.А. Комплексная диагностика дисфонии у детей

OTORHINOLARYNGOLOGY

107 Saidakhmedov S.B., Najimutdinova N.Sh., Abdukayumov A.A., Rashidov H.H., Bustonov B.B., Alieva M.U., Mansurova S.A. Selection of diagnostic algorithm and therapeutic tactics in children with exudative otitis media

110 Idiev Z.Z., Abdukayumov A.A., Inoyatova F.I. New approaches to surgical treatment of chronic rhinosinusitis in children

113 Usmanova S.B., Inoyatova F.I., Abdullayeva V.K., Nadjimutdinova N.Sh. The significance of concomitant pathologies of other organs and systems in children with sensorineural hearing loss of moderate and severe severity

118 Razakov A.D., Abdukayumov A.A. The concept of early diagnosis in the prevention of vestibular disorders in patients with chronic purulent otitis media

121 Olimov J.A., Inoyatova F.I., Abdukayumov A.A., Nadjimutdinova N.Sh., Musaev A.A., Razakov A.D. Facial nerve injury as a complication of cochlear implantation: a description of three clinical cases

129 Ismatova K.A., Amonov Sh.E., Mamatova Sh.R., Azimova N.D. Ways to improve the complex treatment of tympanosclerosis

132 Alieva M.U., Nadjimutdinova N.Sh., Abdukayumov A.A. Comprehensive diagnosis of dysphonia in children

УДК: 616-092/ 021.5:056.3.211-002+248-053.2

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА G308A ГЕНА TNF-A У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Азизова Н. Д., Зокиров Б. К., Шамсиев Ф. М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии МЗ Руз,
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади: болаларда бронхиал астмада алергик ринит ривожланишида TNF-A генининг 308A полиморфизмининг полиморфик белгиларининг аҳамиятини аниқлаш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Тадқиқот асосида 130 та БА билан, улардан, 7 ёшдан 15 ёшгача 45та БА ва АР ли болаларда, 45 та ҚБ БОС биан ва АР, 40 та назорат гуруҳидаги беморлар. Тадқиқот TNF-A генининг 308A полиморфизми ПЦР ва ПДРФ усулида текширилди. Текширувлар шартнома асосида «Genotexnologiya» лабораториясида иммунология ва одам геномикиси Институтида ўтказилган.

Натижалар. Болаларда бронхиал астмада алергик ринит ривожланишида TNF-A генининг 308a полиморфизм маркерларининг башорат қилувчи роли аниқланди.

Хулоса: Тадқиқотлар асосида TNFa 308A полиморф маркерини ташиш БА ривожланиши учун ирсий хавф омилли эканлиги, кичик аллел учун гомозиготли генотип мавжудлиги еса БА ривожланиш хавфини камайтиради ва ҳимоя хусусиятларига эга эканлиги аниқланди. Ўтказилган таҳлил БА билан АР патогенезида ўрганилаётган генларнинг полиморф маркерларининг аҳамиятини тасдиқлайди ва полиморфизмнинг мавжудлиги касалликнинг ривожланишида ҳимоя қиймати эга бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: ген полиморфизми, аллел, генотиплар, бронхиал астма, алергик ринит.

SUMMARY

Objective: to determine the significance of polymorphic markers of TNF-A gene polymorphism G308A in the development of allergic rhinitis in bronchial asthma in children.

Material and methods. Investigation of the TNF-A gene polymorphism G308A by PCR and PDRF analysis, which are specific diagnostic markers of the development of AR with AD in children. The research was conducted on a contractual basis in the laboratory "Genotexnologiya" and at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

The results of the study. The predictor role of TNF-A gene polymorphism markers G308A in the development of allergic rhinitis in bronchial asthma in children has been determined.

Conclusion. Based on the study, it was found that the carriage of the TNFa 308A polymorphic marker is a genetic risk factor for developing AD, while the presence of a homozygous genotype for the 308G minor allele reduces the risk of developing AD and has protective properties. The performed analysis confirms the importance of polymorphic markers of the studied genes in the pathogenesis of AR with AD, and the presence of polymorphism may have a protective value in the development of the disease.

Keywords: gene polymorphisms, alleles, genotypes, bronchial asthma, allergic rhinitis.

В наше время имеется тенденция к увеличению числа всех аллергических заболеваний, включая высокий уровень распространённости бронхиальной астмы (БА), а также увеличение числа пациентов, имеющих сочетанную патологию. Алергический ринит лидер по частоте встречаемости с бронхиальной астмой. В последнее десятилетие часто пользуются термин коморбидность в качестве определения взаимосвязи, а также взаимовлияния двух или более синдромов заболеваний у одного больного. Генетическая

предрасположенность вносит значительный вклад в развитие бронхиальной астмы. В связи с чем, последние несколько лет в исследованиях особое внимание уделяют изучению пациентов с бронхиальной астмой на больших выборках, однако без учета конкретного фенотипа заболевания. В перечне генов, положительная ассоциация которых с аллергией и астмой доказана различными исследователями, присутствуют гены-кандидаты, кодирующие IL4, IL10 и IL13, участвующие в регуляции аллергического воспаления.

Нами проведено определение частоты встречаемости и структуры аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена TNF- α в группах наблюдения. Большинство исследований по изучению генетических аспектов БА посвящено определению предрасположенности развития, связи со степенью тяжести и уровнем контроля над заболеванием. Согласно данным литературы, фактор некроза опухоли занимает центральное место в «воспалительном каскаде» и играет ключевую роль в развитии воспаления и в хронизации воспалительного процесса.

Исследования ассоциации полиморфных маркеров генов интерлейкинов с ремиссией atopической БА не проводились. Тем не менее, факторы, влияющие на развитие БА, возможно отличаются от тех, которые способствуют ремиссии заболевания. Все вышеизложенное определяет актуальность исследования, направленного на изучение персональных, средовых и генетических факторов, ассоциированных с ремиссией заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить значение полиморфных маркеров полиморфизма G308A гена TNF-A в развитии аллергического ринита при бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Андижанской детской областной больницы и РСНПМЦ Педиатрии в

отделении пульмонологии. Под нашим наблюдением находились 130 детей с БА, из них, 45 больных AP у детей с БА в возрасте от 7 до 15 лет, 45 детей РБ с БОС+AP и 40 детей контрольной группы.

Диагноз заболевания выставлялся в соответствии с рекомендациями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (1997) и научно-практической программы «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004).

Критерием исключения явилось наличие сопутствующих тяжелых декомпенсированных заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования. Исследование полиморфизма C-590T гена IL-4 методом ПЦР и ПДРФ анализа, которые являются специфическими диагностическими маркерами развития AP с БА у детей. Исследования проводились на договорной основе в лаборатории «Genotekhnologiya» и в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга.

В проведенном нами исследовании было показано, что у больных детей повышена, частота генотипа TNFA (-308) A/A, ассоциированного AP с БА (табл.1).

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма C745T гена TLR6 в основной группе

Основная					
Аллели	Частота аллелей				
C	0,63				
T	0,37				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	D
	наблюдаемая (Ho)	ожидаемая (He)			
C / C	0,47	0,41	0,32	0,57	0,15
C / T	0,33	0,47	4,08	0,04	-0,29
T / T	0,2	0,14	1,28	0,26	0,43
Всего	1	1,0	5,68	-	1
Сравнения					
Аллели	Частота аллелей				
C	0,77				
T	0,23				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	D
	наблюдаемая (Ho)	ожидаемая (He)			
C / C	0,67	0,59	0,37	0,24	0,14
C / T	0,2	0,35	5,64	0,02	-0,43
T / T	0,13	0,05	3,91	0,05	1,6
Всего	1	0,99	9,92	-	0,01

Как видно из таблицы, у детей из контрольной группы превалирует встречаемость аллелей G полиморфизма 308G/A гена TNF α , которая встречалась у 95,0% детей, по сравнению с A аллелей – 5,0%.

У детей AP с БА отмечается преобладание A аллелей по отношению к показателям контрольной группы в 7,4 раз (P <0,01).

Однако при РБ с БОС+AP распределение аллелей

практически соответствует данным в контрольной группе (табл.2).

В контрольной группе в 90,0% случаев отмечается генотип G/G полиморфизма 308G/A гена TNF α , гетерозиготный G/A встречался в 10,0% случаях. При развитии AP с БА у детей установлено преобладание гетерозиготных генотипов полиморфизма 308G/A гена TNF α на фоне сниженной встречаемости гомо-

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 308G/A гена TNF α среди обследуемых групп детей

№	Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		A, %		G, %		G/G, %		G/A, %		A/A, %	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Контрольная группа (n=40)	4	5,0	76	95,0	36	90,0	4	10,0	-	-
2.	РБ с БОС+АР (n= 45)	13	14,4	77	85,6	36	80,0	5	11,1	4	8,9
3.	АР с БА (n=45)	28	31,1	62	68,9	22	48,8	18	40	5	11,1

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - P<0,05; ** - P<0,01); ^ - достоверность данных к показателям детей РБ с БОС+АР (^ - P<0,05); а - достоверность данных к показателям детей с БА (а - P<0,05)

Также хочется заметить, что гетерозиготный генотип A/A полиморфизма 308G/A гена TNF α встречается только у больных детей, у практически здоровых детей данный генотип отсутствует (табл.3.). Гомозиготный тип G/G полиморфизма 308G/A гена TNF α ассоциирован с повышенным риском развития БА и АР ($\chi^2 = 16,51$; $p < 0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35). Доказана ассоциация генотипа A/A с развитием БА у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,857, $p = 0,039$, $df = 1$, OR=4,011 (ДИ 1,425 – 6,598)).

Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию БА. Относительный риск развития АР с БА у детей с мажорным аллелем А составляет 18,89 (95% CI 2,86-25,78). Тем не менее, по частоте гетерозиготного генотипа G/A ($\chi^2 = 9,93$; $p = 0,02$; OR=6,0; 95%CI 1,82-19,78) отмечается тенденция к статистическому различию, ведущая к повышению в 2 раза риска развития тяжелого течения БА в группе АР с БА по сравнению с детьми контрольной группы.

Таблица 3

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса 308G/A гена TNF α среди обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа АР с БА	Контроль	
Аллель А	28	4	$\chi^2 = 18,89$; $p < 0,001$, OR=8,58; 95%CI 2,86-25,78
Аллель G	62	76	
Генотип G/C	22	36	$\chi^2 = 16,51$; $p < 0,001$, OR=0,12; 95%CI 0,03-0,35
Генотип C/A	18	4	$\chi^2 = 9,93$; $p = 0,02$; OR=6,0; 95%CI 1,82-19,78
Генотип A/A	5	0	

Возможно, что при расширении численности групп обследуемых детей различия достигнут статистической значимости и данный генотип будет являться генетическим фактором развития тяжелого течения БА. Нами были проанализированы статистические различия между ожидаемой и наблюдаемой частотами генотипов по равновесию Харди - Вайнберга (РХВ) полиморфизма гена TNF- α G308A.

Таким образом, можно предполагать, что носительство полиморфного маркера TNF α 308A является генетическим фактором риска развития БА, в то время как наличие гомозиготного генотипа по минорному аллелю 308G уменьшает риск развития БА и обладает протективными свойствами.

Проведенный анализ подтверждает значимость полиморфных маркеров изученных генов в патогенезе АР с БА, причем наличие полиморфизма может иметь протективное значение в развитии заболевания. Редкие аллели в гетерозиготном и гомозиготном состоянии в зависимости от генного окружения могут повышать или понижать риск развития заболевания. Характер и сила межгенных взаимодействий изученных полиморфных локусов у больных аллергическо-

го ринита с бронхиальной астмой в подверженности к течению с ремиссией или без ремиссии заболевания имеют различия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненасева, К.В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 341–358.
2. Костина, Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ 4, ИЛ 10, ИЛ 17А и TNF А у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е.М. Костина Б.А. Молотиллов, О.А. Левашова, М.В. Осипова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53–58.
3. Бельтюков, Е.К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е.К. Бельтюков, К.П. Братухин // Доктор.ру. – 2015. – №7. – С. 11–14.
4. Гапархоева, З.М. Современные представления

- о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей / З.М. Гапархоева, Е.Н. Селиверстова, Т.Р. Стройкова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 6–11.
5. Курбачева, О.М. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О.М. Курбачева, А.В. Жестков, Д.А. Нагаткин [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 10–14.
6. Мачарадзе, Д.Ш. Некоторые особенности распространенности респираторной аллергии на юге России / Д.Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 23–29.
7. Almqvist, L. Remission of adult-onset asthma is rare: a 15-year follow-up study / L. Almqvist, E. Ronmark, C. Stridsman [et al.] // European respiratory journal open research. – 2020. – Vol. 23, № 6 (4). – P. 00620-2020.
8. Asher, M.I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 368. – P. 733–743.
9. Beuther, D.A. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies / D.A. Beuther, E.R. Sutherland // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2007. – Vol. 175. – P. 661–666.
10. Cazzoletti, L. The Course of Asthma in Young Adults: A Population-Based Nine-Year Follow-Up on Asthma Remission and Control / L. Cazzoletti, A. Corsico, F. Albicini // PloS one. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. e86956.
11. Dharmage, S.C. Epidemiology of Asthma in Children and Adults / S.C. Dharmage, J.L. Perret, A. Custovic // Frontiers in Pediatrics. – 2019. – Vol. 7. P.246.

УДК: 616.233-002.2-053.2:612.017-1.575

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-6 В ЛОКУСЕ -174G/C ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ У ДЕТЕЙ

Арипова Ш.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади: Сурункали бронхит билан оғриган беморларнинг ИЛ-6 генининг -174G/C полиморфизмининг локусида яллиғланишга қарши цитокин ҳолати ва хусусиятларини ўрганиш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Тадқиқотга ЎзР ССВ РИПИАТМ пулмонология бўлимида кузатишган ва даволанган 72 нафар 7 ёшдан 15 ёшгача бўлган сурункали бронхит билан оғриган бемор болалар олинган. Таққослаш гуруҳи сифатида 35 та қайталанувчи обструктив бронхит билан кассалланган болалар текширилди.

Натижалар. Болаларда сурункали бронхитда сурункали яллиғланишни кўрсатадиган яллиғланиш олди – ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг (IL-4, IL-6, IL-8 ва TNFα) ҳаддан ташқари ошиши билан номўён бўладиган информатсион диагностика белгилари аниқланди. Сурункали бронхит билан оғриган беморларда -174G/C локусида IL-6 цитокини генининг полиморфизмининг башорат қилувчи роли аниқланди.

Хулоса. Олинган маълумотлар болаларда сурункали бронхит ривожланишининг прогнозини баҳолаш ва касалликнинг бирламчи ва иккиламчи профилактикаси бўйича индивидуал дифференциаллашган дастурларини ишлаб чиқиш учун қўшимча имконият-

SUMMARY

The aim of the study: to study the characteristics of the cytokine status and polymorphism of the gene of the anti-inflammatory cytokine IL-6 in the -174G/Cy locus of patients with chronic bronchitis.

Materials and research methods. The study included 72 patients, children with chronic bronchitis aged from 7 to 15 years, who were observed and treated in the pulmonology department of the Russian National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. As a comparison group, 35 children with recurrent obstructive bronchitis were examined.

Results. In chronic bronchitis in children, the most informative diagnostic markers have been established, manifested by hyperproduction of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-6, IL-8 and TNFα), indicating chronic inflammation. The predictive role of IL-6 cytokine gene polymorphism in the -174G/C locus was revealed in patients with chronic bronchitis, the most common genotypes of the disorder.

Conclusion. The data obtained open up additional opportunities for assessing predictors of the development of chronic bronchitis in children and developing individual differentiated programs for primary and secondary prevention of the disease.

лар очади.

Калим сўзлар: болалар, ўткир ва сурункали бронхит, ген полиморфизми, цитокилар.

Проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) является наиболее сложной и актуальной в детской респираторной медицине [2]. Особый интерес у детей вызывает хронический бронхит (ХБ), который до недавнего времени рассматривался как неотъемлемый признак других бронхолегочных заболеваний, хотя сам по себе признавался как самостоятельное заболевание [3,8]. Прогноз при хроническом бронхите всегда серьезен, так как воспаление происходит в обоих легких и прогрессирует со временем, вызывая необратимые изменения и развитие дыхательной недостаточности [6].

Повышенная заболеваемость детей обусловлена различными факторами, в том числе генетическими. Несмотря на достаточную осведомленность в литературе о поражении легких у детей и наличии национальных программ лечения и профилактики, генетические аспекты бронхолегочных заболеваний до сих пор остаются малоизученными [5].

Цитокины определяют сложную межклеточную координацию иммунокомпетентных клеток, которые имеют собственные генетические маркеры.

В результате интерлейкины определяют различные типы Th1- bTh2-иммунных ответов и формирование различных вариантов АБ.

Цитокины играют важную роль на всех стадиях развития и поддержания аллергических реакций и воспаления. Анализ регуляции активности цитокинов необходим для понимания молекулярных основ бронхолегочных заболеваний. Многообразие генетических факторов определяет клиническое разнообразие и гетерогенность патологии [9].

Наиболее значимыми медиаторами, способствующими развитию и поддержанию хронического воспалительного процесса в дыхательных путях, являются интерлейкин-8, TNF α и IL-6. Цитокины - это белковые медиаторы, которые вырабатываются различными иммунокомпетентными клетками в ответ на проникновение патогенов, включая вирусы, бактерии и токсины.

Интерлейкин 6 (IL-6) является одним из цитокинов, участвующих в воспалительных процессах. Он имеет как противовоспалительные, так и провоспалительные свойства. Ген ИЛ-6 кодирует белок ИЛ-6 и может существовать в двух аллельных вариантах, обозначаемых как G-аллель и C-аллель [7, 4].

В реальное время высказывается подозрение о связи на генном уровне детерминированной гипер- и гипопродукции цитокинов с качеством иммунного ответа, аллельных разновидностей генов цитокинов с тяжестью и длительностью болезней.

Поэтому изучение роли цитокинов и генетического полиморфизма цитокинов у больных с хроническим бронхитом является актуальной современной

Keywords: children, acute and chronic bronchitis, gene polymorphism, cytokines.

проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование индивидуальностей цитокинового статуса и полиморфизма гена противовоспалительного цитокина IL-6 в локусе +174G/C у больных с хроническим бронхитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В пульмонологическом отделении РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз наблюдались и лечились 72 ребенка с хроническим бронхитом в возрасте 7-15 лет. В качестве группы сравнения обследованы 35 детей с рекуррентным течением обструктивного бронхита (ОБРТ). Поставлен диагноз, учитывая классификацию МКБ-10 и основываясь на систематизации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний, которая была принята на особом заседании XVIII Национального конгресса по заболеваниям органов дыхания [1]. Базой для постановки диагноза явились: жалобы, данные анамнеза, итоги общеклинических, иммуногенетических методов исследования.

Концентрацию интерлейкинов - IL-4, IL-6, IL-8 и TNF α - в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе ИФ «Multiskan FC» (Финляндия) в лаборатории биохимии Республиканского научно-практического медицинского центра при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан.

Иммуногенетические методы исследования. Амплификацию 72 образцов ДНК проводили с наборами фирмы «Литех» (Россия): 174G/C в гене цитокина IL-6. Для определения однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека мы использовали два набора реагентов: «SNP-экспресс PB» и «SNP-экспресс ЭФ», основанные на методе ПЦР в режиме реального времени. Исследования проводились в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологического МЗ РУз по договору. Результаты анализа дали нам три возможных варианта: гомозигота по аллели 1, гетерозигота и гомозигота по аллели 2.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного обеспечения в пакете Statistica 10. Мы применили методы вариационной статистики для расчета среднего арифметического (M), доверительного интервала (m) и проверки гипотезы о равенстве средних с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при P <0,05; P <0,01; P <0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно на становление здоровья детей, большое влияние имеет частота перенесенных забо-

лений. Так нами было установлено, что большая часть детей с хроническим бронхитом в анамнезе имели частые ОРИ. Бронхиты перенесли 58,3% детей с ХБ. Пневмония в анамнезе регистрировалась у 25,7% детей с ОБРТ и у 70,8% детей с ХБ.

Общее состояние при поступлении среди всех обследованных больных детей с ХБ в основном расценивалось как среднетяжелое (66,6%), дети в тяжелом состоянии в большинстве случаев поступали при

ОБРТ (31,4%) и при ХБ (33,3%). Хочется отметить, что при ОБРТ 5,7% детей были в удовлетворительном состоянии.

Наши исследования и анализ уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХБ показали, что уровень ИЛ-4 увеличился в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Относительно группы сравнения (ОБРТ) повысился в 1,6 раза ($p < 0,01$).



Рис. 1. Результаты показателей цитокинов у обследованных детей, (M±m).

Уровень ИЛ-6 повысился в 7,9 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$) по отношению к группе сравнения повысился в 4,7 раза ($p < 0,001$). Изменения были более выраженными у детей с ХБ. Было отмечено повышение уровня ИЛ-8 у больных с ХБ в 1,6 раза по сравнению с ОБРТ ($p < 0,01$). Анализируя уровень TNFα у больных ХБ, мы обнаружили его повышение относительно практически здоровых детей ($p < 0,01$), по отношению с группой сравнения он увеличился в 1,1 раза ($p < 0,01$).

При сравнении с группой детей с ОБРТ констатировали существенную разницу цитокинового статуса, с большей выраженностью у больных с ХБ.

В ходе генетического исследования результаты, анализ распределения частот аллелей полиморфизма гена цитокина ИЛ-6 по локусу 174G/C у детей с ХБ, а также в сравнительной группе, представлены в рис.2. Как видно из приведенных данных, значимые различия имеются по полиморфизму гена ИЛ-6, обладающего противовоспалительным свойством.

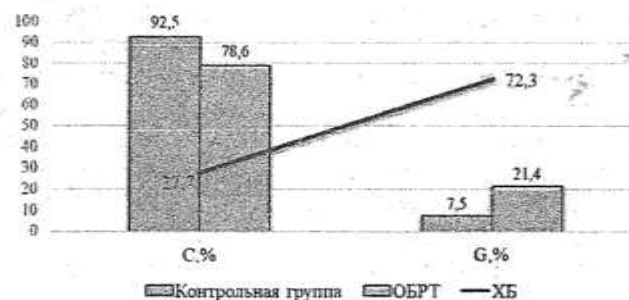


Рис. 2. Результаты анализа распределения частот аллелей полиморфизма гена ИЛ-6 в локусе -174G/C у обследованных детей, (%).

Анализ частоты распределения аллелей полиморфизма гена ИЛ6 в позиции 174 G/C показал наличие значимых различий с контрольной группой и группой сравнения. У детей с хроническим бронхитом (ХБ) наблюдалась более высокая частота носительства аллеля G по сравнению с контрольной группой (72,3% против 7,5%, $P < 0,001$). Также у детей с ХБ было выявлено значительное увеличение частоты аллеля G в 3,4 раза по сравнению с группой сравнения (72,3% против 21,4%, $P < 0,01$).

Сравнительный анализ распределения генотипов

полиморфизма (-174) C/G гена ИЛ6 у исследованных детей представлен на рисунке 3.

При изучении полиморфизма в позиции 174G/C гена ИЛ-6 у детей с ХБ было обнаружено, что частота генотипа G/G (44,4%) значительно ниже, чем генотипа C/G (55,6%). Такая же тенденция наблюдается и в группе детей с гипертоической болезнью респираторных путей (ОБРТ). Анализ носителей гомозиготного генотипа G/G в позиции 174G/C гена ИЛ-6 у больных с ХБ показал, что их частота значительно выше, чем у группы с ОБРТ (44,4% против 17,1%,

$P < 0,01$), превышая этот показатель в 2,6 раза. При этом частота гетерозиготного генотипа C/G у детей с ХБ значительно выше, чем у группы с ОБРТ (55,6%

против 8,6%, $P < 0,001$) и контрольной группы (55,6% против 15,0%, $P < 0,01$).



Рис. 3. Результаты анализа распределения генотипов полиморфизма (-174) C/G гена IL6 у обследованных детей, (%).

Итак, хронический воспалительный процесс в легких возникает из-за интенсивной продукции цитокинов и активации клеток-продуцентов антигенами. Ранее установленные нарушения в клеточном равновесии подтвердили роль цитокинов в патогенезе и прогрессировании хронического бронхита.

В ходе нашего исследования мы выяснили, что полиморфный маркер гена цитокина (IL6 -174C/T) имеет значимость в отношении риска развития и характерных проявлений хронического бронхита у детей.

Эти данные позволяют более точно определить группы детей с повышенным риском развития хронического бронхита и разработать индивидуальные программы первичной и вторичной профилактики на основе генетической информации.

ВЫВОДЫ

1. Определены самые информативные диагностические маркеры у детей при хроническом бронхите, появляющиеся гиперпродукцией про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8 и TNF α), они указывают на воспалительный процесс в организме.

2. Выявлена у больных с хроническом бронхитом предикторная роль полиморфизма гена цитокина IL-6 в локусе -174G/C. Это, самые часто встречающиеся генотипы G/G-44,4% носителей мутационного гомозиготного генотипа гена IL-6 (174G/C) и гетерозиготного генотипа C/G – в 55,6% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

- Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей//Трудный пациент. – 2009. – Том 7. – №1-2. – С.35-40.
- Козлов В.К., Лебедев О.А., Пичугина С.В.

Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей//Бюллетень. – 2018. – выпуск 70. – С.15-25.

- Косарев В.В., Бабанов С.А. Социальные аспекты хронического бронхита по данным эпидемиологического исследования//Экология человека. – 2015. – №12. – С.46-49.
- Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита//Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – 20 (2). – С. 148-159.
- Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Генералова С.В., Кравцова О.А. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей//Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2017; 62(5): 136–138.
- Пукседду Э., Ора Ж., Калзетта Л., Каззола М. Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких//Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т.11, Вып. 1. – С.70-78.
- Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. «Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких» // Медицинская иммунология. – 2019. – Т.21. – №1. – С.89-98.
- Kim V., Criner G.I. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease//Am j respir crit care med. – 2013. – 187. – P. 228-237.
- Magerramova S.G. Genetic polymorphism of cytokines at the development of respiratory organs in children//Вісник морської медицини. – 2018. – 1(78). – P.14-20.

УДК: 613.1:614.7(574.54).616.2 (574.54)

КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ

Алиева Н.Р., Шарипова И.С., Худайназарова С.Р.
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Ургенческий филиал Ташкентской медицинской академии

ХУЛОСА

Таъқиқот мақсади. Оролбўйи ҳудудида яшовчи эрта ёшли болаларда бронх-ўпка касалликларининг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Хоразм вилоятида яшовчи 168 нафар нафас йўллари касалликлари билан касалланган эрта ёшли болалар текширилди.

Натижалар ва муҳокамалар. Бизнинг таъқиқотимизда асосий гуруҳдаги болаларда секретор sIgA даражасининг натижалари мос равишда $38,32 \pm 4,91$, назорат гуруҳида $45,10 \pm 4,11$ ($p < 0,005$) ни кўрсатди. Пневмония ва обструктив бронхит билан оғриган болаларда ноқулай экологик муҳитда яшовчи бронхопулмонар патологияси бўлган болаларнинг иммун ҳолатидаги аниқланган ўзгаришлар иммуноглобулин IgE нинг юқори даражаси ва sIgA нинг паст даражаси аниқланди.

Хулоса. Пневмониядаги интерлейкин ИЛ-4 мос ёзувлар қийматидан 60%, обструктив бронхитда 90% юқори қийматларга эга бўлиб, бу ҳужайрали ва гуморал иммунитет мувозанатининг ўзгаришини кўрсатади, бу кейинчалик бронх-ўпка тизимнинг янада оғир касалликларига олиб келади.

Қилиш сўзлар: эрта ёшли болалар, пневмония, обструктив бронхит, иммуноглобулин.

Заболевания органов дыхания у детей и взрослого населения не теряют свою актуальность несмотря на высокотехнологичную диагностику, прогноз и лечение. Изменения климата региона Приаралья за счет высыхания Аральского моря привело к глобальной гибели фауны и изменению природных ресурсов региона, что отражается на здоровье взрослого и детского населения. Одной из часто встречающихся патологий детского организма остаются заболевания бронхолегочной системы. Высокий рост пневмонии, бронхитов во многом зависит от экологических и медико-биологических факторов, к которым относятся - среда обитания, воздух, почва и вода, а также питание матери и ребенка, заболевания родителей и вредные привычки. Немаловажное значение имеют и социально-гигиенические и экономические факторы влияющие на здоровье, рост и развитие детей данного региона. На фоне ухудшения экологической обстановки, связанной с усыханием Аральского моря ухудшилось качество питьевой воды и ее дефицит, что привело также к общему ухудшению качества

SUMMARY

The aim of the study was to study the immunological reactivity of bronchopulmonary diseases in young children living in the Aral Sea region.

Materials and methods. We examined 168 young children living in the Khorezm region with respiratory diseases.

Results and discussions. In our study, the results of the level of secretory sIgA in the salivary fluid in children of the main group showed 38.32 ± 4.91 , respectively, in the control group 45.10 ± 4.11 ($p < 0.005$). Identified changes in the immune status of children with bronchopulmonary pathology living in an unfavorable environmental environment in children with pneumonia and obstructive bronchitis were high levels of immunoglobulin IgE and low levels of sIgA.

Conclusions. Interleukin IL-4 in pneumonia had higher values than the reference value of 60%, in obstructive bronchitis 90%, this indicates a change in both cellular and humoral immune imbalance, which subsequently leads to more severe diseases of the bronchopulmonary system.

Keywords: premature baby, pneumonia, obstructive bronchitis, immunoglobulin.

окружающей среды в регионе и условий жизни и здоровья населения [5,6,9].

Влияние окружающей среды, питания и других различных факторов на иммунную систему детей и взрослых имеет фундаментальное значение в адаптации организма [1-3,6,7]. Детский организм более чувствителен на негативные факторы воздействия внутренней и внешней среды, так как нормальная функция иммунной системы ставит достаточно эффективно «запрет» на развитие многих болезней, а недостаточность иммунных реакций организма приводит к различным инфекционно-воспалительным заболеваниям [1-3,11]. Местный иммунитет в организме образуется за счет секреторного иммуноглобулина группы А. Основная функция IgA – своевременная защита на передовой на слизистых оболочках организма и это дает препятствие проникновению вирусов. IgA не взаимодействуют с системой комплемента и не обладают бактерицидными свойствами, но принимают участие в нейтрализации бактериальных токсинов [6, 11]. В связи с этим отмечается

бурный рост иммунозависимых заболеваний, превалирование хронических патологических процессов, развивающихся на фоне дезадаптации иммунной системы, и увеличение числа фоновых заболеваний [2,5,7]. Ключевыми цитокинами в развитии и поддержании воспаления дыхательных путей являются такие медиаторы, как интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухолей α (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6). Цитокины являются белковыми медиаторами, синтезируются различными иммунными клетками такими как лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эндотелиоциты и другие, в ответ на внедрение патогенов в организм, в первую очередь вирусов, бактерий, токсинов. Цитокины имеют широкий спектр биологической активности и способствуют межклеточным взаимодействиям при иммунном и воспалительном ответе. Они выполняют функции медиаторов иммунной системы, регулируют силу, продолжительность иммунного ответа, определяют тип и интенсивность воспалительного процесса [2,6,11].

В связи с вышесказанным целью исследования явилось изучение иммунологической реактивности бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста, проживающих в регионе Приаралья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 168 детей раннего возраста, проживающих в Хорезмской области с заболеваниями органов дыхания. Для обследования детей применялись следующие методы: клиничко-анамнестический, оценка внешних малых аномалий развития, опроса родителей, анализ данных первичных медицинских документов.

Иммунологические исследования были проведены 40 детям Хорезмской области это основная группа и контрольная группа детей (20 детей) того же воз-

раста города Ташкента с патологиями органов дыхания. Иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (зав. гр. – профессор дбн. Д.А. Мусаходжаева). Содержание секреторного IgA в слюне и IgE в сыворотке крови определяли по Манчини. Концентрацию цитокинов: интерлейкина - 4(IL-4), 8(IL-8) определяли в слюне методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов) в группе иммуноморфологии Института иммунологии АН РУз (зав. гр. – д.б.н. Д.А. Мусаходжаева). Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением прикладных программ для статистической обработки данных Statistica® версии 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по критериям Стьюдента. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Работа основана на результатах обследования проведённого в областной многопрофильной детской больницы г. Ургенча у детей в возрасте от 1-3 лет. Структура патологии по бронхолегочным заболеваниям показала, что рецидивирующий обструктивный бронхит у 1 года жизни детей - 12,4%, острый обструктивный бронхит - 29,5% и острая пневмония наблюдалась - 64,9%, что совпадает с литературными данными, с 2-х лет острый обструктивный бронхит 26,9%, рецидивирующий обструктивный бронхит 14,6%, и острая пневмония 58,5%, по нашим исследованиям с 3-х лет чаще встречался рецидивирующий обструктивный бронхит 43,6% (рис. 1).

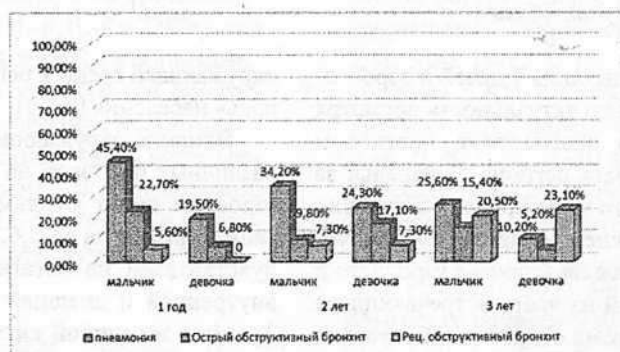


Рис. 1. Распределение детей по полу и по патологиям.

Из общего количества детей высокая частота встречаемости сопутствующей патологии была у пациентов первого года жизни, что составило: ППЦНС 23,9%, атопический дерматит 27,9%, дизметоболическую нефропатию 55,7%, рахит 17%. Проведённый анализ остальных детей в возрастных группах коморбидной патологии показал- дизметоболическую нефропатию 39,8%, атопический дерматит 27,9%, рахит 18,4%, ППЦНС 12,5%. При изучении клинического течения заболеваний детских возрастных групп, дети

1 года жизни в основном матери жаловались на повышение температуры тела t 38-39, что составило - 85%, кашель - 100% и слабость - 35%. При этом у 45 детей 2-3 лет (34,6%) затяжной кашель, который длился в течении 4х недель и выше, с выделением мокроты. У 30% пациентов 1 года жизни при физической нагрузке (плачь, при кормлении) наблюдался цианоз носогубного треугольника. При осмотре детей наблюдалось у 24,6% пациентов раздувание крыльев носа и участие вспомогательной мускулатуры, уча-

ценное дыхание наблюдалось у 57,6%. У детей всех возрастов наиболее часто встречалась смешанная форма одышки 26,3%, экспираторная одышка-22,7%, инспираторная одышка 7%.

В свою очередь у детей 1 года жизни встречается экспираторная одышка в 17,4% случаях, которая говорит о течении обструктивного синдрома при пневмониях и смешанной форме одышки - 11,0%, инспираторная одышка- 22,2% случаях, а у детей 3 лет часто встречалась смешанная форма одышки 10,0%.

Проведенные нами исследования гуморального иммунитета показали, содержание общего IgE в сыворотке крови основной группы детей раннего возраста значительно увеличен $70,16 \pm 26,21$ МЕ/мл, а у детей контрольной группы данный показатель составил $61,85 \pm 20,36$ МЕ/мл ($p < 0,005$). В основной группе при обструктивном бронхите у детей наблюдали высокие показатели IgE и составил - 81,8%, у 18,2% уровень IgE референтных значений, а при пневмониях высокий показатель IgE был у 10,5%, эти дети имеют в анамнезе сопутствующую патологию как обструктивный синдром. У детей контрольной группы 80,0% уровень IgE был повышен, а у детей при пневмониях этот показатель составил 40% это связано с тем, что у детей имелись аллергические патологии в анамнезе.

По литературным данным исследования уровня sIgA имеют огромную значимость в прогнозе развития состояния здоровья населения при масштабной диспансеризации населения [Иванов В.Д. с соавт., 2006]. В свою очередь можно также оценить, местный иммунитет-снижение sIgA указывает на недостаточность функции местного иммунитета, а высокое количество - на дисбаланс системы иммунно-

го звена [Маковецкая А.К. с соавт., 2005]. В нашем исследовании результаты уровня секреторного sIgA в слюнной жидкости у детей основной группы показали, $38,32 \pm 4,91$ соответственно в контрольной группе $45,10 \pm 4,11$ ($p < 0,005$). Из вышесказанного следует что секреторный иммуноглобулин А- sIgA обеспечивает защитой все отделы респираторного тракта. Показатель секреторного иммуноглобулина sIgA организма человека меняется в зависимости от его возраста, факторов окружающей среды и по заболеваемости. С возрастом уровень секреторного иммуноглобулинов класса А уменьшается. Уровень sIgA в исследуемых группах Хорезмской области и г. Ташкента среднее значение уменьшилось. Мы изучали интерлейкины провоспалительного (ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-4) класса в слюне, в свою очередь интерлейкины в иммунном и воспалительном ответе представляют собой важное значение в различных разделах медицины и современной иммунологии, регулирующие специфические иммунные реакции и ограничивающие развитие воспаления. Среди провоспалительных цитокинов важнейшим медиатором развития воспаления считается интерлейкин ИЛ-4. Показатели цитокинового статуса у детей раннего возраста основной группы - ИЛ-4 $21,20 \pm 6,37$, контрольная группа $9,22 \pm 1,66$, а в разрезе нозологических групп показал, что уровень ИЛ-4 при пневмониях имел значения высоких показателей, чем референтное значение 60%, при обструктивных бронхитах 90%, а в контрольной при пневмониях референтное значение интерлейкина ИЛ-4 не меняется. Изучение уровня ИЛ-8 в слюне, у детей раннего возраста показало в основной группе $65,83 \pm 43,74$ (таблица).

Некоторые показатели иммунного статуса у детей раннего возраста

		IgE	sIgA	IL-4	IL-8
Основная группа	Обструктивный бронхит	$105,95 \pm 29,78$	$53,79 \pm 24,32$	$18,08 \pm 7,11^*$	$28,67 \pm 29,76$
	Пневмония	$35,74 \pm 15,11^*$	$39,96 \pm 5,39^*$	$17,93 \pm 7,63$	$71,63 \pm 43,06$
Контрольная группа	Обструктивный бронхит	$68,00 \pm 35,96^*$	$45,11 \pm 7,43^*$	$10,37 \pm 1,64$	$62,94 \pm 7,38^*$
	Пневмония	$45,11 \pm 18,68$	$31,91 \pm 18,50^*$	$4,95 \pm 2,61$	$81,19 \pm 55,05$

Примечание: * достоверность $p < 0,05$

В контрольных группах $79,32 \pm 27,69$, а уровень ИЛ-8 при пневмониях имел значения высоких показателей чем референтное на 35%, при обструктивных бронхитах 9%, в остальных случаях имеется пониженное значение, а в контрольных группах обструктивного бронхита ИЛ -4 и ИЛ -8 соответственно повышено у 60%, а при пневмониях интерлейкин ИЛ-4 повышен у 100% исследуемых детей. Выявленные изменения иммунного статуса у детей с бронхолегочной патологией, проживающих в неблагоприятной экологической обстановке у детей с пневмониями и обструктивными бронхитами, были высокие показатели иммуноглобулина IgE и низкие показатели

sIgA. Интерлейкин ИЛ-4 при пневмониях имел значения высоких показателей, чем референтное значение 60%, при обструктивных бронхитах 90%, это говорит об изменении и в клеточном и гуморальном иммунном дисбалансе, что в дальнейшем приводит к более тяжелым заболеваниям бронхолегочной системы. Наши показатели совпадают с показателями уровня интерлейкина ИЛ-4 и ИЛ-8 по литературным данным, что соответственно при повышении одного показателя другой показатель снижается. Анализ полученный корреляционной взаимосвязи секреторного иммуноглобулина sIgA показал среднюю связь с интерлейкином ИЛ-4 ($r=0,31$) и С-реактивным бел-

ком($r=0,41$), а иммуноглобулин IgE был сильно взаимосвязан с пульсоксиметрией ($r=0,62$) и средняя отрицательная взаимосвязь с частотой дыхания ($r=-$

0,33). Интерлейкины-IL-4 сильно взаимосвязаны с пульсоксиметрией ($r=0,68$) и IL-8($r=0,61$). IL-8 средняя взаимосвязан с пульсоксиметрией ($r=0,41$) (рис.).



Данные корреляционные связи у детей раннего возраста.

Исследования показателей иммунного статуса показали, что провоспалительный цитокин-интерлейкин ИЛ-4 является важным медиатором развития воспаления. Уровень ИЛ-4 при пневмониях имел высокий показатель, чем референтное значение 60%, при обструктивных бронхитах 90%, а в контрольной группе при пневмониях референтное значение интерлейкина ИЛ-4 не меняется. Важно отметить, выявленные изменения гуморального статуса у детей раннего возраста с бронхолегочной патологией, а именно с пневмониями и обструктивными бронхитами, проживающих в неблагоприятной экологической обстановке, были высокие показатели иммуноглобулина IgE и низкие показатели sIgA. Это говорит об изменениях и дисбалансе некоторых иммунологических показателей, что в дальнейшем приводит к более тяжелым заболеваниям бронхолегочной системы. Подводя итог в нашем исследовании, необходимо отметить включение в протокол диагностики иммуноглобулина IgE для всех бронхолегочных заболеваний.

ВЫВОД

Таким образом, у детей первого года жизни частота встречаемости пневмонии составила 64,9%, а у 2-х лет 58,5%. Рецидивирующий обструктивный бронхит чаще встречался у детей 3-х лет-43,6%. Анализ частоты встречаемости сопутствующих заболеваний показал: дисметаболическая нефропатия 39,8%, атопический дерматит 27,9%, рахит 18,4%, ППЦНС 12,5%, способствует затяжному и рецидивирующему течению основной патологии данного региона. Выявленные изменения иммунного статуса у детей с бронхолегочной патологией, проживающих в неблагоприятной экологической обстановке у детей с пневмониями и обструктивными бронхитами были высокие показатели иммуноглобулина IgE и низкие показатели sIgA. Интерлейкин ИЛ-4 при пневмониях имел значения высоких показателей, чем референтное значение 60%, при обструктивных бронхитах 90%, это говорит об изменении и в клеточном и гуморальном иммунном дисбалансе, что в дальнейшем приводит к более тяжелым заболеваниям бронхолегочной системы. Подводя итог нашего исследования

необходимо включение в протокол диагностики иммуноглобулина IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешкин В., Афанасьев С., Феклисова Л. Иммуноглобулины и цитокины - перспективные основы лекарственных препаратов. Врач. – 2001. – 8. – С. 33-35.
2. Арипова Т.У., Умарова А.А., Петрова Т.А. и др. Нормативные показатели основных параметров иммунной системы у детей в возрастном аспекте. Метод. рекомендации. Ташкент. – 2004. – 16.
3. Бобомуратов Т.А. Региональная лимфатическая терапия и узкоспектральные инфракрасные лучи в комплексном лечении острых бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста: Автореф дис.... д-ра мед.наук. Ташкент. – 2002. – 34.
4. Курьязова,Ш.М., Худайназарова С.Р., Дергунова Д.Е. «Внебольничные пневмонии у детей младшего школьного возраста с бронхообструктивным синдромом.» Журнал биомедицины и практики 1.2 (2021): 104-109.
5. Курьязова Ш., Худайназарова С., Тошметова Б. Изучение факторов риска развития бронхолегочной патологии у детей дошкольного возраста региона приаралья //Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 1. – №. 1. – С. 148-153.
6. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Ю.Л. Мизерницкий, А.Д. Царегородцев, ред. М.: ИД «Медпрактика-М». – 2013.
7. Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабынич В.А. и др. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса // Иммунология. – 2007. – №3. – С. 157-161.
8. Просекова Е.В., Деркач В.В., Шестовская Т.Н. и др. Особенности цитокинового профиля и иммунного статуса при аллергических заболеваниях у детей // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №3. – С. 44-48.
9. Стагниева И.В., Бойко Н.В., Гукасян Е.Л., Бачурина А.С. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных

- путей. Российская ринология. – 2017. – 25(4). – С. 4347.
10. Худайназарова С. Р. и др. Клинико-лабораторные особенности и иммунологические изменения пневмонии у детей // Медицина и здравоохранение. – 2017. – С. 78-80.
11. Suhail Raoof, Sandeep Mehrishi, Udaya B. Prakash. Role of bronchoscopy in modern medical intensive care unit. Clinics in chest medicine. – 2001. – 22 (2). – С. 241–261.

УДК: 616.248:616-053.2:57.083.32

ЗНАЧЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ В МИРЕ ПО ПРОГРАММЕ ISAAC (обзорная статья)

Искандаров Ш.Т., Джамбекова Г.С., *Шамсиев Ф.М., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г., Акбаров У.С.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

ХУЛОСА

Муҳим тадқиқотларга қарамай, бронхиал астма ва нафас олиш аллергиясининг этиологияси, айниқса болалик даврида, етарли даражада ўрганилмаган. Болаларда астма ва аллергияни халқаро ўрганиш (ISAAC) стандартиштирилган методологияни ишлаб чиқиш ва халқаро ҳамкорликни ривожлантириш орқали нафас олиш йўллари аллергия касалликларини эпидемиологик тадқиқотлар қийматини максимал даражада ошириш учун таъкил этилган. У ўзига хос мақсадларга эришди, яъни дунёнинг турли марказларида яшовчи болаларда астма, ринит ва экземанинг тарқалиши ва оғирлигини тавсифлаш, мамлакатлар ичида ва ўртасида таққослаш; ушбу касалликларнинг тарқалиши ва зўравонлигининг келажакдаги тенденцияларини баҳолаш учун дастлабки кўрсаткичларни олиш; ушбу касалликларга таъсир қилувчи генетик омиллар, турмуш тарзи, атроф-муҳит ва соғлиқни сақлаш омилларини кейинги этиологик тадқиқотлар учун асос.

Калит сўзлар: бронхиал астма, нафас олиш аллергияси, аллергия ринит, олдини олиш, даволаш.

Существует серьезная озабоченность по поводу роста распространенности бронхиальной астмы и аллергических заболеваний в развитых и развивающихся странах [1,2,5,9]. Однако этиология этих состояний остается плохо изученной, несмотря на большой объем клинических и эпидемиологических исследований в целых популяциях, направленных на объяснение того, почему у некоторых детей развивается бронхиальная астма или респираторная аллергия [3,6,7,10]. Изучение причин развития бронхиальной астмы или респираторной аллергии среди детского населения и различия в распространенности между популяциями может быть богатым источником но-

SUMMARY

Despite significant research, the etiology of bronchial asthma and respiratory allergies, especially in childhood, remains insufficiently studied. The International Study of Asthma and Allergy in Children (ISAAC) was founded to maximize the value of epidemiological studies of respiratory allergic diseases by developing a standardized methodology and promoting international co-operation. It has achieved its specific goals, which are to describe the prevalence and severity of asthma, rhinitis and eczema in children living in different centers of the world, and to make comparisons within and between countries; to obtain baseline indicators to assess future trends in the prevalence and severity of these diseases; and to provide a basis for further etiological studies of genetic factors, lifestyle, environmental, and health care factors affecting these diseases.

Keywords: bronchial asthma, respiratory allergy, allergic rhinitis, prevention, treatment.

вых этиологических ключей [4,8,10,11].

Бронхиальная астма является одним из наиболее серьезных заболеваний детского возраста, вызывающим значительную заболеваемость [6,10]. Увеличение частоты госпитализаций и обращений за первичной медицинской помощью по поводу астмы в детском возрасте привело к опасениям, что распространенность или тяжесть свистящего дыхания у детей во всем мире может увеличиваться [3,7]. Так, ряд опросов, впервые проведенных в последние годы был повторен с использованием аналогичной методологии. Эти исследования постоянно показывают увеличение распространенности хрипов

в западных развитых странах, также и в развивающихся странах, в том числе и в Узбекистане [9,11].

Так, географические различия в распространенности хрипов у детей были обнаружены в исследованиях, сравнивающих до четырех стран: в Юго-Восточной Азии, в Польше и Швеции и в других группах стран, но незначительно [1,9]. Также считается, что предрасполагают к астме, исследования детей, родители которых мигрировали из развивающихся стран в развитые, что показывает, что существует повышенный риск астмы, связанный с окружающей средой или образом жизни в промышленно развитом обществе [8,9,10,11].

Проведенные многочисленные исследования показали, что основным фактором риска является семейный анамнез atopических заболеваний, но ряд факторов окружающей среды также считается важным в проявлении заболевания [5,9,10,11]. Такие популяционные исследования не пролили света на причины, по которым частота atopических заболеваний варьируется от популяции к популяции, особенно в детском возрасте. Факторы, влияющие на распространенность заболевания на уровне популяции, могут отличаться от тех, которые определяют, какие лица в популяции подвергаются наибольшему риску [11]. Кроме того, взаимосвязь трех atopических состояний может различаться между популяциями. Экологический анализ между популяциями может выявить дополнительные важные факторы риска. Одним из препятствий для исследования популяционных различий было отсутствие подходящего и общепринятого метода измерения распространенности и тяжести астмы и других atopических заболеваний у детей. Еще одним препятствием было отсутствие скоординированной исследовательской программы для получения и анализа сравнительных данных. Для решения этих проблем было разработано Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC) [1,3,5,7].

ISAAC был разработан в результате слияния двух многонациональных совместных проектов, каждый из которых изучал вариации детской астмы на популяционном уровне [5,8]. Это была инициатива Окленда, Новая Зеландия, по проведению международного сравнительного исследования тяжести астмы, и инициатива Бохума, Германия, по проведению международного исследования для мониторинга временных тенденций и детерминант распространенности астмы и аллергии у детей [7,11].

ISAAC это уникальный проект, вызвавший интерес во всем мире и беспрецедентно масштабное участие. ISAAC использует простые методы измерения распространенности детской астмы, аллергического ринита и atopической экземы для международных сравнений, подходящих для разных географических регионов и языков [3,8,10,11]. Цель первого этапа ISAAC заключалась в том, чтобы описать распространенность и тяжесть астмы, ринита и экземы у

детей, проживающих в разных центрах, и провести сравнения внутри стран и между ними; получить базовые показатели для оценки будущих тенденций распространенности и тяжести этих заболеваний; и обеспечить основу для дальнейших этиологических исследований факторов образа жизни, окружающей среды, генетики и медицинской помощи, влияющих на эти заболевания [3,7,9,11]. К сентябрю 1997 г. эти цели были достигнуты, что было отмечено симпозиумом ISAAC на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества 1997 г. в Берлине.

ISAAC Phase One использовал основные анкеты, предназначенные для оценки распространенности и тяжести астмы и аллергических заболеваний в определенных группах населения. Методы описаны в руководстве ISAAC Phase One и в предыдущем документе, посвященном обоснованию и методам [5,8]. Сбор данных первого этапа был завершен в 1995 г., и были опубликованы мировые различия в распространенности симптомов астмы, риноконъюнктивита и обзора этих симптомов. Второй этап ISAAC будет включать исследования в информационных центрах этиологических факторов, особенно тех, которые были предложены на первом этапе. Третий этап ISAAC будет повторением первого этапа по крайней мере через пять лет. ISAAC организован Руководящим комитетом ISAAC, в состав которого входят региональные координаторы, при поддержке национальных координаторов и содействии сотрудничающих центров.

Для исследований были включены старшая возрастная группа 13-14 лет, была выбрана для отражения периода, когда смертность от бронхиальной астмы наиболее распространена, и для возможности использования как анкеты для самостоятельного заполнения, так и видеоанкеты. Младшая возрастная группа, 6-7 лет, была выбрана, чтобы отразить раннее детство, и это самый младший возраст, когда дети обычно ходят в школу [3,9].

Основу выборки составили школьники двух возрастных групп (13-14 лет и 6-7 лет) в пределах определенного географического района (Центр ISAAC), для которого была предоставлена подробная карта. Центр ISAAC чаще всего был городским районом, а меньшинство центров ISAAC были регионами внутри страны или всей страны. Основа выборки была репрезентативной для географического района, без отбора по городскому или сельскому месту жительства, или различиям в социально-экономическом статусе, и включала либо все школы с детьми в пределах возрастной группы, либо случайную выборку таких школ [6,10]. Так, рекомендуемый размер выборки составлял 3000 человек, чтобы обеспечить хорошие данные распространенности тяжелой астмы. При этом, центры с ограниченными ресурсами или небольшим населением были включены в сравнение распространенности при условии, что размер выборки составлял не менее 1000 человек на возрастную

группу. Требовался высокий уровень отклика детей в школах, и в большинстве центров этот показатель превысил 80% [1,4,7,9].

Первоначально были разработаны три одностраничных вопросника. Они были согласованы для использования в Международном исследовании астмы и аллергии у детей на семинаре в Бохуме, Германия, 8–10 декабря 1991 г. Письменные анкеты по хрипу, аллергическому риниту и атопической экземе для возрастной группы 13–14 лет были требования для участия в первой фазе ISAAC. Письменные анкеты для родителей в возрастной группе 6–7 лет настоятельно рекомендовались и использовались почти в двух третях центров [3,8]. Цель создания стандартизированного «основного» вопросника состояла в том, чтобы обеспечить получение сопоставимой информации об основных эпидемиологических характеристиках атопических заболеваний и их диагностике из как можно большего числа обследований [3]. Точная формулировка вопросов следовала, насколько это возможно, вопросы, которые использовались в опубликованных вопросниках и по которым были обнаружены различия между популяциями, и где была оценена достоверность [1,9]. Большинство вопросов, используемых для симптомов астмы, включают как чувствительные, так и специфические индикаторы астмы [1,9]. Также были включены вопросы о дате заполнения анкеты, дате рождения ребенка, возрасте и поле. Тяжесть симптомов астмы оценивали по трем вопросам, которые касались следующих симптомов за последние 12 месяцев: количество приступов свистящего дыхания; сон нарушен из-за хрипов; свистящее дыхание, достаточно сильное, чтобы ограничить речь только одним или двумя словами за раз между вдохами.

Информация в вопросниках вводилась каждым сотрудничающим центром или национальным центром в компьютер точно так, как это было записано ребенком или родителем. Ввод данных был проверен, и данные были переданы в Международный центр данных ISAAC (Окленд) с использованием протокола, описанного в Руководстве ISAAC по кодированию и передаче данных [7]. Отдельно анализировались возрастные группы 13–14 лет и 6–7 лет. Распространенность симптомов в каждом центре рассчитывали путем деления числа положительных ответов на каждый вопрос на количество заполненных анкет по письменному и видеоанкетам отдельно.

Таким образом, очевидные несоответствия между ответами на вопросы основы и ответвления были приняты и не перекодированы. Основные описательные сводки данных были составлены по центрам и странам в обеих возрастных группах вместе с корреляциями между переменными. Отклонения внутри страны и между странами оценивались с использованием обобщенной линейной смешанной модели.

Следовательно, ISAAC Phase One продемонстрировал [4,8,9,11] с помощью простых стандарти-

зированных вопросников, что существуют большие различия в распространенности симптомов астмы во всем мире [9,11]. По данным различных авторов, оценка 12-месячной распространенности хрипов в возрастной группе 13–14 лет между странами варьировалась от 2,1% до 32,2%. По сообщениям родителей, распространенность хрипов в течение 12 месяцев в возрастной группе 6–7 лет колебалась от 4,1% до 32,1%. Самые высокие значения 12-месячной распространенности хрипов были обнаружены в развитых англоязычных странах и в некоторых неанглоязычных странах Латинской Америки. Внутри регионов были значительные различия; например, в Европе 12-месячная распространенность в возрастной группе 13–14 лет варьировала от менее 5% в центрах в одних странах до более 30% в других, а в Латинской Америке от менее 10% в одной стране до более 25% в другой.

Предыдущие международные сравнения привлекали внимание к различиям в распространенности астмы у детей, но ISAAC Phase One включает, безусловно, самое обширное международное исследование симптомов астмы, когда-либо проводившееся [2,3,5,9]. Соблюдение протокола обеспечило стандартизацию вопросников и методов администрирования в центрах и беспристрастный выбор школ из определенного географического района. Эти центры, однако, могут не отражать распространенность симптомов астмы по всей стране, и мы не смогли сравнить сельские и городские районы. Более того, в некоторых центрах могли быть важные различия, например, между богатыми и бедными районами, которые не рассматривались в исследовании ISAAC Phase One [7,11]. Целевые значения размера выборки обеспечивали достаточную точность полученных оценок распространенности.

Пока не существует общепринятого определения астмы, и идентификация астмы по анкете остается спорным вопросом. Сотрудничество ISAAC согласилось с тем, что основным симптомом астмы будет то, что отражает переменное сужение дыхательных путей и что это лучше всего описывается как «хрипы или свист в груди». Анкета включала вопросы, взятые из ранее существовавших анкет, с деликатными вопросами об астме и более конкретными вопросами, связанными с тяжестью астмы. В последние годы в ряде исследований сравнивали ответы на основные вопросы ISAAC об хрипах с другими показателями астмы, включая диагноз врача, другие опросники и физиологические показатели [9,11]. Они указывают на уровень чувствительности и специфичности, приемлемый для целей многоцентровых международных сравнений. Хотя значение очень легкого свистящего дыхания может быть поставлено под сомнение, возникновение частых приступов, нарушающих сон или ограничивающих речь, считается клинически важным. Также наблюдали большие международные различия в распространенности этих трех более

специфических симптомов, и в целом общемировая картина распространенности более тяжелых симптомов соответствовала любой 12-месячной одышке. Тем не менее, обнаружили, что порядок стран, занимающих самые высокие места по распространенности «нарушения сна из-за хрипов одну или несколько ночей в неделю в течение последних 12 месяцев» и «хрипов, достаточно сильных, чтобы ограничивать речь только одним или двумя словами за раз», между вдохами отличались от 12-месячного хрипа, в то время как 4 или более приступов за последние 12 месяцев были похожи на 12-месячный хрип. Объяснения различий между распространенностью и тяжестью заболевания представляют особый интерес и могут включать различия в лечении астмы в разных странах [8,9,11,12]. Тем не менее, первая фаза ISAAC не собирала информацию о лечении астмы, но она будет рекомендована для второй фазы ISAAC.

Следовательно, ISAAC – это всемирное исследование симптомов астмы, является важным шагом вперед в использовании популяционных различий в распространенности, чтобы получить новое представление о причинах астмы [3,9]. Простота метода анкетирования позволила принять участие широкому кругу стран в большинстве регионов мира, но неизбежно сопровождалась некоторой неопределенностью в отношении международной сопоставимости. Однако вряд ли обнаруженные большие вариации можно объяснить только методологическими факторами. Существование таких широких различий между популяциями дает эпидемиологическую возможность для новых исследований причин астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина. – 2003. – С.320.
2. Луткова Т.С., Петрова Т.И. Кожевникова С.Л. Распространенность атопического дерматита у школьников г. Чебоксары по результатам первой фазы программы «ISAAC». Аллергология. – 2005. – 3. – С. 30-33.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Второе издание. М.: Издательский дом «Русский врач». – 2006. – С.100.
4. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Изд-во «Триада-Х». – 1999. – С.470.
5. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей: пособие для врачей (Адаптация программы «Международные исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC)» в России. М. – 1999. – С.30.
6. Хакимова Р.Ф., Амиров Н.Х., Цибулькина В.Н., Даутов Ф.Ф., Галеев К.А. Экология и аллергопатология детей. Казань: Дом печати. – 2002. – С. 311.
7. Nalina N, Sathish Chandra MR, Umashankar. Assessment of quality of life in bronchial asthma patient. Int J Med Public Health. – 2015. – Jan-Mar;5(1):93-7. doi: 10.4103/22308598.151270
8. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. World Allergy Organ J. – 2017. – 10:28. doi: 10.1186/s40413-017-0159-y
9. ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood [Internet]. The University of Auckland. New Zealand. – 2012. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/>.
10. Ognev VA. Epidemiology of asthma and allergies in children: po materialam mezhdunar programmy po izucheniiu astmy i allergii u detei (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Kharkiv, Ukraine. – 2015. – P. 335. (In Russ.)
11. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. – 2009. Jun;64(6):476-83. doi: 10.1136/thx.2008.106609
12. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. – 2007. – 62(9):758-66. doi: 10.1136/thx.2006.070169

УДК: 616-092/ 021.5:056.3. 248-053.2

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА C-590T ГЕНА IL-4 У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Зокиров Б.К., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз,

Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Мақсад: Бронхиал астма билан касалланган аллергия ринитли болаларда IL-4 гени C-590T полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг ген полиморфизмини аниқлаш

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Тадқиқот асосида 130 та БА билан, улардан, 7 ёшдан 15 ёшгача 45та БА ва АР ли болаларда, 45 та ҚБ БОС билан ва АР, 40 та назорат гуруҳидаги беморлар. Тадқиқот C-590T гени IL-4 полиморфизми ПЦР ва ПДРФ усулида текширилди. Текширувлар шартнома асосида «Genotexnologiya» лабораториясида иммунология ва одам геномикиси Институтида ўтказилган.

Натижалар. Болаларда бронхиал астмада аллергия ринит ривожланишида ил-4 генининг C-590T полиморфизм маркерларининг башорат қилувчи роли аниқланди.

Хулоса, тадқиқотлар асосида ушбу ген полиморфизми касалликнинг ривожланишига мойил эканлиги аниқланди. IL-4 гени C-590T полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари частоталарининг тарқалишини таҳлил қилганда, касалликларнинг энгилроқ кечишида болаларнинг умумий гуруҳида гетерозиготли C/T генотипининг устунлиги қайд этилди, бу унинг ҳимоя таъсирига ва нафас олиш йўллариининг обструкциясининг оғирлигига боғлиқ ва кейинчалик касалликнинг оғир кечиш хавфини аниқлаш билан даволаш тактикасини оптималлаштиради.

Калит сўзлар: ген полиморфизми, аллел, генотиплар, бронхиал астма, аллергия ринит.

SUMMARY

The aim of the study. The aim of the study was to determine the significance of polymorphic markers of polymorphism C-590T of the IL-4 gene in the development of allergic rhinitis in bronchial asthma in children.

Materials and methods of research. The work was carried out on the basis of the Andijan Children's Regional Hospital and the RSNPMC of Pediatrics in the department of pulmonology. We observed 130 children with BA, including 45 patients with AR in children with BA aged 7 to 15 years, 45 children of RB with BOS+AR And 40 children of the control group. The study of polymorphism C-590T of the IL-4 gene by PCR and PDRF analysis, which are specific diagnostic markers of the development of AR with BA in children. The research was conducted on a contractual basis in the laboratory "Genotexnologiya" and at the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

The results of the study. The predictor role of markers of polymorphism C-590T of the IL-4 gene in the development of allergic rhinitis in bronchial asthma in children has been determined.

Conclusion. Based on the study, it was found that this polymorphism is predisposing to the development of the disease. When analyzing the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the C-590T polymorphism of the IL-4 gene, the prevalence of the heterozygous C/T genotype in the general group of children with milder disorders was noted, which determines its protective effect in relation to the severity of airway obstruction and with subsequent determination of the risk of an unfavorable course diseases to optimize management tactics.

Keywords: gene polymorphisms, alleles, genotypes, bronchial asthma, allergic rhinitis.

Аллергические заболевания относятся к числу наиболее распространенных заболеваний среди детского населения. В настоящее время ведётся активный поиск синтропных генов и определение их роли в интегративных генных сетях, обнаружение которых может существенно изменить наши взгляды на систематизацию «самостоятельных нозологий» [3,4, 6,8]. Примерами генетической коморбидности являются множественные пороки развития, врождённые нару-

шения, сочетающиеся с проблемами развития.

При изучении частот распределения генотипов в группах здоровых и больных бронхиальной астмой (БА) индивидов выявлено, что генотипы в полиморфных участках C-590T, C-33T ассоциированы с БА [5,7,9,12]. Показано, что полиморфизм в области 3-UTR гена IL4, находящийся в неравновесном сцеплении с транзицией C-590T, может иметь прогностическое значение в отношении усиления степени

тяжести БА [1,2,11].

Наиболее перспективно – выявление ассоциации полиморфных локусов генов-кандидатов с риском развития тяжелых форм бронхиальной астмы.

Повышенная заболеваемость детей обусловлена целым рядом факторов, в том числе генетическими. В настоящее время идет поиск возможных иммуногенетических маркеров этой предрасположенности.

Выявление причин такого роста атопии является актуальной проблемой и остается предметом активного изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить значение полиморфных маркеров полиморфизма C-590T гена IL-4 в развитии аллергического ринита при бронхиальной астмы у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Андийжанской детской областной больницы и РСНПМЦ Педиатрии в отделении пульмонологии. Под нашим наблюдением находились 130 детей с БА, из них, 45 больных АР у детей с БА в возрасте от 7 до 15 лет, 45 детей РБ с БОС+АР и 40 детей контрольной группы.

Диагноз заболевания выставлялся в соответствии с рекомендациями национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997) и научно-практической программы «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004). Критерием исключения явилось наличие сопутствующих тяжелых де-

компенсированных заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследований.

Исследование полиморфизма C-590T гена IL-4 методом ПЦР и ПДРФ анализа, которые являются специфическими диагностическими маркерами развития АР с БА у детей. Исследования проводились на договорной основе в лаборатории «Genotekhnologiya» и в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга. Подобное распределение генотипов было отмечено и в исследуемых группах (табл. 1.).

А именно, у детей как БА с АР и РБ с БОС и АР наблюдалось преобладание генотипов C/C и C/T над T/T.

При анализе распределения аллелей по полиморфизму C-590T гена IL-4 среди условно здоровых детей отмечалось преобладание аллеля C, а также ассоциированных с ним генотипов, а именно генотипов, C/C и C/T (85,0% и 15,0% соответственно).

Гетерозиготный генотип C/C также встречался чаще в этой же подгруппе больных (30,0% против 34,0% в контроле).

Частота неблагоприятной аллели C, определенная в основной и контрольной группах статистически значимо не отличается друг от друга $\chi^2 = 5,754$; $p=0,017$; OR=2,98; 95% CI 1,19-7,49).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 среди обследуемых групп детей

Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	T, %		C, %		C/C, %		C/T, %		T/T, %	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контрольная группа, (n=40)	7	8,75	73	91,2	34	85,0	5	15,0	1	2,2
РБ с БОС +АР (n= 45)	13	14,4	77	85,5	35	87,5	7	15,5	3	6,6
БА с АР (n=45)	20	22,2	70	77,7	30	66,6	10	22,2	5	11,1

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$); ^ - достоверность данных к показателям детей РБ с БОС +АР (^ - $P<0,05$); а - достоверность данных к показателям детей БА с АР (а - $P<0,05$).

Как видно из представленных данных (табл. 2) установлено достоверное преобладание генотипа C/C полиморфизма C-590T гена IL-4 у детей АР с БА ($\chi^2 = 3,826$; $p=0,051$; OR=0,353; 95%CI 0,12-1,03). Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа T/T с развитием АР с БА у детей и составило 11,1% ($\chi^2 = 2,39$; $p=0,56$; OR=4,87; 95% CI 0,54-43,64).

Возможно, что при расширении численности группы обследуемых детей различия достигнут статистической значимости и данный генотип будет являться генетическим фактором развития БА у детей с АР.

Нами были проанализированы статистические различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой генотипов по равновесию Харди – Вайнберга (PXB) полиморфного локуса C-590T гена IL-4 (табл.3).

Полиморфизм C-590T гена IL-4 характеризовался наличием всевозможных генотипов у детей в группах наблюдения. При этом, в обеих группах фактически полученные частоты генотипов согласуются с ожидаемыми частотами их распределения. Возможно, что при расширении численности группы обследуемых детей различия достигнут статистической значимости и данный генотип будет являться генетическим фактором развития АР с БА.

Как видно из представленных данных установлено достоверное преобладание генотипа C/C полиморфизма C-590T гена IL-4 у детей АР с БА ($\chi^2 = 1,38$; $p=0,24$; OR=0,29; 95%CI 0,22-1,46). Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа C/T с развитием АР с БА у детей $\chi^2 = 0,65$; $p=0,42$; OR=1,55; 95%CI 0,5-4,52). Возможно, что при расширении численности группы обследуемых детей

различия достигнут статистической значимости и данный генотип будет являться генетическим факто-

ром развития БА у детей с АР.

Таблица 2

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса C-590T гена IL-4 среди обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	АР с БА	Контроль	
Аллель Т	20	7	$\chi^2 = 5,754$; $p=0,017$; $OR=2,98$; 95%CI 1,19-7,49
Аллель С	70	73	
Генотип С/С	30	34	$\chi^2 = 3,826$; $p=0,051$; $OR=0,353$; 95%CI 0,12-1,03
Генотип С/Т	10	5	$\chi^2 = 1,37$; $p=0,4$; $OR=2,0$; 95%CI 0,62-6,45
Генотип Т/Т	5	1	$\chi^2 = 2,39$; $p=0,56$; $OR=4,87$; 95%CI 0,54-43,64

Таблица 3

Различия в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфного локуса C-590T гена IL-4 между подгруппами обследуемых групп детей

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	АР с БА	РБ с БОС +АР	
Аллель Т	20	13	$\chi^2 = 1,82$; $p=0,18$; $OR=1,7$; 95%CI 0,78-3,65
Аллель С	70	77	
Генотип С/С	30	35	$\chi^2 = 1,38$; $p=0,24$; $OR=0,29$; 95%CI 0,22-1,46
Генотип С/Т	10	7	$\chi^2 = 0,65$; $p=0,42$; $OR=1,55$; 95%CI 0,5-4,52
Генотип Т/Т	5	3	$\chi^2 = 0,55$; $p=0,46$; $OR=1,75$; 95%CI 0,39-7,81

Проведенное исследование показало, что статистически значимые отличия по частоте встречаемости генотипов и аллелей среди обследованных детей, входящих в основную и группу сравнения, зарегистрированы только в отношении гетерозиготного генотипа С/Т.

Однако у детей с аллергическими заболеваниями частота встречаемости гетерозигот С/Т была несколько выше, по сравнению с группой контроля. А среди больных частота встречаемости С-аллеля была выше, чем Т-аллеля. $\chi^2 = 0,65$; $p=0,42$; $OR=1,55$; 95%CI 0,5-4,52).

Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию заболевания. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 отмечено преобладание гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе детей при более легких нарушениях, что определяет его протективное действие в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей и с последующим определением риска неблагоприятного течения заболевания для оптимизации тактики ведения.

ЛИТЕРАТУРА

- Алиева В.Ш., Назаров А.А., Арифов С.С., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Анализ генов противовоспалительных цитокинов, ассоциированных с риском развития атопического аллергического ринита. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент. – 2019. – №3. – С.29-31.
- Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Муминова С.Р. с соавт. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полимор-

физма -590 C>T гена IL4 с атопическим дерматитом. // Узбекистон тиббиёт журнали. – №1. – 2019. – С. 19-21.

- Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера». – 2016. – С.160.
- Гулямова Г.Ш., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. Роль полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли-альфа в развитии атопического дерматита в популяции Узбекистана. // Клиническая дерматология и венерология. – №4/2019. – Том.14. – С.79 -83.
- Будчанов Ю.И., Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. – 2010. – Т. 6, № 45. – С. 19-21.
- Лебеденко А. А. и др. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов у детей Ростовской области, страдающих бронхиальной астмой // Валеология. – 2016. – Т. 4. – С. 20-25.
- Самойленко Е.С., Колесникова Н.В., Баклай В.И., Майданникова Е.Ю., Омельченко Е.В. Полиморфизм генов VEGF при осложненном инфекционном эндокардите // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 5. – С. 938-946.
- Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов; популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. – 2012. – Т. 38, № 12. – С. 1-9.
- Gavryutina I.V., Suyundukova A.S. Acute conditions in children with respiratory diseases. Kremlin Medicine Journal. – 2021; 3: 125–34. (in Russian).].
- Gray I. C., Campbell D. A., Spurr N. K. Single nu-

- cleotide polymorphisms as tools in human genetics // Hum. Mol. Genet. – 2010. – Vol. 9. – P. 2403-2408.
11. Ntais C., Polycarpou A., Ioannidis J.P. Association of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a meta-analysis // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2020. – Vol. 14 (1). – P. 176-181. – Available at: <https://cebp.aacrjournals.org/content/14/1/176.full-text.pdf>.
 12. Chiang C.H., Tang Y.C., Lin M.W. et al. Association between the IL-4 promoter polymorphisms and asthma or severity of hyperresponsiveness in Taiwanese // Respiriology. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 42-48.

УДК: 616.248:575.113:2

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-4 (-590C/T) У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Каримова М.Х., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Таъқиқот мақсади. Мактаб ёшидаги бронхиал астмали болаларда ИЛ-4 генининг (C-589T) полиморфизмини таҳлил қилиш.

Материаллар ва таъқиқот усуллари. Ушбу мақолада биз мактаб ёшидаги БА ли болаларда ИЛ-4 генининг (C-589T) полиморф локусини таҳлил қилдик. 93 нафар БА билан оғриган болалар ва 35 нафар қайталанувчи ОБЛи беморлар таққослаш гуруҳи сифатида текширилди.

Натижалар. ҚОБ ва БА бўлган болаларда Т/Т га нисбатан С/С ва С/Т генотипларининг устунлиги кузатилган. Нафас олиш функцияси тезлигига қараб ИЛ-4 гени C-590T полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг даражаси тақсимотини таҳлил қилганда, энгирок касалликларга чалинган беморларнинг умумий гуруҳида гетерозигот генотип С/Т устунлиги қайд этилди, бу унинг ҳимоя таъсирини ҳаво йўллариининг обструкциясининг оғирлигига боғлиқ ҳолда белгилайди.

Хулоса. Интерлейкин генларининг полиморф локусларини ўрганиш беморларга маслаҳат беришда касалликнинг прогнозини аниқлашнинг қўшимча мезонига айланиши мумкин, бу уларнинг даволаш самарадорлигини оширишга ёрдам бериши.

Калит сўзлар: болалар, бронхиал астма, ген полиморфизми, цитокинлар.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, характеризующееся проявлением гиперреактивности бронхов, обратимой обструкцией дыхательных путей, а также приступами хрипов и кашля [3,7].

Бронхиальная астма имеет сложный патогенез и зависит от иммунологических, генетических и экологических факторов, и недавние исследования указывают на наследственную основу. Следовательно, важно идентифицировать гены, которые определя-

SUMMARY

The aim of the study. To analyze the polymorphic locus of the IL4 gene (C-589T) in bronchial asthma in school-age children.

Materials and research methods. In this work, we analyzed the polymorphic locus of the IL4 gene (C-589T) in bronchial asthma in school-age children. 93 children with BA and 35 children with recurrent BA were examined as a comparison group.

Results. In children with OBRT and BA, a predominance of genotypes C/C and C/T over T/T was observed. When analyzing the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the C-590T polymorphism of the IL-4 gene depending on the rate of respiratory function, a predominance of the heterozygous genotype C/T was noted in the general group of patients with milder disorders, which determines its protective effect in relation to the severity of airway obstruction.

Conclusion. The study of polymorphic loci of interleukin genes can become an additional criterion for determining the prognosis of the disease when counseling patients, which will help improve the effectiveness of their treatment.

Keywords: children, bronchial asthma, gene polymorphism, cytokines.

ют предрасположенность к бронхиальной астме [2]. Несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению бронхиальной астмы, проблема прогнозирования риска развития этого сложного многофакторного заболевания остается практически нерешенной.

Генетическая предрасположенность вносит значительный вклад в развитие астмы [1]. Мутации в генах цитокинов, дефекты продукции, рецепции и чрезмерная продукция отдельных цитокинов составляют значительную часть иммуноопосредованных меха-

низмов развития и прогрессирования патологических процессов при аллергических заболеваниях [6]. Согласно современным представлениям нарушения иммунного гомеостаза с дисбалансом в соотношении Th1/Th2 лимфоцитов определяют тип иммунного реагирования и являются основой формирования аллергического воспаления при БА [8]. В патогенезе БА значима роль баланса цитокинов — интерферона гамма (IFN γ) и интерлейкина IL-4, определяющих поляризацию иммунного ответа и профиль Th1 и Th2. В исследованиях Н.И. Баранова и соавт. (2014) установлена важная роль генетических полиморфизмов IL-4, IL-10 и IL-17 в патогенезе аллергических заболеваний, отмечена ассоциация полиморфизма генов данных цитокинов с количественным отклонением цитокинов и формированием той или иной формы аллергического заболевания [4,5]. Работ по изучению течения и прогрессирования заболевания недостаточно. Более того, имеются данные, что известные в настоящее время генетические факторы риска развития заболевания пока не позволяют точно прогнозировать возникновение и течение БА [1].

Поэтому современные тенденции в исследовании бронхиальной астмы характеризуются профилактической направленностью с поиском наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать полиморфный локус гена IL4 (C-589T) при бронхиальной астме у детей школьного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 93 детей, больных БА в возрасте от 7 до 14 лет, группу сравнения 35 детей с рекуррентным течением ОБ. Исследование было проведено в отделении пульмонологии и аллергологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. При постановке диагноза БА была использована классификация,

принятая Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», в России 1997 году, которая была дополнена в 2018 году программой GINA. Основанием для постановки диагноза явились: жалобы, данные анамнеза, результаты общеклинических, иммуногенетических методов исследований.

Иммуногенетические методы исследования. Амплификацию 93 образцов ДНК проводили с наборами фирмы «Литех» (Россия): C-589T в гене IL4 (A38G). Использовали наборы для выявления однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-экспресс РВ» в режиме реального времени и «SNP-экспресс ЭФ», который система представляет собой комплект реагентов для выявления мутации (полиморфизмов) в геноме человека. Исследования проводились на договорной основе в лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз.

Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Использовались методы вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m) и достоверных различий по критерию Фишера-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние при поступлении среди обследованных больных детей с бронхиальной астмой в основном расценивалось как среднетяжелое (табл. 1). Дети в тяжелом состоянии в большинстве случаев поступали при ОБРТ (31,4%) и при БА тяжелое состояние отмечалось в 2 раза меньше и составило 15,0%. Хочется отметить, что при ОБРТ 5,7% детей были в удовлетворительном состоянии.

Таблица 1

Общее состояние больных на день поступления, (%)

Состояние больных	ОБРТ (n=35)		БА (n=93)	
	n	%	n	%
Тяжелое	11	31,4	14	15
Среднетяжелое	21	60	79	84,9
Удовлетворительное	2	5,7	-	-

Клинические проявления БА у детей характеризуются не только патологическими изменениями со стороны легких, но и частым вовлечением в патологический процесс других жизненно важных органов и систем. Анализируя частоту клинических симптомов в выделенных подгруппах нами, было установлено, что большая половина детей с ОБРТ жаловались на слабость, тогда как при БА этот процент достигал 96,7%. Аналогичная тенденция прослеживается и при анализе частоты встречаемости среди всего спектра жалоб — вялости, которая при ОБРТ встречалась

в 45,7%, при БА — в 80,6% случаях. Практически во всех случаях у детей с БА отмечалось снижение аппетита (92,4%), при ОБРТ это процент был ниже и составил — 65,7%. Бледность кожных покровов наиболее часто регистрировалась среди детей с БА (91,3%), в группе детей с ОБРТ этот процент был ниже и составил — 80,0%. Отличительной чертой в клинической симптоматике было наличие цианоза носогубного треугольника, частота которого в большинстве случаев регистрировалась у детей с БА (92,4%) в 2,9 раза чаще, чем при ОБРТ (31,4%). Наличие одышки

было зарегистрировано у всех детей с ОБРТ и БА. Наличие пероральных хрипов было отмечено только у 100% детей с ОБРТ и у 95,6% детей с БА. Наличие субфебрильной температуры было характерно для больных с БА (73,1%), тогда как для ОБРТ фебрильная, которая регистрировалась среди 17,1%, что в 3,7 раза выше, чем при БА. Сухой кашель отмечался в большинстве случаев у детей с ОБРТ – 82,8%, почти в 2 раза реже при БА (41,9%), что может свидетельствовать об еще одной отличительной чертой в клинической симптоматике для детей с ОБРТ. Наличие влажного кашля было характерно для детей с БА (58,0%), данный симптом встречался в 3,6 раза реже при ОБРТ (58,0% против 14,2%). Коробочный оттенок отмечался в 91,3% случаях при БА, в 77,1% случаях при ОБРТ. При аускультации жесткое дыхание определяется в 100% случаях при ОБРТ, у 50,1% - при БА и в 45,8% - при ХБ. Ослабление дыхания фиксировалось только при БА (48,3%) и при ХБ (54,1%). Сухие хрипы выслушивались у 85,7% детей с ОБРТ и в 58,3% у детей с ХБ, при БА в 86,0% случаях регистрировались влажные хрипы.

Нами проведена оценка диагностической значимости полиморфизма генов IL-4 (C-590T) в крови у детей с бронхиальной астмой.

При анализе распределения аллелей по полиморфизму C-590T гена IL-4 среди условно здоровых детей отмечалось преобладание аллеля С, а также ассоциированных с ним генотипов, а именно генотипов, С/С и С/Т (85,0% и 15,0% соответственно). Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга. Подобное распределение генотипов было отмечено и в исследуемых группах. А именно, у детей как с ОБРТ, БА наблюдалось преобладание генотипов С/С и С/Т над Т/Т (табл. 2).

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 среди обследуемых групп детей

№	Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Т, %		С, %		С/С, %		С/Т, %		Т/Т, %	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1.	Контрольная группа (n=20)	3	7,5	37	92,5	17	85,0	3	15,0	-	-
2.	ОБРТ (n=35)	13	18,6*	57	81,4	22	62,9	13	37,1*	-	-
3.	БА (n=93)	61	32,8**	125	67,2	47	50,5	31	33,3*	15	16,1

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - P<0,05; ** - P<0,01).

Как видно из представленных данных установлено достоверное преобладание генотипа С/Т полиморфизма C-590T гена IL-4 у детей с ОБРТ и БА (37,1% и 33,3% соответственно по отношению к 15,0% в группе контроля; $\chi^2 = 1,118$; $p=0,572$; $df=2$). Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа Т/Т с развитием БА у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, $p=0,035$, $df=1$, OR=2,899 (ДИ 1,162 – 7,231)).

Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию заболевания. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма C-590T гена IL-4 в зависимости от скоростных показателей ФВД отмечено преобладание гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе больных при более легких нарушениях, что определяет его протективное действие в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей. Исследование полиморфных локусов генов интерлейкинов может стать дополнительным критерием для определения прогноза заболевания при консультировании больных, что будет способствовать повышению их приверженности к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достоверное преобладание генотипа С/Т полиморфизма C-590T гена IL-4 у детей с ОБРТ и БА (37,1% и 33,3% соответственно по отношению к 15,0% в группе контроля и 12,5% при ХБ; $\chi^2 = 1,118$; $p=0,572$; $df=2$). Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа Т/Т с раз-

витием БА у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, $p=0,035$, $df=1$, OR=2,899 (ДИ 1,162 – 7,231)), данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию заболевания.

2. Изучение полиморфного локуса гена IL4 (C-589T) при бронхиальной астме у детей школьного возраста может стать дополнительным критерием для определения прогноза заболевания при консультировании больных, что будет способствовать повышению их приверженности к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Жорина Ю. В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов IL4, IL10, IL13 с развитием атопической бронхиальной астмы и ремиссией// Вестник РГМУ. – 2019. – №5. – С.95-100.
- Испаева Ж.Б., Бекмагамбетова Р.Б. Гены и роль генетических факторов участвующих в развитии бронхиальной астмы (Обзор литературы)// Вестник КазНМУ. – 2021. – №2. – С.33-43.
- Малинчик М.А., Горбачева Н.Н., Беленюк В.Д., Коноплева О.С., Смольникова М.В. Уровень цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и полиморфизм генов цитокинов при бронхиальной астме у детей//Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – (2). – С.78-87.
- Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабынч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферии-

- ческой крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей//РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – 4(1). – С. 10–14.
5. Baranova N.I., Kozhenkova S.V., Ashchina L.A. Role of cytokines in pathogenesis of chronic urticaria//Tsitokinyi vospalenie. – 2014. – 13(1). – P. 11–15.
6. Bragina E.Y., Freidin M.B., Babushkina N.P. et al. Analysis of cytokine network's genes in the development of «inverse» comorbidity between asthma and tuberculosis//Meditsinskay agenetika. – 2017. – 16(1). – P. 20–24.
7. Mims J.W. Asthma: definitions and pathophysiology//International Forum of Allergy and Rhinology. – 2015. – 5 (Suppl 1). – P. 2–6.
8. Willem van de V., Mübeccel A. Mechanisms of immune regulation in allergy//Global Atlas of allergy. – 2014. – P. 90–91.

УДК: 616-71:616.235-002:616-008.1

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CC16 (A38G) В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Каримова Н.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади. Болаларда настқи нафас йўлларининг сурункали касалликларини ривожланиши ва кечишида CC16 (A38G) ген полиморфизмининг иммунологик ва молекуляр генетик хусусиятларини аниқлаш эди.

Материал ва усуллар. Сурункали бронхит билан касалланган 72 бола ва бронхиал астма билан касалланган 93 болада молекуляргенетик тадқиқотлар ўтказилган. Барча беморларда CC16 (A38G) ген локусларининг аллеллари ва генотипларининг учраш частотаси ўрганилган.

Натижалар. Болаларда сурункали касаллик билан касалланишнинг генетик кўрсаткичи бўлган CC16 генининг A/A генотипининг A38G полиморф локусининг прогнози роли аниқланди. Сурункали бронхит билан касалланган болаларда аденин Arg (A) ни аланин Ala (A) билан алмаштириш туфайли CC16 генининг (A38G) полиморфизми билан тавсифланган.

Хулоса. Иккала генотипининг G/G мутацион генотипи ва CC16 генининг (A38G) гетерозиготали A/G генотипини ташувчи БА ва СБ билан касалланган болалар бронхиал обструкцияни қайталанишнинг юқори даражаси билан боғлиқ ва сурункали патологияни ривожланиши хавфи остида туради.

Калит сўзлар: бронхиал астма, сурункали бронхит, ген полиморфизми, CC16 гени (A38G), болалар.

SUMMARY

The aim of the study. To determine the immunological and molecular genetic features of the CC16 (A38G) gene polymorphism in the development and course of chronic diseases of the lower respiratory tract in children.

Materials and methods. Molecular genetic studies were carried out in 72 children with chronic bronchitis and 93 children with bronchial asthma. The frequency distribution of alleles and genotypes of the CC16 (A38G) gene loci was studied in all patients.

Research results. The predictive role of the polymorphic locus A38G of the A/A genotype of the CC16 gene, which was a genetic marker of the incidence of chronic disease in children, was determined. A group of patients with CB were characterized by polymorphism of the CC16 gene (A38G) due to the replacement of adenine Arg(A) with alanine Ala(A).

Conclusion. Children with BA and CB who carry the G/G mutation genotype of both nucleotides and the heterozygous A/G genotype of the CC16 gene (A38G) are associated with a high rate of relapses of bronchial obstruction and are at risk of developing chronic pathology.

Keywords: bronchial asthma, chronic bronchitis, gene polymorphism, CC16 gene (A38G), children.

Проблема хронических заболеваний нижних дыхательных путей у детей до сих пор остаётся недостаточно изученной ведь диагностика таких заболеваний в раннем возрасте сложна, а оказываемая помощь пациентам недостаточно специфична. Данное исследование фокусируется на изучении генетиче-

ских механизмов формирования хронических болезней органов дыхания у детей, а именно полиморфизма генов CC16 (A38G). Результаты проведенных крупномасштабных исследований позволяют сделать вывод о о связи различных генотипов с течением и развитием хронических заболеваний нижних ды-

хательных путей у детей. Ген CC16 производит кодировку и регулирует выработку клетками *clara cell* белка, которые играют важную роль в воспалительных процессах бронхов. В области 11q13 ген CC16 картирован; и имеет частый полиморфизм в позиции 38 (A38G) в некодирующей части 1 экзона [6,9]. У 43,6% европейцев результаты исследований говорят, что являются гомозиготами по наличию G-аллеля (38G/G); у 46,2% – это гетерозиготы, т.е. имеют генотип 38A/G. Остальные 10% населения представлены гомозиготами по A-аллелю (38A/A) [5,8]. В ходе наших исследований была определена частота встречаемости полиморфизма A38G гена CC16 у обследованных групп детей [7].

Цель исследования состоит в определении влияния полиморфизма генов CC16 (A38G) на иммунологические и молекулярно-генетические особенно-

сти развития и течения ХЗНДП у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании было проведено молекулярно-генетическое исследование 72 детей с хроническим бронхитом (ХБ), 93 детей с бронхиальной астмой (БА), 35 детей с обструктивным бронхитом рекуррентного течения (ОБРТ) (группа сравнения), 20 практически здоровых детей того же возраста составили контрольную группу. Была изучена частота распределения аллелей и генотипов локусов: генов CC16 (A38G) у всех пациентов. Для выделения ДНК из крови больных выбрали реагентный комплект «DiaRex» (Турция), предназначенный для выделения тотальной ДНК: из клинического материала для последующего анализа методом обратной транскрипции; полимеразной цепной реакции (рис 1,2).

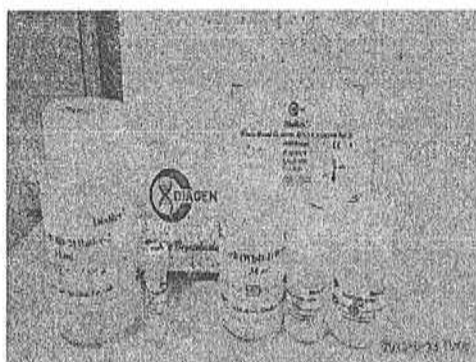


Рис. 1. Комплект реагентов для выделения ДНК

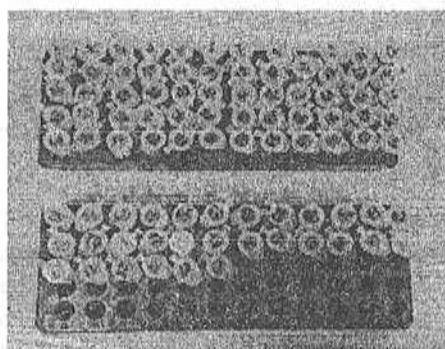


Рис. 2. Очищенные образцы ДНК исследуемых больных

Амплификацию образцов ДНК проводили с наборами фирмы «Литех» (Россия): A38G в гене CC16. Использовали наборы для выявления однонуклео-

тидных полиморфизмов в человеческом геноме: методом ПЦР «SNP-экспресс РВ» в режиме реальной времени и «SNP-экспресс ЭФ» (рисунк 3).

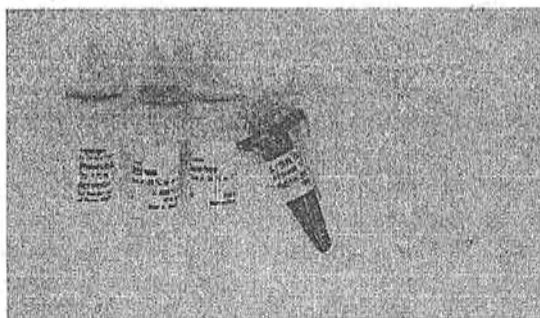


Рис. 3. Праймер гена CC16

Обработка статистических результатов: исследование выполнено с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённые исследования позволили установить, что у детей с ХЗНДП была установлена высокая частота А аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по отношению к выделению G аллели. Хотелось отметить, что у детей в контрольной группе частота G аллелей полиморфизма A38G гена CC16 состави-

ла 7,5%, аналогичные показатели были получены и у детей с ХБ (9,0%), тогда как у детей с ОБРТ и БА данные показатели достоверно отличались как от контрольной группы ($P < 0,05$), так и при ХБ ($P < 0,01$). Исследование показало, что распределение аллелей и генотипов гена CC16 (A38G) в контрольной группе соответствовало данным представленным в литературе. Аллель G встречался в 7,5% случаев, а аллель А - в 92,5% случаев (табл. 1).

Сравнительный анализ распределения аллелей

и генотипов гена CC16 (A38G) между группами детей с БА и ХБ показал, что частота аллеля G была достоверно ниже в группе здоровых детей (7,5%), чем в группе с БА (48,4%). Частота аллеля A была отмечена чаще в группе здоровых детей, чем при БА и ХБ (92,5% против 51,6% и 48,4%). Также была обнаружена высокая частота генотипов A/G и G/G в группе детей с БА и ХБ по сравнению с группой контроля. В исследовании также было выявлено высокая частота генотипа A/G и G/G (45,2% против 25,8, соответственно $\chi^2=5,03$; $P=0,03$; $RR=1,6$; $OR=2,4$; 95% $CI=1,12-5,24$) по сравнению с группой контроля, а у носителей генотипа G/G отмечалась, обратная тенденция.

Как видно из таблицы 1 установлено достоверное преобладание в 2,6 раза генотипа G/G у детей с БА ($P<0,05$), тогда как при ХБ данный генотип не встречался, так же как и у здоровых детей из группы кон-

троля. Следовательно, генотип G/G рассматривать можно в качестве предрасполагающего формирования ОБРТ у детей с БА. Комплексное сравнение аллелей и генотипов показало, статистически значимые различия по генотипу: AG у детей с ХБ. Отношение шансов было равно 0,429: (DI 0,238–0,773) говорит о том, что данный генотип является протективным, и его снижение при ХБ способствовало реализации заболевания.

Было установлено, что проведенные исследования у больных носителей генотипа G/G; полиморфизма A38G гена; CC16 достоверно чаще определялись значительные нарушения проходимости дыхательных путей. Данный генотип является предрасполагающим к выраженному воспалению, и реализующемуся посредством более тяжелого течения БОС, то что нашло отражение в резких нарушениях ФВД ($\chi^2 = 7,314$; $p=0,026$; $df=2$; $OR=2,455$; (DI 1,085 – 5,551)).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена – (A38G) CC16 среди обследуемых групп детей

Группы	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	A, %		G, %		A/A, %		A/G, %		G/G, %	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Контрольная группа (n=20)	37	92,5	3	7,5	17	85,0	3	15,0	-	-
ОБРТ (n=35)	50	71,4	20	28,6	18	51,4	14	40,0*	3	8,6
БА (n=93)	96	51,6	90	48,4	27	29,0*	42	45,2**	24	25,8^
ХБ (n=72)	131	91,0	13	9,0	59	81,9	13	18,1^	-	-

Примечание: * - достоверность данных к контрольной группе (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$); ^ - достоверность данных к показателям детей с ОБРТ (^ - $P<0,05$).

Таким образом, полиморфизм A38G гена CC16, генотип A/G, по всей вероятности, был ассоциирован с высоким уровнем синтеза белка, который в результате у детей. Более позднее начало ОБРТ у данного генотипа наблюдалось с редкими рецидивами и легким течением воспалительного процесса. Полиморфизм A38G гена CC16 (генотип G/G) ассоциирован со сниженным синтезом белка, специальными секреторными Кларк клетками бронхов, вследствие чего снижается противовоспалительная активность на уровне бронхоиол; и способствует более легкому инфицированию с дальнейшим развитием более выраженного воспалительного ответа.

Выводы исследования указывают на предикторную роль полиморфного локуса A38G гена CC16 в развитии БА и ХБ у детей. Генотип A/A гена CC16 является генетическим маркером заболеваемости детей с ХБ. Группа больных с ХБ, характеризовались полиморфизмом гена CC16 (A38G) за счет замены аденина Arg(A) на аланин Ala(A). Дети с БА и ХБ, носители генотипов G/G и A/G гена CC16 (A38G), связаны с высокой частотой рецидивов бронхиальной обструкции и находятся в группе риска развития хронической патологии. Таким образом, исследование подтверждает ассоциацию полиморфизма гена CC16 (A38G) с развитием БА и ХБ у детей, а также предлагает генетический маркер заболеваемости и

потенциальную группу риска для формирования хронической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова, Е.А. Проблемы ранней диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста и пути их решения [Электронный ресурс] / Е.А. Антонова, А. С. Чувашова, Л. М. Ладинская // Медработник ДООУ. – 2018. Режим доступа: www.mrdou.ru.
2. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей// Русский медицинский журнал. – 2017. – №7. – С.582-587.
3. Кобзеев, Д. Ю. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых 5 лет жизни [Текст] / Д. Ю. Кобзеев, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова //Лечащий врач. – 2017. –№1. – С. 21-27.
4. Куличенко, Т.В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста [Текст] / Т.В.Куличенко, Е.В. Климанская, О.Ф.Лукина, // Рус. вестн. перинатол. и педиатр. – 2010. – Том. 45, № 6. – С. 25-30.
5. Смольникова М.В., Фрейдин М.Б., Смирнова С.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением

- ем. Медицинская иммунология. – 2017. – 19(5). – С. 605-614.
6. Chen T., Liang W., Gao L., Wang Y., Liu Y., Zhang L., Zhang L. Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population. *Hum. Immunol.* – 2011. – Vol. 72, no. 7. – P. 603-606.
 7. Freidin M.B., Kobayakova O.S., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. *Comp. Func. Genomics.* – 2003. – Vol. 4, no. 3. – P. 346-350.
 8. Gao J., Shan G., Sun B., Thompson P.J., Gao X. Association between polymorphism of tumour necrosis factor α -308 gene promoter and asthma: a meta-analysis. *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 466-471.
 9. Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox E., Craighead N., DiMercurio B.S., Koziol D.E., Harlan D.M., Kirk A.D., Blair P.J. Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/ CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation.* – 2001. – Vol. 72. – P. 1444-1450.
 10. Movahedi M., Mahdavian S.A., Rezaei N., Moradi B., Dorkhosh S., Amirzargar A.A. IL-10, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma. *J. Asthma.* – 2008. – Vol. 45, no. 9. – P. 790-794.
 11. Nicolae D., Cox N.J., Lester L.A., Schneider D., Tan Z., Billstrand C., Kuldanek S., Donfack J., Kogut P., Patel N.M., Goodenbour J., Howard T., Wolf R., Koppelman G.H., White S.R., Parry R., Postma D.S., Meyers D., Bleecker E.R., Hunt J.S., Solway J., Ober C. Fine mapping and positional candidate studies identify HLA-G as an asthma susceptibility gene on chromosome 6p21. *Am. J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 76, no. 2. – P. 349-357.
 12. Nie W., Zhu Z., Pan X., Xiu Q. The interleukin-4 -589C/T polymorphism and the risk of asthma: a metaanalysis including 7,345 cases and 7,819 controls. *Gene.* – 2013. – Vol. 10, no. 520 (1). – P. 22-29.
 13. Padrón-Morales J., Sanz C., Dávila I., Muñoz-Bellido F., Lorente F., Isidoro-García M. Polymorphisms of the IL12B, IL1B, and TNFA genes and susceptibility to asthma. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 23, no. 7. – P. 487-494.
 14. Tang L., Lin H.G., Chen B.F. Association of IL-4 promoter polymorphisms with asthma: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* – 2014. – Vol. 28, no. 13 (1). – P. 1383-1394.

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Маматова Ш.Р.¹, Карабаев Х.Э.¹, Исматова К.А.¹, Юсупов Ж.Б.¹, Кахрамонова И.И.²

¹Ташкенский педиатрический медицинский институт,

²Ташкентский международный университет кимё

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: ёш болаларда ўткир риносинуситни консерватив даволаш натижаларини оптималлаштириш.

Материаллар ва усуллар. Муаллифлар томонидан 2019-2022 йиллар давомида ТошПТИ клиникасининг чақалоқлар патологияси ва оториноларингология бўлимида даволанган 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган, ўткир риносинусит билан оғриган 86 нафар беморнинг даволаш натижалари таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижалари. Терапия самарадорлигини баҳолаш кузатишган асоратларнинг олдини олиш, яъни ёш болаларда тез-тез учрайдиган орбитал, бронхопулмонал ва бошқа асоратларнинг олдини олиш, шунингдек, даволаниш муддатини қисқартиришни кўрсатди.

Хулоса. Ўткир риносинусит учун тавсия этилган комплекс терапия патогенетик жиҳатдан асосланган, чунки бу ҳолатнинг тез яхшиланишига олиб келади ва ушбу касалликнинг қайталанишини камайтиришга ижобий таъсир кўрсатади.

Калит сўзлар: ўткир риносинусит, эрта ёшдаги болалар, даволаш.

Одной из наиболее распространенных патологий ЛОР-органов на сегодняшний день является острый риносинусит у детей раннего возраста и сопровождается воспалением слизистой оболочки носа нарушением аэрации околоносовых пазух (ОНП). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...острый риносинусит увеличился почти в 3 раза, 15% приходится на взрослое население и 5% - детей. Необходимо отметить, что в последнее время наблюдается ежегодный прирост заболеваемости на 1,5-2%». (ВОЗ, 2016г). На долю острых респираторных инфекций приходится примерно 27-30% заболеваний верхних дыхательных путей у детей в Узбекистане. Активное изучение ОРС у детей раннего возраста позволило прояснить многие диагностические и терапевтические аспекты и определить тактику консервативного лечения больных с этим заболеванием. Однако, несмотря на широкий анализ литературы, некоторые вопросы, связанные с проблемой ОРС, до сих пор остаются без ответа, а изученные работы рассматриваются на практике.

Несмотря на постоянное совершенствование современных методов диагностики, наличие высокоэффективных антибактериальных, бактерицидных

SUMMARY

The aim of the study to optimize the results of conservative treatment of acute rhinosinusitis in young children.

Materials and methods. The authors analyzed the results of treatment of 86 patients from 1 year to 3 years, with acute rhinosinusitis, who were treated in the department of pathology of infants and the department of otorhinolaryngology of the TashPMI clinic from 2019 to 2022.

Research results. Evaluation of the effectiveness of therapy showed the prevention of observed complications, that is, the prevention of complications such as orbital, bronchopulmonary and others, which are more common in young children, as well as a reduction in the duration of treatment.

Conclusion. The proposed complex therapy for acute rhinosinusitis is pathogenetically substantiated, as it leads to rapid improvement of the condition and has a positive effect on reducing the relapse of this disease.

Keywords: acute rhinosinusitis, young children and treatment.

препаратов, а также интраназальных спреев и их широкое применение при остром риносинусите у детей раннего возраста показатели данной патологии в детской оториноларингологии остаются неизвестными и недостаточно изученными.

Таким образом, всестороннее углубленное исследование острого риносинусита у детей раннего возраста, определяет актуальность поиска рациональных методов консервативного лечения и профилактики рецидива и перехода в хроническую форму.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать результаты консервативного лечения острого риносинусита у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Закономерности течения ОРС у детей раннего возраста, оптимизация методов терапии была основана на проспективном наблюдении за 86 детьми в возрасте от 1 года месяцев до 3-х лет включительно, находившихся на лечении в отделении патологии детей грудного возраста и отделении оториноларингологии клиники ТашПМИ с 2019 по 2022 годы.

Авторами были проанализированы результаты лечения 86 пациентов с 1 года до 3 лет, с острым ри-

носинуситом, с целью выявления отдалённых клинических признаков при комплексной терапии, с интраназальным спреем «Изофра 1.25%» и ингаляции эфирными маслами «Аниса» на фоне традиционной терапии, а также выявлено количество рецидива и перехода в хроническую форму заболевания.

Следует отметить, что число заболевших мальчиков превалирует, доля которых составила 51 (59%) и девочек- 35 (41%).

Критериями включения были:

- с острым началом на 1–2-й день заболевания, присутствие ринореи, ночного и дневного кашля, затруднённого носового дыхания, температурой и симптомы интоксикации,
- в анамнезе отсутствие противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей терапии,
- способность родителей или представителя пациента адекватно оценивать свое состояние,
- согласия родителей или представителя пациента на проведение исследования.

Критериями исключения были следующие:

- длительность клинических симптомов более 4 дней,
- наличие противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей терапии,
- несоблюдение родителями или представителями пациента назначений врача,
- отказ родителей или представителя пациента в участие исследований.

В зависимости от лечения больных детей мы распределили на 4 группы и контрольную (здоровую) группу составило 20 больных детей. 1-ая группа, получавшая традиционную терапию (ТТ) (n-15, 17.2%), во 2-ой группе (n-23) 26.4% на фоне традиционной терапии (ТТ) получали интраназальный спрей «Изофры 1.25%», 3-ая группа (n-25) 28.7% на фоне ТТ с ингаляцией эфирным маслом «Аниса» и 4-ая группа (n-23) 27.6% на фоне ТТ с ингаляцией эфирным маслом «Аниса» и интраназальным спреем «Изофры 1.25%».

Жалобами родителей пациентов являлось заложенность носа, выделения из носовой полости и из уха, слезотечение, а также присутствовали общинтоксикационные симптомы.

Таблица 1

		Количество больных (n-86)					
		До лечения		На 7-е сутки		После лечения	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ринорея	№1	15	100	8	53.3	1	
	№2	23	100	7	30.4	-	-
	№3	25	100	8	30.7	-	-
	№4	23	100	4	17.4	-	-
Отек слизистой оболочки носа	№1	15	100	4	26.6	-	-
	№2	20	86.9	5	25	-	-
	№3	21	80.8	6	28.5	-	-
	№4	21	91.3	4	19.0	-	-
Параназальный синдром	№1	10	66.7	3	30	1	-
	№2	19	82.6	5	26.3	-	-
	№3	20	76.9	4	20	-	-
	№4	14	60.8	2	14.3	-	-
Гиперемия слизистой оболочки носа	№1	15	100	8	53.3	1	-
	№2	23	100	7	30.0	-	-
	№3	25	96.1	8	32	2	-
	№4	21	91.3	4	19	-	-
Гиперемия задней стенки глотки	№1	9	60.0	-	-	-	-
	№2	9	34.1	-	-	-	-
	№3	7	26.9	-	-	-	-
	№4	5	21.7	-	-	-	-

Как видно из таблицы 2.3 симптом заложенности носа до лечения присутствовал практически у всех больных, на 7 сутки у тех больных, которые получали традиционную терапию сохранялись у 9 (60%) и во 1 группе 8 (32%) которую лечили интраназальным спреем «Изофра 1.25%» на фоне традиционной терапии. Этот симптом купировался у больных 2 и 3 группы после лечения.

Ринорея также являлся распространённым симптомом ОРС. При поступлении наблюдался практи-

чески у всех больных, на 7 сутки значительно уменьшился, а после лечения у всех больных отсутствовал этот симптом.

Оторрея по сравнению с другими симптомами встречалась гораздо реже, в группе с ТТ при поступлении обнаружено в 5 (33.3%) случаях, в 1 группе -2 (8.7%), 2группе 4 (15%) и в последней группе 4 (17.4%). На 7 сутки оторрея купировалась у 1 и 3 группы, в остальных единичных случаях и полное выздоровление настало после лечения во всех группах

Таблица 2

		Количество больных (n-86)					
		До лечения		На 5-7 сутки		После лечения	
		abs	%	abs	%	abs	%
Заложенность носа	№1	15	100	9	60	2	
	№2	23	100	8	32	1	
	№3	25	100	9	34.6	-	-
	№4	23	86.9	5	25	-	-
Выделения из носа	№1	15	100	6	40	-	-
	№2	23	100	5	20	-	-
	№3	25	100	6	23.1	-	-
	№4	23	86.9	3	15	-	-
слизистые (ринорея)	№1	5	33.3	1	20	-	-
	№2	2	8.7	-	-	-	-
	№3	4	15	1	25	-	-
	№4	4	17.4	-	-	-	-
Выделение из уха (оторея)	№1	9	60	3	33.3	-	-
	№2	9	39.1	3	33.3	-	-
	№3	16	61.5	4	25	-	-
	№4	8	34.5	2	25	-	-
Слезотечение	№1	15	100	4	26.6	-	-
	№2	23	100	1	4.3	-	-
	№3	21	80.7	1	4.7	-	-
	№4	20	86.9	-	-	-	-
Общеинтоксикационные симптомы (повышение температуры тела, общая слабость.	№1	15	100	4	26.6	-	-
	№2	23	100	1	4.3	-	-
	№3	21	80.7	1	4.7	-	-
	№4	20	86.9	-	-	-	-

Слезотечение частично купировалось на 7 сутки во всех группах, но после лечения не наблюдалось ни у одного больного.

Общеинтоксикационные симптомы включали в себя такие симптомы как повышение температуры тела и общая слабость. В 100% присутствовали в группе с ТТ и 1 группе. В 2 группе наблюдались у 21 (80.7) пациентов и 3 группе -20 (86.9%). На 7 сутки только у больных с 3 группой купировались симптомы интоксикации. Полное исчезновение симптомов наблюдалось в остальных группах после лечения.

Для контроля эффективности терапии, мы наблюдали больных детей в 3 и 6 месяца. Отметим, что, в 1 группе с ТТ через 3 месяца у 6 (40%) обнаружен симптом заложенности носа и ринореи, а также оторея присутствовала лишь у 3 (20%). И только у 4 (27%) которые имели бронхолегочную патологию наблюдался кашель. Единичный случай в этой группе был симптом охриплости голоса -1 (7%). Через 6 месяцев эти симптомы достоверно имели регрессию и только кашель и оторея обнаружены у 1 (7%) больного ребенка (Рис 4.6)

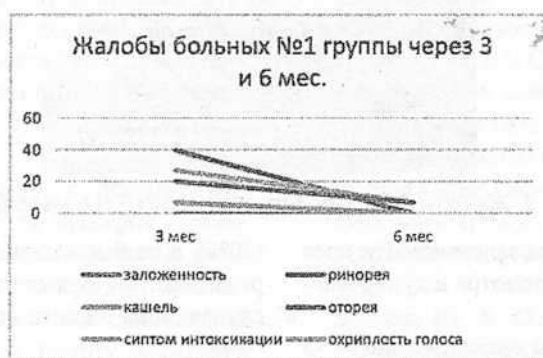


Рис. 1. Отдаленные результаты жалоб больных в 1 группе.

Таблица 2

Частота рецидива 1 группы

	Рецидив		Хронизация		Полное выздоровление	
	abs	%	abs	%	abs	%
1 группа (n-15)	5	33	1	7	9	60

Таким образом, как показал проведенный анализ 1 группы получившие традиционную терапию,

рецидивы составили -5 (33%), хронизация процесса в единичном случае 1 (7%) и полное выздоровление

наступило у 9 (60%). Исходя из данных больше половины больных детей выздоровели.

После выписки больных детей, наблюдали амбу-

латорно. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию побочных реакций.

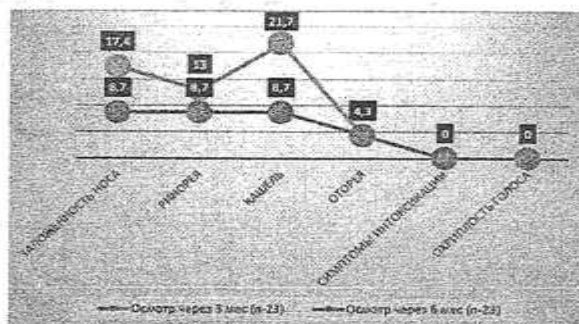


Рис. 2. Жалобы больных 2 группы через 3 и 6 месяцев.

Как видно из Рис. 2 симптом заложенности носа обнаружен у 4 (17.4%) на 3 месяц осмотра и вдвое уменьшается на 6 месяц осмотра.

Доминирующим симптомом оказался кашель - 5

(21.7%), а на 6 месяц только 2 (8.7%) наблюдалось, а также оторрея и на 3 месяц и на 6 месяц была в единичном случае - 1 (4.3%).

Таблица 3

	Рецидив		Хронизация		Полное выздоровление	
	abs	%	abs	%	abs	%
2 группа (n=23)	5	21.7	2	8.7	16	65.9

Таким образом, исходя из таблицы №3. лечение интраназальным спреем «Изофра 1.25%» в дозировке 1 распыливание по 3 раза в день в течении 7 дней на фоне ТТ во группе процентное соотношение выздоровевших составило 65.9%. Переход в хрониче-

скую форму наблюдался лишь у 2 (8.7%) и рецидив - 5 (21.7%).

Лечение ингаляции эфирным маслом «Аниса» проводили 1 раз в день в течении 7 дней.

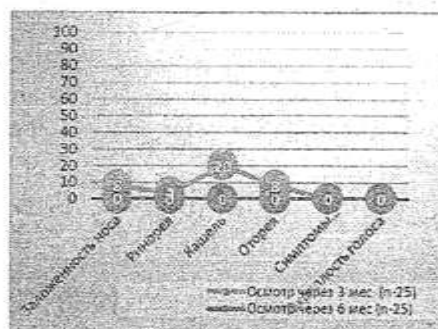


Рис. 3. Жалобы больных 3 группы через 3 и 6 месяцев.

Как видно из Рис. 3 симптом заложенности носа обнаружен у 2 (8%) на 3 месяц осмотра и купировался на 6 месяц осмотра.

Доминирующим симптомом оказался кашель - 5

(20%), а на 6 месяц не был обнаружен., в свою очередь симптом оторрея на 3 месяц встретился в 2 (8%) случаях и на 6 месяц полностью отсутствовал.

Таблица 4

	Рецидив		Хронизация		Полное выздоровление	
	abs	%	abs	%	abs	%
3 группа (n=25)	4	15.4	0	0	21	84

Таким образом, как показал анализ, проведенный в 3 группе получивших лечение на фоне ТТ с ингаляциями эфирных масел «Аниса», рецидивы составили - 4 (15.4%), хронизация процесса отсутствовала и полное выздоровление наступило у 21 (84%).

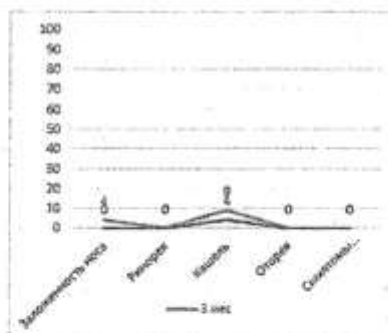


Рис. 4. Осмотр больных 4 группы через 3 и 6 месяца.

Как видно из Рис. 4 симптом заложенности носа у 1 (4.3%) на 3 месяц осмотра и полностью купировался на 6 месяц.

В 2 (8.7%) случаях обнаружен кашель, а на 6 месяц- 1 (4.3%). Остальные симптомы были купированы на 3 месяц при осмотре.

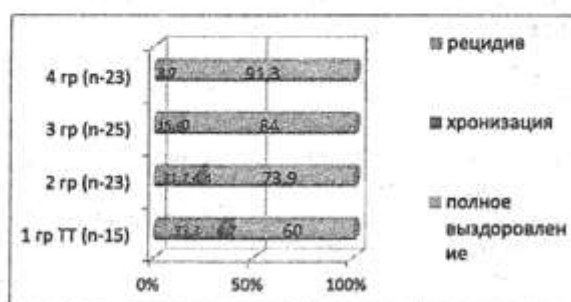


Рис. 5. Количественное соотношение рецидивов и перехода в хроническую форму ОРС у детей раннего возраста.

Исходя из данных Рис. 5 в 1 группе рецидив составил 33.3%, во 2 группе -21.7%, в 3 и 4 группах 15.4% и 8.7% соответственно. Наибольшее количество рецидива наблюдалось в 1 группе с традиционной терапией, наименьшее в 4 группе с использованием интраназального спрея «Изофра 1.25%» и ингаляции эфирного масла «Аниса» на фоне традиционной терапии. Переход из острой формы в хроническую обнаружили в 1 и 2 группах, что составило 6.7 % и 4.4% соответственно. По количеству выздоровевших детей доминировала 3 и 4 группа по 15% и 8% соответственно.

ВЫВОДЫ

- Модифицированная терапия с применением препарата интраназального спрея «Изофра 1.25%» и ингаляции с эфирными маслами «Аниса» на фоне ТТ достоверно способствует купированию симптомов заболевания ($P<0,01$), уменьшению осложнений ($P<0,05$), достоверно уменьшает частоту рецидивов ($P<0,001$), тем самым доказывает эффективность метода ($P<0,05$) относительно традиционной терапии.

- Уменьшение рецидива и перехода в хроническую форму риносинусита у детей раннего возраста при применении препарата интраназального спрея «Изофра 1.25%» и ингаляции с эфирными маслами «Аниса» на фоне ТТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшкин С. А. Новая активная элиминационно-иригационная интраназальная терапия, как

патогенетически обоснованный метод профилактики и лечения рецидивирующего и хронического риносинусита / С. А. Артюшкин, Н. В. Еремина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2020. – Том 65. №4. – С. 170-178.

2. Артюшкин С. А. Острый синусит: методические рекомендации / С. А. Артюшкин, С. В. Рязанцев, О. В. Карнеева. – Москва; СПб: Полифорум Групп. – 2018. – С.32.
3. Ашуров А. М. Совершенствование диагностики, лечения фронтита и сфеноидита у больных, перенесших травмы лицевого скелета: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук (DSc): 14.00.04; 14.00.21 / Азимжон Мирзажанович Ашуров. – Ташкент. – 2020. – С. 189.
4. Бакиева Ш. Х. Особенности диагностики и лечения острого риносинусита / Ш. Х. Бакиева, А. А. Насырходжаев // Stomatologiya. – Ташкент. – 2014. – Том 55, №1. – С. 72-75.
5. Бережной В. В. Острые респираторные заболевания у детей: ранний стартовый подход к терапии. Доказательная база данных (обзор) / В. В. Бережной // Современная педиатрия. – Минск. – 2019. – №1(97). – С. 89-100.
6. Богомилский М. Р. Диагностика врожденных аномалий полости носа и носоглотки у детей / М. Р. Богомилский, Е. Ю. Радциг, Е. Н. Котова // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. –

- Москва. – 2020. – Том 99, №5. – С. 102-106.
7. Богомильский М. Р. Детская оториноларингология: учебник / М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-медиа. – 2012. – С. 576.
 8. Бойко Н. В. Острый риносинусит у детей как междисциплинарная проблема / Н. В. Бойко, Г. М. Летифов, И. В. Стагниева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – Махачкала. – 2020. – №4 (37). – С. 51-56.
 9. Бойкова Н. Э. Рациональность использования эфирных масел в терапии вирусных риносинуситов у детей / Н. Э. Бойкова, Т. И. Гаращенко // Лечащий врач. – Москва. – 2018. – №9. – С. 36-40.
 10. Ahmed S. Rhinosinusitis and its impact on quality of life in children / S. Ahmed, A.S. Sami // Br J Hosp Med (Lond). – 2022. – Vol. 83, №3. – P. 1-11. doi:10.12968/hmed.2021.0589. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35377198.
 11. Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents / M. Albert-Puleo // J. Ethnopharmacol. – 1980. – Vol. 2(4). – P. 337-344.
 12. Althomaly D. H. Pediatric alternating allergic fungal rhinosinusitis: A case report and literature review / D. N. Althomaly, A. A. AlMomen // Int J Surg Case Rep. – 2019. – Vol. 54. – P. 60-62. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.11.015. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30529947; PMCID: PMC6289938.
 13. An in vivo and in vitro investigation on hepatoprotective effects of Pimpinella anisum seed essential oil and extracts against carbon tetrachloride-induced toxicity / A. Jamshidzadeh, R. Heidari, M. Razmjou, F. Karimi, M. R. Moein, O. Farshad, A. R. Akbarizadeh, M. R. Shayesteh // Iran. J. Basic Med. Sci. – 2015. – Vol. 18(2). – P. 205-211.
 14. Anticholinesterase activity of standardized extract of *Illicium verum* Hook. f. fruits / S. Bhadra, P. K. Mukherjee, N. S. Kumar, A. Bandyopadhyay // Fitoterapia. – 2011. – Vol. 82(3). – P. 342-346. doi: 10.1016/j.fitote.2010.11.003.
 15. Antifungal activity of the essential oil of *Illicium verum* fruit and its main component trans-anethole / Y. Huang, I. Zhao, L. Zhou, J. Wang, Y. Gong, X. Chen, Z. Guo, Q. Wang, W. Jiang // Molecules. – 2010. – Vol. 15(11). – P. 7558-7569. doi: 10.3390/molecules15117558.
-

УДК: 616.233-002-036.11: 612.017.1-053.2-085

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА И СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИОЛИТОМ

Пулотжонов М.М., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади: ўткир бронхиолитли болаларда иммунитет ҳолати ва интерферон тизимининг хусусиятларини ўрганиш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари. Эрта ёшдаги ўткир бронхиолит билан оғриган 45 нафар бола кузатилади. Барча беморлар шикоятлар, анамнестик маълумотлар ва иммунологик тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда кенг қамровли клиник текширувдан ўтказилди.

Натижалар: ўткир бронхиолит билан оғриган барча беморлар маълум клиник кўринишлар билан тавсифланади; етакчи этиологик агентлар респиратор-синцитиал вирусдир. Олинган натижалар болаларда ўткир бронхиолитда ИЛ-4, ИЛ-6, ТНФ- α концентрациясининг ортиши қайд этилган, аммо IFN γ нинг ошиши кузатилмаганлиги ҳақидаги адабиёт маълумотларига мос келади.

Хулоса. Белгиланган кўрсаткичлар ялғизлиги жараёнини сақлаб қолишга ёрдам беради ва касалликни такрорланиши учун фон бўлиб хизмат қилади.

Калит сўзлар: болалар, ўткир бронхиолит, цитокин профил, интерферон ҳолати.

Острый бронхиолит (ОБ) — это острое воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, развивающееся у детей первых 2 лет жизни. Наиболее часто ОБ возникают у детей в течение первого года жизни (более 80% случаев), из них 7-14% требуют стационарного лечения. Во всем мире ОБ являются наиболее частой причиной госпитализации детей в возрасте до 2 лет. [6]. Диагноз «ОБ» ставится при первом эпизоде остро развившегося синдрома бронхиальной обструкции, вызванного вирусной инфекцией у детей первых двух лет жизни [10].

Этиологическим лидером бронхиолита является респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) [11]. Другие респираторные вирусы (риновирусы, метапневмовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы и сезонные коронавирусы) имеют меньшее значение в этиологическом составе вирусных бронхиолитов. Однако, по имеющимся данным, почти треть детей грудного возраста инфицирована более чем одним респираторным вирусом [1,2].

Как известно, именно воспаление дыхательных путей играет доминирующую роль в формировании

SUMMARY

The aim of the study: to study the characteristics of the immune status and interferon system in children with acute bronchiolitis.

Materials and research methods: 45 children with acute bronchiolitis of early age were observed. All patients underwent a comprehensive clinical examination, taking into account complaints, anamnestic data and immunological studies.

Results: All patients with acute bronchiolitis are characterized by certain clinical manifestations; the leading etiological agents are respiratory syncytial virus. The results obtained are consistent with the literature data that in acute bronchiolitis in children, an increase in the concentration of IL-4, IL-6, TNF- α is recorded, but there is no increase in IFN γ .

Conclusion. The established indicators help maintain the inflammatory process and serve as a background to the recurrent course of the disease.

Keywords: children, acute bronchiolitis, cytokine profile, interferon status.

и рецидивировании многих заболеваний бронхолегочной системы. Поэтому изучение различных медиаторов воспаления позволяет уточнить характер и тип воспалительного процесса, открывая широкие возможности для оценки тяжести заболевания и прогнозирования его дальнейшего течения. Не вызывает сомнения тот факт, что иммуномодулирующие механизмы прямо или опосредованно влияют на течение острого бронхиолита у детей, определяя его тяжесть и прогноз. Особую роль в регуляции местных защитных реакций в тканях играют цитокины [5,8].

Исследование иммунного статуса этой группы детей выявляет разнообразные нестабильные изменения в виде снижения продукции интерферона- γ (ИФН- γ), секреторного и сывороточного IgA, дзимуноглобулинемии, снижения фагоцитарной функции и дисфункции клеточных звеньев иммунитета [4]. БОС в контексте ОРИ исследования иммунного ответа больных детей указывают на снижение иммунного ответа на инфекцию [7]. Более того, некоторые микроорганизмы (вирусы, атипичные патогены) изменяют иммунный ответ у детей, повышая продукцию IgE, интерлейкинов (ИЛ) -4 и -5 и фактора некроза опухоли (ФНО), снижая при этом способность

к синтезу ИФН- γ и функциональную активность фагоцитов [9].

В настоящее время нет четких лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать течение бронхолита и разрабатывать стратегию ведения таких пациентов. Поэтому изучение роли цитокинов и системы интерферона у больных с острым бронхолитом является актуальной современной проблемой.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей иммунного статуса и системы интерферона у детей с острым бронхолитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 45 детей с острым бронхолитом раннего возраста, поступившие в отделение пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Диагноз был установлен на основании классификации основных клинических типов бронхолегочных заболеваний у детей, утвержденной на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. [3]. У детей проводились комплексные клинические обследования результатов физикальных методов обследования и иммунологических исследований.

Иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан. Концентрации цитокинов: IL-4, IL-6, TNF- α и IFN γ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладной программы математического пакета Statistica 10. Использовались методы вариационной статистики, в том числе расчет средней арифметической (M), доверительного интервала (m) и проверка гипотезы о равенстве средних по t -критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследования клинических проявлений острого бронхолита показал, что у 42,2% детей на-

блюдалась разная степень температурной реакции, а чаще всего это была субфебрильная температура. Повышение температуры тела до 37°C отмечалось в 31,6% случаев, а у 68,4% детей достигало $37-38^{\circ}\text{C}$. Длительность высокой температуры зависела от степени интоксикации. Кашель, который является одним из характерных признаков острого бронхолита у детей, был влажным в 86,7% случаев.

У 80,0% наблюдались признаки дыхательной недостаточности, такие как цианоз носогубного треугольника, усиление выдоха, быстрое дыхание с использованием вспомогательных мышц дыхания (95,5%) и раздувание крыльев носа (42,2%). При перкуссии у 82,2% детей определялся коробочный звук, а при аускультации в 86,7% случаев присутствовало жесткое дыхание, у 13,3% - ослабленное дыхание. Характерным звуком при прослушивании были влажные мелкопузырчатые хрипы, иногда вместе с крепитацией, в 84,4% случаев.

В исследовании этиологической структуры острого бронхолита у детей, на первом месте, среди обследованных, был выявлен РС-вирус у 60,0% больных. Выявление вирусной инфекции, вызванной РС-вирусом, как в изолированной форме, так и в сочетании с бактериальной инфекцией, является предиктором тяжелого течения заболевания и связано с тяжелыми формами бронхообструктивного синдрома. Определение вируса, вызвавшего заболевание у госпитализированных пациентов, может помочь избежать распространения инфекции внутри больницы, если детей и ухаживающих за ними людей разделять в зависимости от типа вируса, вызвавшего бронхолит.

Таким образом, острый бронхолит у детей часто протекает на фоне сопутствующей патологии. Острый бронхолит у детей сопровождается определенными клиническими признаками, и его вызывающим агентом часто является респираторно-синцитиальный вирус. Необходимо учесть эту информацию при работе в клинической практике.

Проведенные нами исследования и анализ цитокинового профиля представлены на рисунке 1. Анализ результатов показал, что при остром бронхолите показатель продукции IL-4 был повышен до $16,2 \pm 1,4$ пг/мл, превышая норму в 3,5 раза ($p < 0,001$).

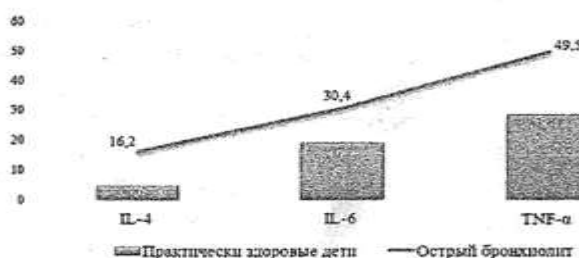


Рис. 1. Показатели цитокинов у детей с острым бронхолитом, ($M \pm m$).

При остром бронхолите у детей зарегистрировано повышение количества IL-6 – до $30,4 \pm 2,8$ пг/мл,

по сравнению с контролем – $19,2 \pm 2,4$ пг/мл ($p < 0,01$). TNF- α представляет собой одного из основных про-

воспалительных цитокинов. При исследовании уровня TNF- α у больных острым бронхолитом, было отмечено его значительное повышение до $49,8 \pm 2,1$ пг/мл, в сравнении с значениями практически здоровых детей ($28,4 \pm 1,5$ пг/мл, $P < 0,001$). Высокий уровень TNF- α свидетельствует об усилении воспалитель-

но-пролиферативных реакций.

Наши проведенные исследования насчет уровня интерферона- γ у пациентов с острым бронхолитом показали значительное снижение его содержания. (рис.2).



Рис. 2. Показатели интерферона - γ больных с острым бронхолитом, (M $\pm$ m).

У детей с острым бронхолитом показатели сывороточного IFN γ были значительно ниже в 1,5 раза ($22,5 \pm 2,3$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты согласуются с информацией из литературы, указывающей на увеличение уровней IL-4, IL-6 и TNF- α , но отсутствие повышения IFN γ у детей с острым бронхолитом. Эти обнаруженные показатели могут способствовать поддержанию воспалительного процесса и быть основой для рецидивирующего течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В клинической практике необходимо учитывать определенные клинические проявления острого бронхолита у детей, а также роль респираторно-синцитиального вируса в его возникновении.

2. При остром бронхолите у детей определяется увеличение концентрации цитокинов IL-4, IL-6 TNF- α , и снижение продукции IFN γ . Выявленный дисбаланс цитокинового профиля может predispose к формированию гиперреактивности трахеобронхиального дерева у детей с острым бронхолитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Л.С., Миromanова Н.А., Казанцев В.Н., Прокопенко О.В. Особенности течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции среди госпитализированных пациентов детского возраста из групп риска //Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – 2. – С. 57-58.
2. Бочкарева Л.С., Миromanова Н.А., Миromanов А.М. Прогнозирование тяжести вирусного бронхолита у детей//Acta biomedica scientifica. –2022. – 7(3). – С. 98-109.
3. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных за-

- болеваний у детей//Трудный пациент. –2009. – Том 7. – №1-2. – С.35-40.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей» //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – 4: 215–20.
5. Камалов Т.М. с соавт. Клинико-гормональная характеристика первичного гипогонадизма у мальчиков дошкольного возраста//Медицина и фармацевтика. – 2019. – №. 9. – С. 17-20.
6. Клинические рекомендации. Острый бронхолит. 2021-2022-2023 (09.11.2021). Утв. Минздравом РФ. М. – 2021. – С. 22.
7. Куртасова Л.М., Шакина Н.А. Особенности иммунного ответа и метаболические изменения лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом //Медицинская иммунология. – 2017. – 19 (5). – С. 597-604.
8. Сабирова Д.Ш., Юлдашев У.К., Камалов Т.М. Структурные изменения сосуdivо-стромального комплекса щитовидной железы при эутиреоидной и токсических формах зоба//Научный журнал. – 2019. – №10(44). – С.67-69.
9. Тихомирова А.Р., Рулева А.А. Клинико-иммунологическая эффективность отечественного иммуностропного препарата у детей при острых респираторных инфекциях с бронхообструктивным синдромом //Иммунология. – 2020. – 41 (3). –С. 249-255.
10. Цыганков А.Е., Овсянников Д.Ю., Афуков И.И. с соавт. Современный взгляд на лечение острого бронхолита в педиатрических ОРВИ: обзор литературы//Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. –2022. –№3. – С.111-123.
11. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children//Am Fam Physician. – 2017. – 95(2). – P. 94-99.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕТЕЙ С COVID-19 НА ФОНЕ МУКОВИСЦИДОЗА

Рузимуродов Н. Ф.^{1,2}, Мусаходжаева Д. А.¹, Исмоилов Ф. М.², Якубов Д. Р.³, Азизова З. Ш.¹

¹Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

²Ташкентский педиатрический медицинский институт,

³Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Mavzuning dolzarbligi. Pandemiya sharoitida COVID-19 bilan kasallangan mukovitsidozli bolalarda klinik va immunologik xususiyatlarini o'rganish juda dolzarb bo'lib bormoqda. Mukovitsidoz, surunkali kasalliksifatida, immunitet tizimiga alohida qiyinchiliklar tug'diradi, bu esa ushbu guruhdagi bemorlarni SARS-CoV-2 virusiga nisbatan zaiflashtiradi.

Tadqiqot usullari. Mukovitsidozi bo'lgan va COVID-19 bilan kasallangan bolalarda klinik ma'lumotlar va sitokinlar (IL-6, IL-8, TNF- α) darajasi tahlil qilindi.

Natijalar. Tadqiqot natijasi shuni ko'rsatdiki, mukovitsidozning turli og'irlik darajasidagi bolalarda COVID-19ning kechishiga qarab turli xil klinik va immunologik xususiyatlarga kuzatilarkan. Sitokinnarning yuqori darajalari, ayniqsa IL-6, IL-8 va TNF- α , har ikkala kasallikning og'ir darajalarida kuzatilishiga bog'liq. Sitokinlar darajasi kasallikni erta prognozlash, davolash usullarini tanlash uchun muhim ma'lumot beradi.

Xulosa. Ushbu tadqiqot COVID-19 pandemiyasi davrida mukovitsidozli bolalarda klinik va immunologik jihatlarini hisobga olgan holda individual yondashuvlarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: mukovitsidoz, COVID-19, sitokinlar, immunologiya.

COVID-19, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из главных медицинских и социальных проблем во всем мире. Однако для некоторых групп пациентов, таких как дети с хроническими заболеваниями, риск развития тяжелых форм заболевания может быть выше [2]. Одной из таких групп являются дети с муковисцидозом - генетическим нарушением, которое влияет на дыхательную и пищеварительную системы.

Муковисцидоз, также известный как кистозный фиброз, является наследственным генетическим нарушением, влияющим на железы внешней секреции, такие как слюнные, потовые и желудочные железы [3]. Главной характеристикой муковисцидоза является высокая вязкость и плотность секретов, которые выделяются этими железами, что приводит к затруднению их вывода. Преимущественно затрагиваются дыхательная и пищеварительная системы [1].

SUMMARY

Relevance. The study of clinical and immunological characteristics of children with COVID-19 against the background of cystic fibrosis is becoming highly relevant in light of the pandemic. Cystic fibrosis, as a chronic disease, poses special challenges to the immune system, which makes patients in this group vulnerable to the SARS-CoV-2 virus.

Methods. To achieve the goals of the study, clinical data and analysis of cytokine levels (IL-6, IL-8, TNF- α) in children with cystic fibrosis and COVID-19 of varying severity were used.

Results. The study found that children with cystic fibrosis have different clinical and immunological characteristics depending on the severity of cystic fibrosis and the course of COVID-19. Elevated levels of cytokines, especially IL-6, IL-8 and TNF- α , correlate with severe disease in both diseases. Cytokine levels provide important information for prognosis, selection of treatment strategies and monitoring of the condition.

Conclusion. This study underscores the need for deeper exploration of clinical and immunological aspects of this issue and the development of personalized care approaches for children with cystic fibrosis amidst the COVID-19 pandemic.

Keywords: cystic fibrosis, COVID-19, cytokine, immunology.

COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 и представляет собой острое респираторное заболевание, которое может протекать в различных формах, от асимптомных случаев до тяжелых осложнений [6].

Оба муковисцидоз и COVID-19 оказывают воздействие на дыхательную систему, и могут сопровождаться: повышенным риском инфекций; воспалением; потенциальными осложнениями. Понимание этих общих черт и схожих механизмов может помочь в разработке более эффективных стратегий лечения и поддержки детей, страдающих от COVID-19 на фоне муковисцидоза [4].

Взаимодействие между COVID-19 и муковисцидозом у детей является сложным процессом, включающим разнообразные иммунологические, молекулярные и патофизиологические механизмы. Исследования механизмов взаимодействия COVID-19 и муковисцидоза позволяют лучше понять,

как эти два заболевания взаимодействуют друг с другом и какие специализированные подходы могут быть разработаны для лечения и поддержки детей с муковисцидозом в случае инфицирования COVID-19 [1, 5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для более глубокого понимания клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза, мы решили провести комплексное иммунологическое исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены 56 детей в возрасте от 1 до 18 лет, страдающие от муковисцидоза и инфицированные COVID-19 и 15 детей для контрольной группы. Пациенты были отобраны из клинических баз данных различных медицинских учреждений. Клинические характеристики пациентов были оценены на основе анамнеза, симптомов заболевания, данных физического обследования и результатов лабораторных исследований. Внимание уделялось наличию лихорадки, кашля, затрудненного дыхания и других симптомов.

Для проведения иммунологического анализа из сыворотки крови пациентов измерялись уровни цитокинов, таких как интерлейкины (IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли (TNF- α) и других воспалительных маркеров. Также проводился анализ лимфоцитов и моноцитов с целью оценки состояния иммунной системы.

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием программного пакета SPSS. Для количественных переменных использовались средние значения и стандартные отклонения, для категориальных переменных – абсолютные и относительные частоты.

Статистические различия между группами были оценены с использованием анализа дисперсии (ANOVA) и критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках данного исследования 56 детей, страдающих различными формами муковисцидоза, были разделены на группы в зависимости от тяжести основного заболевания. Это позволило более точно исследовать влияние тяжести муковисцидоза на клинико-иммунологические характеристики детей с COVID-19.

1 группа - группа с легкой тяжестью муковисцидоза ($n = 26$). Дети с диагнозом муковисцидоза, но с относительно легким течением основного заболевания.

2 группа со средней тяжестью муковисцидоза ($n = 17$): дети с более средней степенью тяжести муковисцидоза.

3- группа - с тяжелой тяжестью муковисцидоза ($n = 13$): Дети с тяжелой формой муковисцидоза, у которых диагностированы серьезные осложнения и симптомы.

Такое разделение на группы позволило более дифференцированно оценить влияние тяжести муковисцидоза на клинические и иммунологические характеристики детей с коронавирусной инфекцией.

В первую группу были включены дети с диагнозом муковисцидоза, у которых основное заболевание имело относительно легкое течение. Уровни мукозальных секретов в дыхательных путях были не так высоки, как у более тяжелых случаев. Клинический образ был характеризуем менее выраженными симптомами дыхательных нарушений и инфекций. Уровни цитокинов IL-6 и IL-8 в этой группе детей с легкой тяжестью муковисцидоза и COVID-19 были повышены по сравнению с контрольной группой. IL-6 было $17,28 \pm 1,93$ пг/мл ($P < 0,05$), это было 4,6 раза выше чем контрольной группы ($3,76 \pm 0,32$ пг/мл). В тоже время концентрация IL-8 повышена на 3,4 раза (в 1 группе было $64,1 \pm 2,73$ пг/мл ($P < 0,05$), в контрольной группе было $19,01 \pm 2,51$ пг/мл). Уровень TNF- α не показал статистически значимых различий между контрольной группой, было незначительно повышено и составило $10,21 \pm 1,08$ пг/мл, в контрольной группе было $9,47 \pm 1,12$ пг/мл. Это может указывать на специфичность изменений IL-6 и IL-8 при муковисцидозе в связке с COVID-19.

Во вторую группу были включены дети с более средней степенью тяжести муковисцидоза. Они имели более заметные симптомы дыхательных нарушений, такие как кашель, затрудненное дыхание, и повышенные уровни мукозальных секретов. Уровни цитокинов IL-6 и IL-8 в этой группе также были повышены ($26,19 \pm 2,42$ пг/мл ($P < 0,05$), $94,57 \pm 4,51$ пг/мл ($P < 0,05$) соответственно) и, возможно, даже более значительно по сравнению с группой с легкой тяжестью муковисцидоза. IL-6 был повышен в 7 раз, IL-8 был в 5 раз выше, чем в контрольной группе. Это может быть связано с более активным воспалительным ответом из-за нарушения структуры дыхательных путей и более высокой аккумуляцией мукозы. Цитокины IL-6 и IL-8, помимо своей роли в воспалении, также могут способствовать активации фагоцитов и миграции лейкоцитов к месту инфекции. Во второй группе уровень TNF- α был достоверно повышен до $24,17 \pm 2,17$ пг/мл ($P < 0,05$), это составило в 2,2 раза больше чем в контрольной группе. Повышение уровней TNF- α у детей со средней степенью тяжести муковисцидоза, инфицированных коронавирусом (COVID-19), может иметь несколько объяснений и клинических следствий: воспалительный ответ: TNF- α — это провоспалительный цитокин, который участвует в регуляции воспалительных процессов в организме, повышение уровней TNF- α может свидетельствовать о наличии сильного воспалительного ответа, который может быть вызван как COVID-19, так и муковисцидозом, в этом случае повышенные уровни TNF- α могут быть частью организма в попытке борьбы с воспалением; муковисцидоз и воспаление: муковисцидоз характеризуется

хроническими воспалительными процессами в дыхательных путях, эти воспалительные процессы могут увеличить уровни TNF- α как часть общего воспалительного ответа организма.

Дети, страдающие тяжелой формой муковисцидоза и инфицированные COVID-19, представляют особую группу пациентов, которые находятся в высоком риске для развития серьезных осложнений, как бронхиальные расширения и фиброз легких. В третьей группе показатели цитокинов были значительно повышены и резко отличались от других групп, здесь повышение уровней цитокинов может быть связано с более высоким уровнем воспаления, вызванного уже существующими изменениями в легких. Уровень IL-6 составил $39,71 \pm 4,59$ пг/мл ($P < 0,05$), это было в 10,6 раза выше чем контрольной группе. В тоже время уровень IL-8 был повышен в 5,8 раз и составил $109,61 \pm 7,09$ пг/мл ($P < 0,05$). Цитокин IL-6, в частности, играет ключевую роль в регуляции воспаления, мобилизации иммунных клеток и индукции других цитокинов. Возможно, повышенные уровни IL-6 и IL-8 свидетельствуют о повышенной активации иммунной системы для борьбы с вирусом и восстановлении дыхательных путей.

COVID-19 также вызывает воспаление, особенно в дыхательных путях. У детей с муковисцидозом, уже имеющими хронические воспалительные процессы, инфекция COVID-19 может усилить воспаление и следовательно, повысить уровни TNF- α . В этой группе уровень TNF- α был $40,46 \pm 4,29$ пг/мл ($P < 0,05$). Повышенные уровни TNF- α могут содействовать усилению иммунного ответа и борьбе с вирусной инфекцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обсуждение результатов и важность уровня измерения цитокинов при рассмотрении клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза легкого, среднетяжелого и тяжелого течения имеет важное значение для понимания особенностей этой группы пациентов. Дети с легким муковисцидозом и COVID-19 могут иметь меньшие изменения в уровнях цитокинов. Это может свидетельствовать о том, что их иммунные системы более успешно справляются с вирусной инфекцией без значительного воспалительного ответа (5). Это может быть положительным аспектом, поскольку слишком сильная воспалительная реакция может ухудшить состояние дыхательных путей.

Исследование имеет свои ограничения, включая ограниченный размер выборки и ретроспективный характер. Дальнейшие исследования могут включать более масштабные когортные исследования с проспективным мониторингом состояния пациентов в долгосрочной перспективе. Также важно более детально изучить механизмы иммунологической дисфункции у детей с муковисцидозом и COVID-19 для разработки эффективных методов поддержания иммунитета и управления воспалительным ответом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Измерение уровней цитокинов является важным инструментом для оценки клинико-иммунологических характеристик детей с COVID-19 на фоне муковисцидоза разной степени тяжести. Эти данные помогают врачам лучше понять состояние пациентов, принимать обоснованные решения о лечении и мониторинге, а также определить риск развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bodas M, Vij N. Adapting proteostasis and autophagy for controlling the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Front Pharm.* – 2019;10:20.
2. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* – 2020;8:e35–e36.
3. Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.04.012>.
4. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, Mutton KJ, Guiver M, Morris J, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* – 2014. – 69. – P. 247-53.
5. Ornatowski W, Poschet JF, Perkett E, Taylor-Cousar JL, Deretic V. Elevated furin levels in human cystic fibrosis cells result in hypersusceptibility to exotoxin A-induced cytotoxicity. *J Clin Invest.* – 2007. – 117:3489–97.
6. Poli P, Timpano S, Goffredo M, Padoan R, Badolato R. Asymptomatic case of Covid-19 in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.03.017>.

УДК: 616.24-002: 616.223-007.271 [-0533]

РОЛЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Туракулова Х.Э., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,

Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади: асосий этиологик омилларни ўрганиш ва болаларда бронхообструктив синдромда (БОС) клиник хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. 2019-2022 йиллар давомида ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги педиатрия аллергология ва пульмонология бўлимида, шунингдек Андижон шаҳар болалар касалхонасида, Андижон туман кўп тармоқли Марказий поликлиникаси стационарида даволанаётган болаларнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш ўтказилди. Бронхопулмонар патологияси бўлган 1 ёшдан 15 ёшгача бўлган болаларнинг 6965 та касаллик тарихи, улардан 1208 (17%) нафари БОС таъхиси қўйилган болалар, ва улар 3 гуруҳга бўлинган. БОС ривожланишининг хавф омилларини баҳолаш эпидемиологик таҳлилда статистик усулларга мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари. тадқиқот асосида биз барча тадқиқот гуруҳларида касал бўлган болаларнинг клиник кузатувлари натижалари шуни кўрсатдики, ООБда, нозологиядан қатъи назар, нафас қисилиши, оғиз орқали хириллаш, нам йўтал ва ўпкада нам хириллашнинг узокроқ намоён бўлиши кузатилади.

Хулоса. Тадқиқотга кўра, барча гуруҳларда ООБ билан касалланган болаларнинг клиник кузатувлари натижаларини солиштирганда, нафас қисилиши, оғиз орқали хириллаш, нам йўтал ва нам тирнашларнинг узокроқ намоён бўлиши аниқланди. Тадқиқот шуни кўрсатдики, бронхообструктив синдромнинг этиологик тузилишида ўткир обструктив бронхитда респиратор-синцитиал вирус 62,0%, БОС билан РБ 82,0%, аденовирус 16,0% ва 14,2%, метапневмовирус% ва 180% да аниқланган, параинфлуэнца вируси мос равишда 12,0% ва 10,0% аниқланган.

Калит сўзлар: бронхообструктив синдром, болалар, қайталанувчи бронхит, вируслар.

SUMMARY

The aim of the study: to study the main etiological factors and to identify the features of the clinical course of bronchoobstructive syndrome in children.

Materials and methods of the study. A retrospective analysis of the medical histories of children for the period 2019-2022 who were on inpatient treatment in the Department of Pulmonology of the RSNPMC of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and Allergology, as well as in the City Children's Hospital of Andijan, Andijan district Multidisciplinary Central Polyclinic. 6965 medical histories of children aged 1 to 15 years with bronchopulmonary pathology, of these, 1208 (17%) children with an established diagnosis of BOS, 1208 children were divided into 3 groups with diagnoses. The assessment of risk factors for the development of BOS was carried out using statistical methods in epidemiological analysis.

Results of the study. Based on the study, we found that the results of clinical observations of children, patients in all study groups showed that in OOB, regardless of nasology, there is a longer manifestation of shortness of breath, oral wheezing, wet cough and wet wheezing in the lungs.

Conclusion. According to the study, it was revealed that a comparison of the results of clinical observations of children sick in all study groups with OB, regardless of nasology, there was a longer manifestation of shortness of breath, oral wheezing, wet cough and moist rales in the lungs. The study showed that in the etiological structure of broncho-obstructive syndrome, respiratory syncytial virus was detected in acute obstructive bronchitis in 62.0%, in RB with BOS in 82.0%, adenovirus in 16.0% and 14.2%, metapneumovirus in 12.0 % and 8.0%, parainfluenza virus 12.0% and 10.0%, respectively.

Keywords: children, broncho-obstructive bronchitis, risk factors, retrospective analysis.

В последние десятилетие мы наблюдаем увеличение числа обструктивных бронхитов у детей [1,4], что связано с увеличением количества детей, страдающих от респираторных заболеваний, и неблагоприятными факторами окружающей среды. Около 25-31% госпитализированных детей с ОРВИ имеют

бронхообструктивный синдром [2,3]. Наиболее часто обструктивный бронхит вызывается респираторно-синцитиальным вирусом (50%), реже - вирусом парагриппа, гриппа и аденовирусом. В 30-50% случаев бронхообструкция может рецидивировать при последующих респираторных заболеваниях, а в 15-30%

случаев может развиваться бронхиальная астма [4]. Смешанные вирусные инфекции также играют значительную роль [5,6]. Респираторно-синцитиальная и хламидийная инфекции играют этиологическую роль в возникновении рецидивов бронхиальной обструкции. У детей с обструктивным бронхитом отмечаются различные изменения в иммунном статусе, такие как изменение функциональной активности фагоцитирующих клеток, дефицит НК-клеток, снижение показателей клеточного иммунитета, дисиммуноглобулинемия и дефицит IgA [1,5].

Таким образом, изучение факторов и механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с респираторными инфекциями является актуальной задачей, учитывая растущую тенденцию острого респираторного заболевания у детей и его последствия [4,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить основные этиологические факторы и выявить особенности клинического течения при бронхообструктивном синдроме у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей за период 2019-2022 гг., находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз и аллергологии, а также в Городской детской больнице города Андижана, Андижанской районной многопрофильной центральной поликлинике. На основании ретроспективного анализа 6965 историй болезни детей в возрасте от 1 до 15 лет с бронхолегочной патологией, из них, 1208 (17%) детей с установленным диагнозом БОС, которые были разделены на 3 группы с диагнозами. I гр. 966 детей с внебольничной пневмонией острым течением с обструктивным синдромом; II гр. – острым обструктивным бронхитом (ООБ) – 72 (6%) детей; III – гр. - рецидивирующий бронхит с бронхообструктивным синдромом (РБ с БОС) – 170 (14%) детей. Оценка факторов риска развития БОС проведена по статистическим методам в эпидемиологическом анализе.

Для оценки рисков факторов развития заболевания было проведено исследование, которое включало тщательный анализ жалоб, анамнеза пациентов, результатов общего осмотра, физикальных методов обследования, общеклинических лабораторных, микробиологических и инструментальных методов исследования в соответствии с установленными протоколами.

Для диагностики особенностей клинического течения заболевания использовались данные параклинических методов исследования, включая общий анализ крови, мочи, кала, рентгенологические исследования грудной клетки, пульсоксиметрию и заключения специалистов. Были проведены обследования детей в возрастной группе от 1 до 15 лет. Распределение детей по возрасту показало, что внебольничной пневмонией с обструктивным синдро-

мом чаще встречается 1-3 лет 800 (83%), у детей в возрасте 4-6 зарегистрировано 125 (13%), 7-11 лет 32 (3%), тогда как у детей 12-15 лет составила 9 (1%).

У всех обследованных детей до года, которые болели острым обструктивным бронхитом (ООБ) чаще (44%), чем дети старшего возраста (4-6 лет - 23%, 7-11 лет - 24%, 12-15 лет - 9%). У 35 детей с ООБ (48%) повторные случаи острых респираторных инфекций (ОРИ) более 6 раз в год, а у 88 детей с респираторной бронхиолитической обструкцией (РБ с БОС) - 52%. Большинство детей с ООБ (72%) имели дефицитные состояния и неблагоприятный преморбидный фон: 31 (43%) и 95 (56%) детей были рано переведены на искусственное вскармливание, у 40 (56%) в анамнезе было перинатальное поражение ЦНС, а у 25 (35%) и 82 (48%) - рахит, у 70 (97%) и 59 (82%) и 156 (92%) - анемия.

При поступлении в отделение больных с обструктивным бронхитом (ООБ), основными клиническими проявлениями заболевания была дыхательная недостаточность. У 33 (55,0%) больных наблюдалась слабость, а у 49 (81,6%) - сниженный аппетит. Нарушение сна, бледность кожи и одышка были отмечены во всех 60 (100,0%) случаях.

У 19 (31,6%) детей наблюдался цианоз носогубного треугольника. Температура тела при поступлении была фебрильной у 11 (18,3%) пациентов и субфебрильной у 17 (28,3%). У 49 (81,6%) больных кашель был сухим, а у 11 (18,3%) - влажным. При аускультации легких, на фоне жесткого дыхания, у 47 (78,3%) больных выслушивались сухие хрипы, а у 13 (21,6%) - влажные хрипы. При перкуссии грудной клетки у 53 (88,3%) пациентов был определен коробочный оттенок перкуторного звука.

У детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной обструкцией (БОС), обострение характеризовалось резким или подострым началом, кашлем, который вначале был сухим у 5 (8,3%) пациентов и влажным у 55 (91,7%). Сухой кашель был приступообразным, чаще проявлялся ночью, а после 5-6 дней лечения становился влажным. Цианоз носогубного треугольника был у 39 (65,0%) пациентов, а сухость кожи - у 70,0% больных. Аускультативные признаки варьировали и в основном зависели от степени поражения слизистых бронхов. Сухие хрипы были выслушаны у 8 (13,3%) детей, а влажные проводные хрипы - у 52 (86,7%) детей.

При рентгенологическом исследовании все 60 (100%) пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной обструкцией (БОС) проявляли признаки бронхиальной обструкции, такие как расширение легочной ткани, повышение ее прозрачности, горизонтальное расположение ребер, широкие межреберные промежутки, уплощение и низкое стояние легочного рисунка.

Острые респираторные вирусные инфекции могут быть как фактором риска для развития бронхиальной астмы, так и причиной последующих обостре-

ний этого заболевания. Воздействие респираторной вирусной инфекции на течение бронхиальной астмы осуществляется через воспалительные процессы, индуцированные вирусами, увеличение реактивности бронхов и активацию синтеза IgE.

Связь между обострениями бронхиальной астмы и острыми респираторно-вирусными инфекциями наблюдалась у 70% детей, особенно тяжело переносящих детей в возрасте до 3 лет. У 29% детей младшего возраста (до 3 лет) была диагностирована

пневмония, при этом у 11% пациентов она протекала с тяжелыми симптомами, требующими стационарного лечения.

В группе пациентов с обструктивными бронхитами (ООб) предшествующие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) встречались значительно реже - только в 12,5% случаев, а пневмония встречалась вдвое реже - также только в 12,5% случаев. В рисунке 1 представлены результаты вирусологического исследования мокроты.

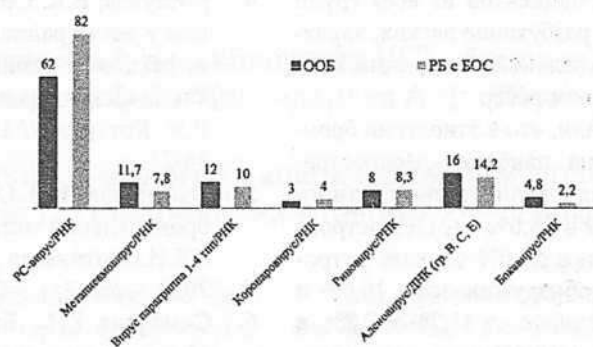


Рис. 1. Вирусологическое исследование у обследованных больных, %.

Основной этиологический фактор, связанный с респираторным синцитиальным (РС) вирусом, был обнаружен в 62% случаев с ООб и в 82% случаев с респираторным бронхитом (РБ) с бронхиальной обструкцией (БОС). Также были обнаружены другие этиологические факторы: у 11,7% пациентов с ООб были выявлены метапневмовирус и РНК, в сравнении с 7,8% в основной группе; при аденовирусной инфекции не было достоверной разницы (16% против 14,2%); также были обнаружены вирус парагриппа, коронаровирус и другие сходные этиологические

факторы как при РБ с БОС.

Динамика распространения этиологических агентов при остром обструктивном бронхите свидетельствует о том, что наибольшее количество случаев РС-вирусной инфекции было зафиксировано в холодное время года. Анализ распространенности основных этиологических факторов при бронхиальной обструкции показал, что частота встречаемости РС-вируса значительно возросла и не зависела от времени года.

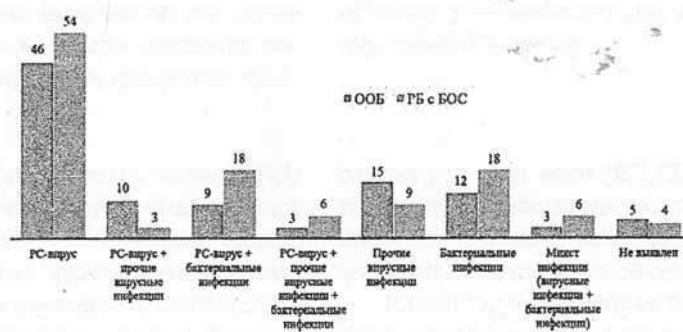


Рис. 2. Этиологическая структура ОБ и ОБРТ в группах больных в зависимости от тяжести бронхиальной обструкции, (%).

Из рисунка 1 видно, что у пациентов с бронхиальной обструкцией были выявлены как вирусные, так и бактериальные инфекции, как в изолированной форме, так и в сочетании.

Больше пациентов с бронхиальной обструкцией (ОБ) имеют РС-вирусную инфекцию, как отдельно, так и в сочетании с бактериальной или другими вирусными инфекциями.

У детей с ОБ РС-вирусная инфекция была обнаружена в 46%, а у больных РБ с ОБ в 54%. Наибольшая разница между группами была при наличии РС-вируса в сочетании с бактериальной инфекцией, где это сочетание встречалось в 3,3 раза чаще в группе с ОБ (10% против 3%).

Выявление РС-вирусной инфекции, как в отдельной форме, так и в сочетании с бактериальной инфек-

цией, у детей с острыми обструктивными бронхитами и рецидивирующими обструктивными бронхитами свидетельствует о тяжелом течении заболевания.

ВЫВОДЫ

1. При анализе результатов наблюдений за детьми, больными различными формами бронхиальной обструкции (ООБ), выяснилось, что независимо от конкретного диагноза, проявления одышки, хрипов и кашля влажного характера в легких у таких пациентов продолжительны. Рентгенологический анализ выявил, что большинство пациентов из всех групп имели диагностированное разбухание легких, характерное для синдрома бронхиальной обструкции, с горизонтальным расположением ребер.

2. Исследования показали, что в этиологии бронхообструктивного синдрома наиболее распространенной причиной является респираторно-синтициальный вирус, выявленный в 46,0% случаев острого обструктивного бронхита и в 54,0% случаев острого РБ с ООБ. Аденовирус обнаруживался в 16,0% и 14,2% случаев, метапневмовирус - в 11,7% и 7,8%, а вирус парагриппа - в 12,0% и 10,0%, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной бо-

лезни легких. - М.: Атмосфера.- 2022. - С. 16.

2. Зайцева, О.В. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста/О.В. Зайцева// Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2021.- №1.- С. 40-51.
3. Зубаренко, А.В. Основные принципы этиопатогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома у детей / А.В. Зубаренко, О.А. Портнова, Т.В. Стоева //Здоровье ребенка.- 2020. - №7. - С. 14-16.
4. Котлуков, В.К. Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В.К. Котлуков // Педиатрия. - 2019. - №3. - С. 14-21.
5. Охотникова Е.И. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Е.И.Охотникова // Современная педиатрия. - 2020. - №2(24). - С.32-34.
6. Семенова Р.И., Богданов Н.А., Маскеев К.М. Методические аспекты идентификации этиологической значимости антропогенных загрязнений в генезе хронического бронхита // Тер.архив. - 2019. - №7. - С. 54-58.

НЕОНАТОЛОГИЯ

УДК 616:612.017.11

ОБЗОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РОЛИ РОДСТВЕННЫХ БРАКОВ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Исмаилова А.А., Абдихакимов А.Н., Хабибулаев Ш.З., Арипова Н.Б.,
Еримбетова И.О., Ибрагимова С.З., *Каландарова А.Н., *Жиемуратова Г.К.,
*Кадырова А.М.

Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии МЗ РУз,
Нукусский филиал института иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Қариндош никоҳ-бу интенсив халқ таълими кампанияси орқали ҳал қилиниши керак бўлган муҳим ижтимоий ва соғлиқни сақлаш масаласи. Қариндош никоҳлар кенг тарқалган баъзи мамлакатларда давлат таълим дастурларига ва генетик маслаҳат ва репродуктив хавфни баҳолаш учун имкониятлар яратилишга шошилинч эҳтиёж мавжуд. Ушбу муаммо Ўзбекистонда ҳам долзарбдир, бу ерда турмуш қурмаган ёш аёллар ва эркакларга, айниқса оилаларида генетик касалликка чалинганларга, уларнинг потенциал хавф-хатарлар тўғрисида хабардорлигини оширишга қаратилган таълим дастурлари зарур. Қариндошлик хавфи ҳақида умумий аҳолини хабардор қилиш муҳимдир. Сиз генетик касалликларнинг олдини олиш учун никоҳдан олдин текширувни тақлиф қилишингиз мумкин, айниқса, қариндош никоҳлар даражаси юқори бўлган жамиятда.

Калит сўзлар: бирламчи иммунитет танқислиги, иммунитетнинг тузма хатолари, никоҳлар, иммунитет, ҳужайравий иммунитет, гуморал иммунитет.

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД) или Врожденные ошибки иммунитета представляют собой гетерогенную группу генетических заболеваний с различными типами наследования. Данная обзорная статья посвящена изучению и описанию частоты кровнородственных браков в семьях больных ПИД [1,2,6,9].

Первичные иммунодефицитные расстройства являются относительно редкими расстройствами, характеризующимися необычной восприимчивостью к инфекциям и предрасположенностью к развитию аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [3,4,7,10].

На сегодняшний день в классификации ПИД выявлено и классифицировано более 400 различных расстройств [8,11]. При этом, частота различных типов иммунодефицитных расстройств варьируется в

SUMMARY

Consanguineous marriage is an important social and health issue that should be addressed through an intensive public education campaign. In some countries where consanguineous marriages are common, there is an urgent need for State educational programs and the provision of opportunities for genetic counseling and reproductive risk assessment. This problem is also acute in Uzbekistan, where educational programs are needed that should be aimed at unmarried young women and men, especially those who had a genetic disease in their families, in order to increase their awareness of potential risks. It is important to inform the general population about the dangers of consanguinity. You can offer a premarital examination to avoid genetic diseases, especially in a community where the rate of consanguineous marriages is high.

Keywords: primary immunodeficiency, innate errors of immunity, related marriages, immunity, cellular immunity, humoral immunity.

разных регионах мира [6,7,12,15]. Хотя гены, ответственные за некоторые из этих расстройств, были идентифицированы, конечно многое еще предстоит выяснить об этих расстройствах [6,9].

Известно, что кровные браки могут увеличить риск аутосомно-рецессивных расстройств и многофакторных заболеваний [6,8,9,11]. Учитывая повышенный риск физических и психических расстройств у потомства, кровное родство имеет важные последствия для общественного здравоохранения [10,15].

Кровнородственные браки были давней социальной привычкой среди иранцев [11,15]. Ранние свидетельства о кровном родстве были описаны в иранской мифологической литературе. Распространенность кровнородственных браков в популяции зависит от демографических, социальных, культурных и религиозных факторов [3,6]. Следовательно, частота

кровнородственных браков варьируется по всему миру. Хотя эта частота очень низка в США и во многих европейских странах, браки с родственниками являются общей чертой семейных систем на Ближнем Востоке и в некоторых азиатских странах [4,7].

Например, исследования показали, что уровень кровного родства варьировался от 20% до более чем 70% мусульманского населения Ближнего Востока [3,6]. Так, Иран является одной из стран Ближнего Востока с высоким уровнем кровного родства [1,3].

Также, кровное родство распространено во многих регионах Азии и Африки из-за социально-экономических, культурных и религиозных факторов [4,8]. Так, в некоторых регионах имеются данные о средней доли кровных браков, к сожалению, в Узбекистане таких данных нет. Так, средняя доля кровнородственных браков в Иране составляет 38,6%, варьируясь от 15,9% в северных провинциях до 47,0% [5,11]. По некоторым источникам в странах Азии общий показатель кровнородственных браков составил до 65,6%, что значительно выше, чем в обычной популяции.

Несмотря на то, что исследования, проведенные в арабских странах, сообщают об очень высокой доле кровнородственных браков, в 12-15 раз больше таких браков у иранских пациентов ПИД выше, чем в других странах [7,14].

В литературе имеются данные о кровнородственных браках, которые наиболее распространены у пациентов с аутосомно-рецессивным наследованием, таким как синдром Чедиака-Хигаши, тяжелый комбинированный иммунодефицит, атаксия-телеангиэктазия, синдром Швахмана-Даймонда, тяжелая врожденная нейтропения, дефекты адгезии лейкоцитов и хронический кожно-слизистый кандидоз и др. [2,7,11,14]. Следует отметить, что несколько типов ПИД не имеют единую схему наследования, в то время как на них явно влияют генетические факторы [7,10]. Такими примерами являются распространенный переменный иммунодефицит и селективный дефицит IgA, которые имеют переменное наследование, и первичный CD4 дефицит, селективный дефицит класса IgG и синдром гипер-IgE, наследственность которых неизвестна [10,14]. Кровнородственные браки также были распространены среди родителей детей с хроническим гранулематозным заболеванием [7,15]. Это заболевание может передаваться по наследству либо по Х-сцепленной, либо по аутосомно-рецессивной линии, из которых на долю Х-сцепленной приходится около 70% всех пациентов [2,7].

Так, наиболее распространенной формой были браки между двоюродными братьями и сестрами о кровном родстве родителей пациентов, причем предпочтение отдается двоюродным братьям [6,7]. Показатели кровнородственных браков между двоюродными братьями, троюродной сестрой и не только троюродными братьями составили 42,7%, 10,5% и 12,4%, соответственно [7,14]. Самый высокий риск передачи генетических нарушений связан с браками

первой степени родства [1,3]. В связи с этим, в семьях с аутосомно-рецессивными врожденными иммунодефицитами основной проблемой является отсутствие пренатальной диагностики [9,14]. Также, чтобы избежать генетических заболеваний, можно было бы рекомендовать добрачное обследование, особенно в сообществе, где высок уровень кровнородственных браков. Необходимо учитывать такие важные факторы, как религиозные убеждения и необходимость пренатальной диагностики.

Следовательно, кровный брак является важной социальной проблемой и проблемой здравоохранения, которая должна решаться с помощью интенсивной кампании просвещением населения. В некоторых странах, например Ирана, где распространены кровнородственные браки, существует острая необходимость в государственных образовательных программах и в предоставлении возможностей для генетического консультирования и оценки репродуктивного риска. Данная проблема остро стоит и в Узбекистане, где необходимы образовательные программы, которые должны быть направлены на незамужних молодых женщин и мужчин, особенно тех, у кого было генетическое заболевание в их семьях, с тем чтобы повысить их осведомленность о потенциальных рисках.

Так можно ознакомиться с публикациями, где приведены данные анализа 515 иранских пациентов с ПИД за 25-летний период [4,7,8,11,3]. Средняя доля кровнородственных браков среди больных ПИД составила 65,6%, в то время как в целом по стране этот показатель составил 38,6%. Частота кровного родства составила 77,8% при клеточных иммунодефицитах, 75,8% при комбинированных иммунодефицитах, 72,5% при дефектах фагоцитарной функции, 58,6% при других иммунодефицитах, 54,1% при преимущественном дефиците антител и 50% при дефиците комплемента. При этом все пациенты с иммунодефицитом на фоне других заболеваний имели близкородственных родителей. Такие браки наиболее часто встречались у родителей пациентов с синдромом Чедиака-Хигаши, тяжелыми комбинированными иммунодефицитами, первичным дефицитом CD4, атаксией-телеангиэктазией, селективным дефицитом класса IgG, хронической гранулематозной болезнью и синдромом Швахмана [5,8,9,13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьменко Н.Б. и др. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – т. 15, №1. – С. 10–16.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* – 2014. – 5:162.

3. Al-Herz W, Aldhekri H, Barbouche MR, Rezaei N. Consanguinity and primary immunodeficiencies. *Hum Hered.* – 2014. – 77(1-4):138-43.
4. Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet.* – 2013. – 14(5):307-20.
5. Fischer A. Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity.* – 2007. – 27(6) : 835-45.
6. Dusi S, Poli G, Berton G, Catalano P, Fornasa CV, Peserico A. Chronic granulomatous disease in an adult female with granulomatous cheilitis. Evidence for an X-linked pattern of inheritance with extreme lyonization. *Acta Haematol.* – 1990. – 84(1).P. 49-56.
7. Lun A, Roesler J, Renz H. Unusual late onset of X-linked chronic granulomatous disease in an adult woman after unsuspecting childhood. *Clin Chem.* – 2002. – 48(5): 780-1.
8. Miyazaki S, Shin H, Goya N, Nakagawara A. Identification of a carrier mother of a female patient with chronic granulomatous disease. *J Pediatr.* – 1976. – 89(5):784-6.
9. Martínez-Feito A, Melero J, Mora-Díaz S, Rodríguez-Vigil C, Elduayen R, GonzálezGranado LI, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome due to somatic FAS mutation (ALPS-sFAS) combined with a germline caspase-10 (CASP10) variation. *Immunobiology.* – 2016. – 221(1):40-7.
10. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2009. – 15(1, Suppl). P. 84-90.
11. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM., eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. 2nd ed. Oxford University Press. –2007. – Pt 1:16-9.
12. Pessia E, Makino T, Bailly-Bechet M, McLysaght A, Marais GA. Mammalian X chromosome inactivation evolved as a dosage-compensation mechanism for dosage-sensitive genes on the X chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2012. – 109(14):5346-51.
13. Rezaei N, Mohammadinejad P, Aghamohammadi A. The demographics of primary immunodeficiency diseases across the unique ethnic groups in Iran, and approaches to diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci.* – 2011. – 1238. P. 24-32.
14. Rösen-Wolff A, Soldan W, Heyne K, Bickhardt J, Gahr M, Roesler J. Increased susceptibility of a carrier of X-linked chronic granulomatous disease (CGD) to *Aspergillus fumigatus* infection associated with age-related skewing of lyonization. *Ann Hematol.* – 2001. – 80(2):113-5.
15. Zhu Q, Zhang M, Blaese RM, Derry JM, Junker A, Francke U, et al. The WiskottAldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood.* – 1995;86(10):3797-804. Available at: [http://www-ncbi.nlm.nih.gov/ezp-prod1.hul.harvard.edu/pubmed/7579347](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ezp-prod1.hul.harvard.edu/pubmed/7579347)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЗАТЯЖНОЙ ФОРМЫ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХИ

Салихова К.Ш., Туракулова Т.М., Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И., Арипова Д.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗРУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Neonatal sariqlikning cho'ziluvchan shaklida metabolik dorilarni qo'llashning samaradorligi va xavfsizligini baholash. Davolash usullariga qarab kasallikning klinik belgilarining qiyosiy dinamikasini o'rganish.

Materiallar va usullar. Neonatal sariqlikning cho'ziluvchan shakli bo'lgan neonatal patologiya bo'limiga yotqizilgan 47 nafar bola tekshirildi. Birinchi guruh bolalari, tarkibida L-karnitin, Omega-3, Koenzim Q10 bo'lgan Fersikard kids-ni qabul qilishdi. Ikkinchi guruh bolalari L-karnitinni qabul qilishdi. Neonatal sariqlik bilan tekshirilgan barcha bolalar umumiy klinik, biokimyoviy, instrumental tahlillar va nevropatolog ko'rigidan o'tkazilgan.

Natijalar. Olingan ma'lumotlarga ko'ra, bolalarning birinchi guruhida, qabul qilingan kundan boshlab 10-kuni, neonatal sariqlikning o'rtacha va og'ir darajasi 9 (28,1%) bolalarda, ikkinchi guruhda esa 6 (40,0%) bolalarda engil darajaga o'zgargan. 10-kuni, kasalxonadan chiqishdan oldin, birinchi guruh bolalarida yig'lash paytida iyak va qo'llarning o'rtacha, kam uchraydigan titrashi 2 (6,3%) davom etdi va ikkinchi guruh bolalarida bu alomat 2,1 baravar ko'p edi. Birinchi guruh bolalari qabul qilingan paytidan uyga ruxsat berilguncha o'rtacha 543 gramm, ikkinchi guruh bolalari esa 328 gramm qo'shdilar.

Xulosa. Shunday qilib, bolalarda davolanish natijasida ishtaha yaxshilanadi, to'qimalar turgori yaxshilanishi va vaznida sezilarli o'sish kuzatildi. Motor va kognitiv faolliklar oshdi (o'yinchoqlarga qiziqish). Davolash natijalari preparatning anabolic ta'siridan ishonchli dalolat beradi. Bundan tashqari, Fersikard Kids bilan davolanish fonida oqsillarni assimilyatsiya qilish ko'effitsientining ijobiy dinamikasi va umumiy zardob oqsili darajasining oshishi qayd etildi.

Kalit so'zlar: neyrotoksiklik, karnitin, giperbilirubinemiya, gipoksiya, oziqlantirish.

SUMMARY

Objective. To evaluate the efficacy and safety of metabolic drugs in prolonged form of neonatal jaundice. To study comparative dynamics of clinical symptoms of the disease depending on the treatment methods.

Materials and methods. 47 children with prolonged form of neonatal jaundice who were hospitalized in the neonatal pathology department were examined. Children of the first group took Fersikard Kids, which contains L-carnitine, Omega-3, Coenzyme Q-10. Children of the second group took L-carnitine. All examined children with neonatal jaundice underwent general clinical investigations, biochemical investigations, instrumental studies and neuropathologist consultation.

Results. According to the data obtained, in the first group of children, on the 10th day from admission, the moderate to severe degree of neonatal jaundice changed to mild degree in 9(28.1%) children, and in the second group, 6(40.0%) children. On the 10th day, before discharge from the hospital, in children of the first group, moderate, rare tremor of the chin and hands persisted in 2(6.3%) during crying, and in children of the second group this symptom was 2.1 times more frequent. The children of the first group added an average of 543 grams from the moment of admission to discharge, and the children of the second group - 328 grams.

Conclusion. Thus, as a result of treatment in children appetite improves, there is a significant gain in body weight while maintaining good tissue turgor and general tone. Motor activity increases, cognitive activity is activated (interest in others, in toys). The results of treatment convincingly testify to the anabolic effect of the drug. In addition, against the background of treatment with Fersikard Kids more pronounced positive dynamics of protein assimilation coefficient and increase in the level of total serum protein were noted.

Keywords: neurotoxicity, carnitine, hyperbilirubinemia, hypoxia, feeding.

Проблема неонатальных желтух, вызванных не-прямой гипербилирубинемией, не теряет своей актуальности в практике неонатолога в связи с ростом распространенности и высоким риском развития осложнений, обусловленных нейротоксичностью не-прямого билирубина [11].

Течение неонатального периода оказывает важ-ное влияние на формирование различных неврологи-ческих нарушений у детей раннего возраста. Особое

внимание заслуживает неонатальная желтуха. На современном этапе педиатры и детские неврологи отмечают рост неонатальных желтух с затяжным течением. К патологическим критериям затяжной желтухи относят длительность свыше 14 дня жизни и повышение общего билирубина сыворотки крови (ОБС) выше 85 мкмоль/л [7,12].

Негативное влияние билирубина на нейрон осу-ществляется в условиях измененной мембранной

проницаемости, нарушенных клеточных регуляторных механизмов, а также механизмов мембранного транспорта. В организме возникают поражения стриарных отделов экстрапирамидной нервной системы, а также другие изменения со стороны нервной системы, в частности, потеря слуха и замедление психомоторного развития. Дискинезии или экстрапирамидные гиперкинезы считаются непроизвольными избыточными движениями, которые вызваны поражением базальных ганглиев и взаимосвязанных с ними структур [3,9,14,15].

Тяжесть клинического состояния недоношенного ребенка в неонатальном периоде, необходимость применения множества препаратов для поддержания его жизни, небольшой объем экзогенного питания и недостаточное всасывание в желудочно-кишечном тракте формируют вторичный постнатальный карнитинный дефицит. По мнению сотрудников отделения коррекции развития детей раннего возраста Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий и кафедры детских болезней Волгоградского государственного медицинского университета, недоношенным детям целесообразно назначать дозу препарата относительно более высокую, чем пациентам старшего возраста — не менее 100 мг на 1 кг массы в сутки [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность применения метаболических препаратов при затяжной форме неонатальной желтухи. Изучить сравнительную динамику клинических симптомов заболевания в зависимости от методов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы всего 47 детей с затяжной формой неонатальной желтухи, которые были госпитализированы в отделение патологии новорожденных. Из которых 32(68,0%) - основная группа и сравнительная – 15(32,0%). Средний возраст основной группы детей с затяжной формой желтухи составил $33,4 \pm 1,2$ дней, сравнительной группы - $31,5 \pm 1,5$. Средняя продолжительность желтухи в основной группе детей составил $29,6 \pm 1,7$, сравнительной группы – $28,9 \pm 1,9$. Средний вес детей при рождении – $3220 \pm 43,8$. Дети первой группы принимали Ферсикард кидс, в составе которого имеется L- карнитин, Омега-3, Коэнзим Q-10, препарат назначался по 5 капель 2 раза в день. Дети второй группы принимали L-карнитин по 5 капель 2 раза в день. Всем обследованным детям с неонатальной желтухой проведены общеклинические исследования (общий анализ крови, мочи, кала), биохимические исследования: общий белок, билирубин и его фракции, печеночные ферменты (АЛТ, АСТ). Инструментальные исследования: УЗИ по показаниям, нейросонография, Эхокардиография, консультация невропатолога.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было интересно анализировать анамнестические данные матерей в период беременности. Было

выявлено, что большое количество матерей 40(85,1%) перенесли ОРВИ, причем из них 22(46,8%) болели катаром верхних дыхательных путей 2-3 раза в течение беременности. Необходимо отметить, что из них 3(7,5%) перенесли пневмонию и лечились в стационарных условиях. В анамнезе больных, получивших антибактериальную терапию по поводу ОРВИ, пневмония, Covid-19, инфекция мочевыводящих путей, ОКИ составили 41(87,2%). Во втором триместре 2 (4,3%) матерей перенесли Covid-19- среднетяжелую форму. Наиболее часто встречающейся патологией являлась инфекция мочевыводящих путей, что составило 20(42,5%), из них у 12(60,0%) установлен хронический пиелонефрит и у 8(40,0%) – цистит. Из них, во время беременности, хронический пиелонефрит обострился у 5(41,7%) больных. По данным Р.А. Ушакова, TORCH инфекция также может являться причиной затяжной желтухи у детей [13].

Так по данным нашего исследования TORCH инфекция наблюдалась у 6(12,8%) и у этих матерей, которые составили 2(33,3), предыдущие беременности заканчивались выкидышами в раннем сроке. Гестоз зарегистрирован у 7(14,9%) матерей. Важно отметить, что у всех матерей беременность протекала с токсикозом в первом триместре, причем у 9 (19,1%) беременных зарегистрирован тяжелый токсикоз, которые лечились стационарно, у 38(80,8%) - наблюдался умеренный токсикоз. По данным О.А. Курышевой и соавт. отмечают, что одним из значимых факторов приводящих к затяжному течению данного состояния является гипоксия головного мозга [8].

В условиях гипоксии задерживается созревание ферментативных систем печени, снижается их функциональная активность в неонатальном периоде. Снижение белок синтетической функции печени у детей, перенесших гипоксию, приводит к снижению уровня альбумина в плазме крови, увеличивая тем самым токсичность непрямого билирубина. Нарушается при гипоксическом воздействии и состояние мембран гепатоцитов, в результате чего адгезия билирубин-альбуминовых комплексов значительно усложняется. Доказано, что дети с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) наиболее чувствительны к нейротоксическому действию непрямого билирубина. Для таких детей опасным может быть даже невысокий уровень билирубина, который оказывает негативное влияние на нервную систему, ткань печени и надпочечников. Внутритрунная гипоксия нами выявлена практически у всех детей - 45(95,7%), что имеет немаловажное значение в развитии затяжного течения желтухи. Хроническая и острая гипоксия, в свою очередь, вызывает множество нарушений, самыми важными из которых являются повреждения нервной системы и сердца (гипоксическая кардиопатия), усиливающие потребность тканей в карнитине. У обследованных нами матерей, применение окситоцина в родах, составило 8(17,0%) соответственно.

Анамнестические данные матерей во время беременности (%)

Признак	N= 47, абс.	В процентах
ОРВИ	40	85,1
Covid-19	2	4,3
Гестозы	7	14,9
Пневмония	3	7,5
Введение окситоцина	8	17,0
Принятие антибиотиков	41	87,2
TORCH инфекция	6	12,8
Угроза прерывания беременности	3	6,4
Выкидыши	2	33,3
Неразвивающаяся беременность	1	2,1
Прием гормональных препаратов	1	2,1
Токсикоз в первом триместре:		
-умеренный	38	80,8
-тяжелый	9	19,1
Внутриутробная гипоксия плода	45	95,7
ОКИ	2	4,3
Инфекция МВП	20	42,5
Анемия:		
-легкой ст.	35	74,4
-средней тяжести	12	25,6
Сахарный диабет 2-го типа	2	4,3
Ожирение:		
-1 ст.	3	6,4
-2 ст.	0	0
Приобретенные пороки сердца	1	2,1
Гломерулонефрит	2	4,3
Полиноз	10	21,3
Пищевая аллергия	8	17,0
Хронический тонзиллит	15	32
Миома матки	1	2,1
Гемангиома печени	1	2,1

Анемия железодефицитного характера во время беременности нами наблюдалась у 100% женщин. Из них среднетяжелая форма анемии была зарегистрирована у каждой четвертой беременной - 12(25,6%) и у 35(74,4%) - наблюдалось легкое течение. Очаг хронической инфекции, как хронический тонзиллит, нами прослежен у каждого третьего пациента. Полиноз, пищевая аллергия, сахарный диабет наблюдался у 10(21,3%) – 8(17,0%) – 2(4,3%) соответственно. И такие заболевания, как миома матки, гемангиома печени и приобретенные пороки сердца, отмечались с одинаковой частотой по одному случаю, что наблюдался у 1(2,1%) При поступлении в стационар в обеих группах клинические симптомы встречались практически с одинаковой частотой. Клинические проявления и степень выраженности затяжной желтухи определяются уровнем непрямого билирубина. Билирубин воздействует в головном мозге на митохондрии, тормозит работу некоторых дыхательных ферментов, инактивирует синтез пептидов и их фосфорилирование. Так, по уровню непрямого билирубина у детей первой и второй группы при поступлении выявлена легкая степень желтухи, 2(6,3%) и 1(6,7%) соответственно, но эти дети были госпитализированы по поводу другого основного заболевания (пневмония, ОРВИ, судороги). матерей.

Большой процент детей поступили со среднетяжелой степенью тяжести: дети первой группы - 29(90,6%), дети второй группы - 13(86,7%) Тяжелая степень тяжести в обеих группах детей встречалась с одинаковой частотой - 2(6,3%) и 1(6,7%) соответственно. Анализ степени тяжести неонатальной желтухи показал, что матери таких детей в анамнезе имели такие состояния, как TORCH-инфекции, ОРВИ, Covid-19, инфекции мочевыводящих путей, экстрагенитальные патологии. Такой высокий процент встречаемости среднетяжелой и тяжелой степеней неонатальной желтухи можно, связать с вышеописанными данными. После проведения комплексной терапии на 5-е сутки пребывания в стационаре, у детей первой группы, имеющие легкую степень, уровень билирубина нормализовался. Тогда, как у детей, имеющих среднетяжелую степень из 28 у 18(64,3%) перешла в легкую степень и у 10(35,7%) все еще среднетяжелая степень желтухи сохранилась. Во второй группе на 5-е сутки у 4(30,8%) из 13 детей средняя степень тяжести неонатальной желтухи перешла в легкую степень, а среднетяжелая степень сохранилась у

8(61,5%). Необходимо отметить, что во второй группе детей средняя степень тяжести встречалась в 1,7 раз чаще по сравнению с первой группой детей. На фоне лечения неонатальная желтуха легкой степени

в первой группе детей увеличилась в два раза за счет перехода из средней степени тяжести. У детей второй группы на фоне лечения на 5-е сутки тяжелая желтуха сохранилась у 1(7,7%) детей.

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика неонатальной желтухи на 5-е сутки

Клинический признак	При поступлении I гр., n-32		При поступлении II гр., n-15		Ферсикард Кидс, n-32		L-карнитин, n-15	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Степень выраженности желтухи (по уровню непрямого билирубина):								
-легкая	2	6,3	1	6,7	18	64,3	4	30,8
-среднетяжелая	28	87,5	13	86,7	10	35,7	8	61,5
-тяжелая	2	6,3	1	6,7	0	0	1	7,7
Возбуждение ЦНС:								
-гипертонус мышц	7	21,9	3	20,0	3	8,3	3	20,0
-ригидность затылочных мышц	2	6,3	1	6,7	1	3,1	1	6,7
-тремор подбородка и рук	5	15,6	2	13,3	4	12,5	3	20,0
-нарушение сна	8	25,0	4	26,7	4	12,5	3	20,0
-симптом кукольных глаз, симптом Греффе	3	9,4	1	6,7	2	6,3	2	13,3
-нистагм	2	6,3	1	6,7	1	3,1	1	6,7
-судороги	1	3,1	1	6,7	0	0	0	0
Угнетение ЦНС:								
-угнетение врожденных рефлексов	4	12,5	2	13,3	1	3,1	1	6,7
-сонливость	4	12,5	2	13,3	2	6,3	1	6,7
-снижение двигательной активности	4	12,5	2	13,3	1	3,1	1	6,7

Клинический дефицит карнитина у недоношенных детей проявляется мышечной гипотонией или дистонией, быстрой истощаемостью рефлексов, сниженной терморегуляцией, нарушением равновесия между процессами возбуждения и угнетения в ЦНС, снижением аппетита и малой прибавкой массы тела. Чем меньше срок гестации при рождении младенца, тем в большей степени у него проявляется карнитин-овая недостаточность [1].

Необходимо отметить, что симптомы возбуждения ЦНС в обеих группах детей при поступлении в стационар встречались с одинаковой частотой, между ними достоверной разницы не отмечалось. Такие симптомы, как гипертонус мышц, ригидность затылочных мышц, тремор подбородка и рук, нарушение сна, симптом Греффе и нистагм на фоне комплексной терапии у детей первой группы на 5-е сутки уменьшились в 2,6 - 2,0 - 1,2 - 2,0 - 1,5 - 2,0 раз соответственно по сравнению с поступлением в стационар. Необходимо отметить, что вышеперечисленные симптомы на фоне лечения все еще сохранились, но из выраженного характера перешли в умеренный. У детей второй группы на фоне лечения данные симптомы в сравнении с первой группой выявлялись относительно чаще в 2,4 - 2,2 - 1,6 - 1,6 - 2,1 - 2,2 раз соответственно. У некоторых детей отмечалось угнетение ЦНС, которые проявлялись в виде угнетения врожденных рефлексов, сонливости и снижения двигательной активности. Так, при поступлении в стационар выше перечисленные симптомы встречались с одинаковой частотой - по 4(12,5%) детей в первой

группе и по 2(13,3%) детей во второй группе. На фоне проведенной комплексной терапии у детей первой группы угнетение врожденных рефлексов и снижение двигательной активности снизились в 4 раза по сравнению с поступлением в стационар, сонливость у детей первой группы снизилась в 2 раза. По сравнению с детьми первой группы вышеизложенные признаки у детей второй группы сохранились в 2,0 раза чаще, кроме сонливости, которая встречалась с одинаковой частотой.

В первой группе детей, на 10-е сутки с момента поступления, среднетяжелая степень неонатальной желтухи у 9(28,1%) детей перешла в легкую степень, а во второй группе - у 6(40,0%) детей. На 10-е сутки, перед выпиской из стационара, у детей первой группы умеренный, редкий тремор подбородка и рук сохранился у 2(6,3%) во время плача, а у детей второй группы данный симптом встречался в 2,1 раз чаще.

Нарушение сна непостоянного характера у детей второй группы отмечалось у 1(6,7%) ребенка. Симптом кукольных глаз, симптом Греффе и нистагм у детей первой группы встречались с одинаковой частотой - 1 (3,1%), у детей второй группы данные симптомы зарегистрированы в 2,0 и 4,3 раза чаще, относительно детей первой группы.

При поступлении в стационар средние показатели массы тела детей были одинаковыми, между ними достоверной разницы не отмечено. На 3-и сутки в первой группе средняя прибавка массы тела была на 54 грамма больше, чем у детей второй группы. На 5-е сутки разница в пользу первой группы составила 253

грамма, а на 10-е сутки данная разница составила 137 грамм. Дети первой группы с момента поступления

до выписки прибавили в среднем 543 грамма, а дети второй группы – 328 грамм.

Таблица 3

Сравнительная клиническая характеристика неонатальной желтухи на 10-е сутки

Клиника	Ферсикард, n=32		L-карнитин, n=15	
	абс.	%	абс.	%
Степень выраженности желтухи:				
1) По уровню непрямого билирубина:				
-легкая	9	28,1	6	40,0
-среднетяжелая	0	0	0	0
-тяжелая	0	0	0	0
Возбуждение ЦНС:				
-гипертонус мышц	0	0	0	0
-ригидность затылочных мышц	0	0	0	0
-тремор подбородка и рук	2	6,3	2	13,3
-нарушение сна	0	0	1	6,7
-симптом кукольных глаз, симптом Греффе	1	3,1	1	6,7
-нистагм	1	3,1	2	13,3
-судороги	0	0	0	0
Угнетение ЦНС:				
-угнетение врожденных рефлексов	0	0	0	0
-сонливость	0	0	0	0
-снижение двигательной активности	0	0	0	0

Таблица 4

Сравнительная характеристика массы тела при поступлении, на 3-и, 5-е, 10-е сутки (гр)

	Ферсикард	L-карнитин
При поступлении	4157±54,3	4235±53,3
3-и сутки	4297±53,7	4243±54,2
5-е сутки	4538±52,8	4285±53,9
10-е сутки	4700±52,3	4563±52,8

Таблица 5

Сравнительная характеристика общего билирубина при поступлении и перед выпиской (ммоль/л)

	Ферсикард	L-карнитин
При поступлении	164,3±7,2	185,8±8,8
10-е сутки	58,7±4,7	86,6±5,3

Средний уровень непрямого билирубина у детей первой группы составил 164,3 ммоль/л, а у детей второй группы - 185,8 ммоль/л. На 10-е сутки, на фоне комплексной терапии, уровень непрямого билирубина у детей первой группы снизился в среднем до 58,7ммоль/л, тогда, как у детей второй группы - составил 86,6 ммоль/л.

Таким образом, основной сложностью в ведении желтух новорожденных является то, что они, с одной стороны, часто имеют неосложненные формы, которые требуют лишь оптимального ухода и вскармливания, без применения каких-либо медикаментозных средств, а с другой - сопряжены с очень большим риском осложнений при пропущенной патологической гипербилирубинемии, что накладывает сверх ответственность на врача при постановке диагноза и выборе метода лечения [6].

Неонатальная желтуха всегда требует проведения дифференциально-диагностических мероприятий. Желтуха у любого ребенка старше 3 недель должна

вызывать подозрение на наличие патологического процесса и побуждать педиатра к соответствующей оценке состояния пациента [4,2].

Клинические признаки карнитинового дефицита имеют неспецифический характер, что обосновывает применение препаратов левокарнитина как обязательное средство в комплексе корригирующей терапии у всех недоношенных детей, особенно у детей с проявлениями кардиопатии и гипоксически-ишемической энцефалопатии [10].

По нашим наблюдениям, в результате лечения у детей улучшается аппетит, происходит существенная прибавка массы тела при сохранении хорошего тургора тканей и общего тонуса. Повышается двигательная активность, активизируется познавательная деятельность (интерес к окружающим, к игрушкам). Результаты лечения убедительно свидетельствуют об анаболическом эффекте препарата. Кроме того, на фоне лечения ферсикардом kids отмечена более выраженная положительная динамика коэффициента

усвоения белка и повышение уровня общего белка сыворотки крови. Благоприятный эффект терапии, выражающийся в удовлетворительной прибавке массы тела за первый месяц жизни, позволяет большинству детей выйти из состояния гипотрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алямовская Г.А., Золкина И.В., Кешишян Е.С. Вторичная карнитиновая недостаточность у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г в патогенезе энергетического дефицита на первом-втором году жизни и возможности ее коррекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* №4. – 2012. – С. 126-131.
2. Анастасевич Л. А., Симонова Л. В. Желтухи у новорожденных. *Лечащий врач*. – 2006. – 10. – С. 66-72.
3. Боконбаева С.Дж. и Зейвальд С.В. Неонатальные патологические желтухи // *Вестник КРСУ*. – 2019. – Том 19. № 1. – С.68-71.
4. Володин Н. Н., Дегтярева А. В., Дегтярев Д. Н. Основные причины желтух у новорожденных детей и принципы дифференциальной диагностики. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии*. – 2004. – 5. – С. 18-24.
5. Заячникова А.С., Николаева Е.А., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение, *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2008. – С. 3-44
6. Кешишян Е.С. Алгоритм ведения затяжной желтухи у детей первых месяцев жизни. *Доктор.ру* №1. – 2010. – С. 34-37
7. Клинический Протокол Диагностики и лечения РК «Неонатальная желтуха». – 2014. – С2.
8. Курышева О.А., Якимчук Н.В., Мельник В.А. Гипоксия, как один из факторов затяжного течения желтухи новорожденных. *Медицина: теория и практика*, том 4. – 2019. – С. 292-293.
9. Моисеева К.Е. Заболеваемость новорожденных в Российской Федерации // *Медицина: теория и практика*. – 2019. – Т.4 Спец.выпуск. – С.368-369.
10. Насирова У.Ф., Тастанова Р.М., Пак А.А., Шарипова М.К. Ранняя диагностика карнитиновой недостаточности у недоношенных новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2018. – С. 39-44.
11. Ракишева Ж.В., Лепесова М.М., Влияние затяжной желтухи неонатального периода на психомоторное развитие детей первого года жизни. *Наука и здравоохранение*. – 2019. – С.45-53
12. Сутулина И.М., Желтухи у детей первых месяцев жизни. *Мать и дитя в Кузбассе* №4. – 2003. – С. 11-14
13. Ушакова Г.М., Рогозина Н.В., Васильев В.В., Иванова Р.А., Безверхая Н.С. Поражение органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. Том 12, №2. – 2023. – С.57-64
14. Elizabeth Huiwen Tham et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze // *Pediatrics and Neonatology* –2019. – 60. – P.28-34. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.03.004>
15. Ruifang Yan et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia // *Pediatrics and Neonatology* . – 2018. – 59. – P.161-167.

ЦИСТАТИН С КАК НОВЫЙ МАРКЕР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Мурталибова Н.М.², Ахмедова Д.И.¹

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии¹,

Национальный детский медицинский центр²

XULOSA

Tadqiqot maqsadi - o'tkir buyrak patologiyasini rivojlanishi uchun xavf omillarini aniqlash va sarum sistatin C va kreatinidan foydalanish samaradorligini solishtirish.

Tadqiqot usul va materiallari. Asosiy guruhga homiladorlikning 33 dan 36 haftasiga qadar tug'ilgan 30 bolalar va nazorat guruhiga - 30 nafar to'liq muddatli, deyarli sog'lom bolalar kiradi. Tadqiqotda anamnestik, klinik va instrumental usullar, antropometrik va laboratoriya usullari, tadqiqot natijalarini statik qayta ishlash usullari qo'llanildi.

Natija. Sistatin C, buyrak shikastlanishinig belgisi sifatida, har qanday homiladorlik yoshidagi yangi tug'ilgan chaqaloqlarda, uyarak shikastlanishi rivojlanishini erta tashhislash imkonini beradi, chunki uning qon zardobi va siydikdagi darajasi mushak massasi, bolaning jinsi va yoshidan deyarli bog'liq emas.

Kalit so'zlar: o'tkir buyrak shikastlanishi, havf omillari, sistatin C, kopto'kcha filtratsiyasi tezligi.

SUMMARY

Objective. To determine risk factors for the development of acute renal pathology and compare the effectiveness of using serum cystatin C and creatinine.

Study design. The main group consisted of 30 children born from 33 to 36 weeks of gestation and the control group - 30 full-term, practically healthy children. The study used anamnestic, clinical and instrumental methods, anthropometric and laboratory methods, and methods of static processing of research results.

Conclusion. Cystatin C, as a marker of AKI, allows early diagnosis of the development of AKI in newborns of any gestational age, since its level in blood serum and urine is practically independent of muscle mass, gender and age of the child.

Keywords: acute kidney injury, risk factors, cystatin C, glomerular filtration rate.

До настоящего времени нет четких представлений о частоте острого повреждения почек (ОПП), но крупное исследование приводит данные в 30%, также авторы приводят доказательства зависимости наличия ОПП от гестационного возраста новорожденных, большую младенческую смертность среди детей с ОПП – около 10%, против 1% в популяции, большую длительность нахождения в стационаре [12]. У новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела частота встречаемости ОПП составляет 6-8% и 18% соответственно [2, 5].

Ранняя диагностика патологии почек у детей, направленная на профилактику прогрессирования и предотвращение осложнений заболеваний, до настоящего времени является актуальной задачей педиатрии и нефрологии [9, 13].

Острое повреждение почек (ОПП) в детской популяции рано диагностируется лишь в 1% случаев, но при этом истинная частота значительно выше – 10-12%, большая часть из случаев острого повреждения почек выявляются уже на стадии развития клинической симптоматики [1, 7, 14].

Изучение особенностей функционирования почек у недоношенных детей по сравнению с доношенными детьми и осознание того, что функция почек непосредственно связана с гестационным возрас-

том, стала первостепенной задачей с увеличением жизнеспособности недоношенных детей [15, 18]. Предполагается, что нефрогенез завершается к 36 неделе внутриутробного развития. Следовательно, младенцы, рожденные недоношенными до 36 недель беременности, находятся в активной фазе нефрогенеза и подвержены повышенному риску уменьшения количества нефронов из-за пренатальных и постнатальных генетических и эпигенетических опасностей, которые будут влиять на всю дальнейшую жизнь ребенка [4, 16].

Более того, недоношенные дети более уязвимы к ОПП с потенциальной потерей нефронов после рождения, так на недоношенных детей приходится более 80% ОПП в младенчестве [4]. У недоношенных детей количество нефронов, сформированных в течение первых 4-6 недель послеродовой жизни, будет определять наличие нефронов у этого человека на всю жизнь.

У детей возможно обратное развитие ОПП с восстановлением функции органа, а раннее выявление и своевременное лечение прогрессирующих заболеваний почек является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления ее фатального исхода [17].

Традиционное использование креатинина для оценки СКФ у недоношенных детей ненадежно из-за

его канальцевой реабсорбции незрелыми почками и его зависимости от мышечной массы как эндогенного маркера. Альтернативными эндогенными маркерами для оценки СКФ являются цистатин С и бета-селевой белок [6].

Цистатин С, который синтезируется цистеиновыми протеазами, является более чувствительным маркером оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в сравнении с креатинином, не имеет выраженного суточного ритма, образуется с постоянной скоростью, будучи свободно фильтруемым через клубочки, и не зависит от мышечной массы тела и пола человека.

Таким образом, определение концентрации цистатина С может быть более информативным для оценки скорости клубочковой фильтрации, и, соответственно, позволит адекватно оценить функциональное состояние почек для определения дальнейшей тактики ведения новорожденных с аномалиями почек и мочевыводящих путей после рождения [3, 10].

Исходя из вышеизложенного нами сформирована цель исследования – определить факторы риска формирования острой почечной патологии и сравнить эффективность использования сывороточного цистатина С и креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации у детей первого года жизни различного гестационного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу (ОГ) исследования составили 30 детей первого года жизни (средний возраст $9,62 \pm 1,14$ месяцев), из них мальчиков было 13, девочек – 17. Средний возраст наблюдаемых мальчиков составил $10,13 \pm 0,66$ месяцев, девочек – $8,66 \pm 0,74$ месяцев. Все представители основной группы были рождены в срок от 33 до 36 недель, т.е. с не вполне завершённым нефрогенезом.

С целью статистического сравнения получаемых показателей исследуемых в работе детей нами сформирована контрольная группа (КГ) из 30 практически здоровых доношенных детей (срок гестации 39-40 недель), средний возраст – $9,42 \pm 1,07$ месяцев.

В исследовании нами применены анамнестический, клинический и инструментальный методы, антропометрический и лабораторные методы, методы статической обработки результатов исследования.

Всем детям после рождения проводился комплекс обследований: ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, нейросонография, эхокардиография, общеклинические анализы крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимическое исследование крови с подсчётом СКФ по креатинину и цистатину С.

Цистатин С был определён методом иммунотурбидиметрии на аппарате Wondfo Finicare (Китай) результаты отображались в мг/л. Нормы по референсным значениям для новорожденных составляла $1,49 - 2,85$ мг/л [11].

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе креатинина использовалась формула Шварца (мл/мин/1,73 м²), так как она учитывает дополнительные параметры такие как рост и коэффициент k , зависящий от возраста: $СКФ = k \times (\text{рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)})^2$ [8].

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации на основе сывороточной концентрации цистатина С использовалась формула Запителли (мл/мин/1,73 м²), которая по данным литературы позволяет наиболее точно рассчитать СКФ у новорожденных и детей раннего возраста: $СКФ = 75,94 / (\text{цистатин С (мг/л)})^{1,17}$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинко-анамнестических данных показал, что большинство матерей детей ОГ 22 (73,33%) женщины имели неблагоприятный перинатальный анамнез – угрозу выкидыша и преждевременных родов, токсикоз первой половины беременности, внутриутробные инфекции, заболевания, перенесённые матерью во время беременности (ОРЗ, ОРВИ, грипп, анемия, пиелонефрит, артериальная гипотензия и др.), прием ряда лекарств и др. В КГ этот показатель составил 26,67%.

У 4 (13,33%) матерей детей ОГ наблюдалась анемия (против 6,67% в КГ), 5 (16,67%) переболели ОРЗ, ОРВИ и/или гриппом (против 10% в КГ). Чаще всего угроза выкидыша и преждевременных родов наблюдалась в тех случаях, когда у родившихся детей в первые дни жизни констатирована ОПП.

В ОГ родили ребенка в возрасте до 20 лет 3,33% матерей, в возрасте от 20 до 30 лет 46,67%, в возрасте от 30 до 40 лет 43,33%, 6,67% матерей были в возрасте старше 40 лет. Средний возраст матерей детей ОГ составил $27,58 \pm 3,47$ лет.

В КГ родили до 20 лет также 3,33%, в возрасте 20-30 лет – 53,33%, в 30-40 лет – 43,34%. Средний возраст матерей детей КГ – $26,37 \pm 3,16$ лет.

Большая часть детей с ОПП в ОГ родились от 1 беременности – 36,66%, 30,00% – от 2, по 16,67% – от 3 и 4 беременностей. В КГ соотношение беременностей было практически идентичным.

Средний гестационный возраст для ОПП в ОГ составил $35,65 \pm 0,49$ недель, в ОГ – $39,56 \pm 0,89$ недель, разница статистически значима ($p < 0,05$). Средний балл по Апгар на 1 минуте в ОГ составил $7,35 \pm 0,82$ баллов, на 5 минуте – $8,56 \pm 0,49$ баллов, в КГ – $8,21 \pm 0,45$ баллов и $8,96 \pm 0,37$ баллов соответственно.

Средний вес детей ОГ при рождении составил 1745 ± 231 г, рост – $43,12 \pm 1,87$ см, в КГ – 2687 ± 262 г и $49,36 \pm 1,28$ см соответственно, разница статистически значима ($p < 0,05$). Длительность пребывания в стационаре детей ОГ составила $4,58 \pm 0,78$ суток, в КГ – $3,29 \pm 0,68$ суток.

Обе группы были статистически отличны по сроку гестации, масса-ростовым показателям при рождении, оценке по шкале Апгар (на 1 минуте/на 5

минуте).

В первые сутки жизни в КГ мочились 90% новорожденных, оставшиеся 10% - в течение первых 48 ч жизни, в ОГ – 76,67% и 23,33% соответственно.

Нами констатированы основные факторы риска ОПП – недоношенность, внутриутробная гипоксия, низкая масса тела при рождении, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, потребность в ИВЛ, что сочетается с данными литературы [17].

У новорожденных ОГ и КГ забор венозной крови для определения уровня креатинина, мочевины и цистатина С для определения СКФ был выполнен на 4-6 сутки жизни после констатации темпов диуреза. Повторный забор крови в катанезе был выполнен в возрасте 3 месяцев жизни.

В биохимии крови показатели креатинина у новорожденных КГ составляли $53,46 \pm 2,23$ мкмоль/л, цистатина С – $1,20 \pm 0,07$ мг/л. При обследовании детей КГ в катанезе (через 3 мес.) показатели креатинина были $43,78 \pm 2,56$ мкмоль/л, цистатина С – $0,94 \pm 0,06$ мг/л.

В то время как у детей ОГ с ОПП уровень креатинина 4-6 сутки жизни составил $126,38 \pm 6,37$ мкмоль/л ($114,9-132,6$ мкмоль/л), цистатина С – $1,58 \pm 0,16$ мг/л, через 3 месяца жизни – $59,12 \pm 2,37$ мкмоль/л и $1,07 \pm 0,08$ мг/л соответственно.

На 4-6 сутки жизни СКФ, рассчитанная по креатинину, в ОГ была сопоставима с КГ и составила $26,61 \pm 2,34$ (95%ДИ 21,03-32,28) мл/мин/1,73 м² и $27,23 \pm 2,19$ (95%ДИ 22,09-32,23) мл/мин/1,73 м² соответственно, в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила $60,32 \pm 4,38$ (95%ДИ 39,24-81,33) мл/мин/1,73 м² и $64,38 \pm 1,84$ (95%ДИ 51,59-70,88) мл/мин/1,73 м², что значимо различалось ($p \leq 0,05$).

В возрасте 3 месяцев жизни исследуемых детей СКФ, рассчитанная по креатинину в ОГ составляла $60,32 \pm 4,28$ (95%ДИ 54,04-68,48) мл/мин/1,73 м², в то время как СКФ, рассчитанная по цистатину С, составила $82,14 \pm 3,67$ (95%ДИ 58,78-105,29) мл/мин/1,73 м², что так же значимо различалось ($p \leq 0,05$).

В КГ в 3 месяца жизни СКФ по креатинину равнялась $68,45 \pm 4,52$ (95%ДИ 58,23-76,37) мл/мин/1,73 м², а СКФ по цистатину С – $91,34 \pm 5,47$ (95%ДИ 77,46-111,73) мл/мин/1,73 м², что так же значимо различалось ($p \leq 0,05$).

Нами также констатирована статистически значимая разница в СКФ по креатинину и цистатину С между исследуемыми группами как на 4 сутки, так и в 3 месяца после рождения ($p \leq 0,05$).

Наше исследование, конечно, не охватывает всю глубину проблемы ранней диагностики ОПП, необходимы дальнейшие исследования для определения информативных маркеров развития ОПП у новорожденных, уточнения тактики ведения с учетом особенностей неонатального периода, а также профилактики ОПП у недоношенных детей.

ВЫВОДЫ

1. У новорожденных, особенно недоношенных, нередко различная патология неонатального периода осложняется развитием ОПП, утяжеляющего течение заболевания и ухудшающего его прогноз. Ранняя диагностика ОПП имеет определенные трудности, так как при использовании общепризнанных методов диагностики (концентрации сывороточного креатинина) она запаздывает, что усугубляет соматическое состояние детей, особенно недоношенных.

2. Основные факторы риска ОПП – недоношенность, внутриутробная гипоксия, низкая масса тела при рождении, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, потребность в ИВЛ.

3. Цистатин С, как маркер ОПП, позволяет на ранних сроках диагностировать развитие ОПП у новорожденных детей любого гестационного возраста, так как его уровень в сыворотке крови и моче практически не зависит от мышечной массы, пола и возраста ребенка, он также способен отражать степень тяжести ОПП – с утяжелением состояния падает фильтрация почками цистатина С, следовательно возрастает сывороточная концентрация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бычкова, Г.А. Структура патологии мочевыделительной системы у новорожденных / Г.А. Бычкова, М.А. Козловская, Ю.С. Киреева, О.А. Вахминцева, Т.В. Прокопьева, И.Г. Мирюк // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов / Читинская государственная медицинская академия, 20-21 марта 2018 г. – Чита: ЧГМА. – 2018. – С. 89-91.
2. Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А. Хамзина Г.А. Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 79-86.
3. Деревягина О.С., Нароган М.В., Пекарева Н.А. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных (обзор литературы) // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 42-49.
4. Макулова А.И. Частота острого почечного повреждения у новорожденных с пороками развития, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных Федерального перинатального центра / Макулова А.И., Золотарёва Л.С., Сафановская А.А., Подуровская Ю.Л., Паунова С.С., Буров А.А., Кириллова Е.А., Павлова В.С. // Нефрология и диализ. – 2019. – № 1. – С. 58-65.
5. Острое повреждение почек у новорожденных детей. Проект клинических рекомендаций. URL: <http://www.raspm.ru/files/opp.pdf>.
6. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л.,

- Пекарева Н.А. Эндогенные маркёры оценки скорости клубочковой фильтрации у новорожденных и детей первого года жизни // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 4. – С. 16-25.
7. Плотников Е.Ю. Острое повреждение почек у новорожденных. От эксперимента к клинической практике / Е.Ю. Плотников, Д.Н. Силачев, Т.А. Павленко, В.С. Павлова, Д.С. Крючко, В.В. Зубков, Д.Б. Зоров, Г.Т. Сухих // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 4. – С.58-63.
8. Allegaert K., Simons S., Van Den Anker J. Research on medication use in the neonatal intensive care unit // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 343-353.
9. Arora M, Prasad A, Kulshreshtha R, Baijal A. Significance of third trimester ultrasound in detecting congenital abnormalities of kidney and urinary tract-a prospective study. *J Pediatr Urol.* – 2019. – Aug;15(4).– P.334-340.
10. Chen D, Jiang L, Tan Y, Zhao J, Huang W, Pan B, Wan X. Serum Cystatin C within 24 hours after admission: a potential predictor for acute kidney injury in Chinese patients with community acquired pneumonia. *Ren Fail.* – 2023.– Dec;45(1):2194444.
11. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. Medical Publishing Division.– 2020. – P.1441.
12. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E. et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health.* – 2017. – Vol. 1. – P. 184-194.
13. Kim T.H. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase / T.H. Kim, H.A. Lee, Y.S. Seo, Y.R. Lee, S.Y. Yim, Y.S. Lee, S.J. Suh, Y.K. Jung, J.H. Kim et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – V. 34 (1). – P. 234-240.
14. Kohata E. Natural course of isolated mild congenital hydronephrosis: A 2-year prospective study at a single center in Japan / E. Kohata, T. Kimata, C. Onuma, S. Yamanouchi, S. Tsuji, A. Ohashi, K. Kaneko // *Int. J. Urol.* – 2019. – V. 26(6).– P. 643-647,
15. Long A, Bunning B, Borro M, Sampath V, Nadeau KC. The future of omics for clinical practice. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2019 Dec.– 123(6).– P. 535-536
16. Matsuki M. The discrepancy between serum creatinine and cystatin C can predict renal function after treatment for postrenal acute kidney injury: multicenter study and pooled data analysis / M. Matsuki, T. Tanaka, T. Maehana, Y. Kyoda, K. Ichihara, K. Hashimoto et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2017. – V. 21. – № 5. – P. 852-857
17. Mazaheri M., Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants, predictive strategies // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2019. – Vol. 13.– P. 310-315.
18. Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J. Acute kidney injury in the fetus and neonate // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22. – P. 90-97.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ В РАЗВИТИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Д., Абдурахманова Ф.Р., Агзамходжаева Б.У.
Марифалиева М.З.

Республиканский специализированный научно практический медицинский центр
педиатрии

ХУЛОСА

Изланишининг мақсади. Муддатига етмай тузилган чақалоқларда бронх-ўпка дисплазияси ривожланишида пневмопротеинларнинг аҳамияти.

Материал ва изланишлар. Назоратдаги 79 нафар чақалоқларни гестацион ёши ва вазнига қараб икки турга бўлди.

1 гуруҳ - 59 нафар гестацион ёши $31,3 \pm 0,2$ ҳафта, жуда кам вазни $1602,5 \pm 65,28$ гр., тана узунлиги - $43,8 \pm 2,2$ см бўлган муддатидан олдин тузилган чақалоқлар (ЖКТВ).

2 гуруҳ - 20 нафар гестацион ёши $28,8 \pm 0,12$ ҳафта, жуда кам вазни $855,5 \pm 46,8$ гр., тана узунлиги - $37,3 \pm 2,5$ см бўлган муддатидан олдин тузилган чақалоқлар (ЭКТВ).

Биовендор (Чехия) реагентлари тўплами ёрдамида сурфактант протеини D (SPD) ва Клара ҳужайралари (BCC) аниқланди.

Хулоса. Олинган натижалар пневмопротеинларнинг миқдори камайиши зўдақларда БҰД ривожланишига ва ўпкани ҳимояловчи антиинфекцион омиллар камайишига олиб келишидан далolat беради.

Калит сўзлар: муддатидан олдин тузилган чақалоқлар, пневмопротеинлар, бронх-ўпка дисплазияси.

Высокая смертность и инвалидность недоношенных детей связанная с проявлениями бронхолегочной дисплазии (БЛД) является одной из актуальных проблем, которые требуют проведения научных исследований в этом направлении [1, 2]. В связи с этим, поиск ранних маркеров повреждения легочной ткани с целью диагностики и профилактики развития БЛД является актуальным. В основе патогенеза БЛД лежит полиэтиологический, мультифакторальный патологический процесс [1, 2]. Одним из механизмов формирования дыхательных расстройств является повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, где медиаторы воспаления способствуют ухудшению газообмена, увеличению проницаемости для белков. Цитокины оказывая прямое воздействие на мембрану альвеолярных капилляров, повышают проницаемость и способствуют инактивации сурфактанта, развитию отека легких. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов усугубляют вентиляционно-ассоциированные повреждения легких, уси-

SUMMARY

Objective. Identification of the prognostic significance of pneumoproteins in the development of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns.

Material and methods. We examined 79 premature newborns with gestational age, depending on body weight at birth, children were divided into 2 groups:

Group 1 - 59 premature newborns with a gestational age of 31.3 ± 0.2 weeks, very low body weight (VLBW) - 1602.5 ± 65.28 g, body length - 43.8 ± 2.2 cm;

Group 2 - 20 newborns with a gestation period of 28.8 ± 0.12 weeks, extremely low body weight (ELBW), which averaged 855.5 ± 46.8 g, body length - 37.3 ± 2.5 cm.

The content of SPD and BCC was determined by the ELISA method using polyclonal antibodies with a set of reagents from Biovendor (Czech Republic)

Conclusions: The data obtained indicate a reduced synthesis of pneumoproteins, which contributes to the development of BPD and reduces the anti-infective protection of the lungs in premature newborns.

Keywords: premature newborns, pneumoproteins, bronchopulmonary dysplasia.

ливает воспалительный каскад который играет немаловажную роль в развитии БЛД у новорожденных [5, 13].

Целостность аэрогемодинамического барьера может быть оценена посредством измерения уровней специфических секреторных белков - пневмопротеинов. Пневмопротеины - это специфические белки эпителия легких, из которых менее изученными являются - секреторный белок клеток Клара (БКК) и сурфактантный протеин D (SP-D).

SP-D-один из белков сурфактанта, осуществляет контроль за количеством апоптотических и некротизированных клеток и способствует восстановлению альвеолярного эпителия после повреждения в легочных путях. Данный белок обладает антиоксидантным свойством и является важным компонентом неспецифической защиты респираторного тракта [1, 12, 13].

Клетки Клара - это эпителиальные клетки, выстилающие терминальные бронхиолы. Установлено, что они работают как стволовые клетки в эпителиях

бронхиол. БКК который вырабатывается клетками Клара является ингибитором протеаз, обладает иммуносупрессивной и противовоспалительной функцией, уменьшает воспалительный процесс предупреждая слипание бронхиол и разрастание соединительной ткани в легких. [8].

Главная функция клеток Клара – защита эпителия бронхиол, выделением веществ похожего на один из компонентов сурфактанта легких, который является секреторным белком клеток Клара с защитными свойствами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление прогностического значения пневмопротеинов в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 79 недоношенных новорожденных которые были разделены на 2 группы:

1 гр.- 59 недоношенных новорожденных с гестационным сроком $31,3 \pm 0,2$ нед., с очень низкой массой тела (ОНМТ) - $1602,5 \pm 65,28$ гр., длиной тела – $43,8 \pm 2,2$ см;

2 гр- 20 новорожденных сроком гестации – $28,8 \pm 0,12$ нед., с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), которая в среднем составила $855,5 \pm 46,8$ гр, длина тела – $37,3 \pm 2,5$ см.

В контрольной группе обследовали 20 условно здоровых недоношенных новорожденных средний вес которых составил $1636,5 \pm 49,40$ гр., длина тела – $44,5 \pm 1,7$ см;

Диагноз «Респираторный дистресс синдром новорожденного» был выставлен на основании данных, рекомендованных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПИМ, 2007). Степень тяжести дыхательной недостаточности оценивали показателями шкалы W.A.Sulverman (1956).

Определение СПД и БКК методом ИФА с ис-

пользованием поликлональных антител набором реактивов фирмы “Biovendor” (Чехия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были изучены анамнестические факторы обуславливающие развитие РДС с последующими осложнениями у новорожденных.

Изучение факторов риска влияющие на развитие БЛД показало, что существенную роль играют факторы влияющие на плод в периоде гестации. У детей 1 группы включающих 59 новорожденных большинство случаев в анамнезе матерей отмечалась преэклампсия 61,0%, острая кровопотеря у матери во время родов 32,2%, кесарево сечение 20,3%, хориоамнионит в 25,4% случаях. Хроническая патология наблюдалась у 67,7% женщин: у 32,2% пиелонефрит, анемия 67,7%, заболевания сердечно-сосудистой системы 33,8%.

В анамнезе матерей 2 группы в 100% случаев отмечалась отягощенный акушерско-гинекологической и соматической патологией. В частности, из экстрагенитальных заболеваний у 96,0% отмечалась анемия, ОРВИ в 88,0% случаев. Из отягощенного гинекологического анамнеза: хориоамнионит 92,0%, выкидыши 64,0% случаев. Во время настоящей беременности и родов: многоводие 72,0% и отслойка плаценты 84,0% случаев.

Осложнения

Состояние детей обеих групп оценивалось как тяжелое, что было обусловлено дыхательной недостаточностью II и III степенью и признаками морфофункциональной незрелости. Детей состояние которых было расценено крайней степени тяжести, получали респираторную поддержку ИВЛ. Критериями для перевода на ИВЛ были: нарушение характера и ритма дыхания (тахипноэ, периодически возникающие приступы брадипноэ, вплоть до апноэ); изменения в крови кислотно-основного равновесия.

Таблица 1

Степень выраженности РДС у новорожденных

Выраженность РДС	1 группа n=59	2 группа n=20
4 баллов-РДС1ст	30,5%	8,0%
5-6 баллов-РДС2 ст	37,2%	56,0%
>6 баллов РДС3ст	32,3%	36,0%

Как видно из табл.1 клиника респираторной дыхательной недостаточности отмечается во всех группах новорожденных. Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера является одним из механизмов формирования дыхательных расстройств.

Некоторыми авторами доказано, что сурфактантные белки в легких обеспечивают не только дыхание, но и функционирование механизмов врожденного иммунитета. Для выполнения этих функций большое внимание отводится легочному сурфактанту покрывающему альвеолярную поверхность легких. ЛС синтезируется альвеолацитами 2 го типа и клетками

Клара. ЛС состоит из липидов (90%), белков (почти 10%) представляет собой липопротеидный комплекс. Данный комплекс участвует в снижении поверхностного натяжения в легких, предотвращая слипание альвеол при выдохе.

Исследованиями было показано, что компонент сурфактанта легких SP-D является уникальным фактором репрограммирования, действующим по принципу «два в одном», т. е. способным репрограммировать макрофаги на фенотипы M1 и на M2 [7, 3, 5].

Изучение показателей пневмопротеинов в сыворотке крови показало что, по содержанию SP-D отме-

чаются достоверные различия у новорожденных в зависимости от гестационного возраста и степени выраженности РДС. Показатели SP-D у новорожденных с ОНМТ на 5-7 сутки жизни составило $489,35 \pm 88,2$ нг/

мл, что достоверно выше показателя новорожденных с ЭНМТ, который составляет $184,45 \pm 95,2$ нг/мл ($p < 0,01$).

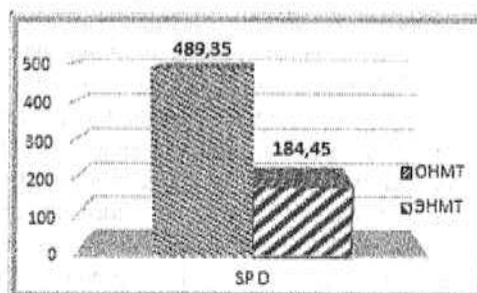


Рис. 1. Показатели SP-D у обследуемых групп новорожденных (нг/мл).

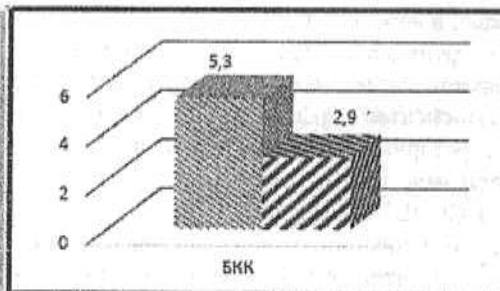


Рис. 2. Уровень БКК у обследуемых детей (нг/мл).

Оценка уровня БКК в сыворотке крови у этих детей показала, что у новорожденных с ОНМТ содержание этого белка составило $5,3 \pm 0,79$ нг/мл, что также значительно выше показателей новорожденных с ЭНМТ $-2,9 \pm 0,82$ нг/мл ($p < 0,01$).

К концу неонатального периода у 18 (22,8%) новорожденных развилась БЛД. Необходимо отметить, в основном это дети с ЭНМТ. При изучении содержания пневмопротеинов в сыворотке крови у этих детей отмечалось значительное снижение показателей по сравнению с выздоравливающими детьми. В частности, содержание SP-D и БКК отмечались в пределах от 99,8 до 112,3 нг/мл и от 1,4 до 2,3 нг/мл соответственно.

Низкое содержание пневмопротеинов свидетельствует о неспособности легочного эпителия к выработке этих белков, которые создают необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких. Клетки Клара, которые являются основными протекторами легких при низкой функциональной активности теряют свои способности. Также необходимо отметить, что это связано с низкой функциональной активностью клеток Клара, которые являются основными протекторами дыхательной системы. Кроме того, белок сурфактанта D является важным компонентом неспецифической защиты альвеолы легких. SP-D выполняя противовоспалительную и провоспалительную функцию, обладает иммуномоделирующим эффектом.

По данным некоторых авторов, прогрессивному развитию фиброза в субплевральных зонах и в конечном итоге, развитию эмфиземы легких у экспериментальных мышей способствует отсутствие гена SP-D что приводит к значительному увеличению воспалительных реакций в легких [2,4] и в частности, увеличению уровня провоспалительных цитокинов, таких, как IL-6 и IL-12. [4,5].

В анализируемой нами литературе отмечено, что SP-D является уникальным фактором коллагеноподобных коллектинов, играющих значимую роль во врожденном иммунитете и антителозависимом им-

мунном ответе [6,8,11].

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о пониженном синтезе пневмопротеинов, что способствует развитию БЛД и снижает антиинфекционную защиту легких у недоношенных новорожденных, особенно с ЭНМТ. Понижение содержания сурфактантных белков D и БКК при респираторных дыхательных расстройствах новорожденных могут быть использованы как маркеры повреждения легочной системы, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины. У новорожденных особенно родившихся преждевременно особенности продукции белков, их роль и функции подлежат дальнейшему изучению. Результаты такого рода исследований, безусловно, откроют новые перспективы для поиска патогенетически обоснованных направлений диагностики и лечения заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., и др. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № 4 – С. 514–518.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии. – М.: Педиатр. – 2013.. – С. 18–31
3. Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1 – С. 71–79.
4. Беляева И.А., Давыдова И.В. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4. – № 5. – С. 5–9.
5. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патоген-

- нетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D \ Охрана материнства и детства (2016) No2(28 стр 82-86
6. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. — М.: Атмосфера. — 2010. — С. 160.
 7. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е. и др. Ведение новорожденных с респираторным-дистресс-синдромом. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина // Неонатология. — 2014. — №1 (3). — С. 129-144.
 8. В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев, А. К. Шабанов. Белок клеток клара (club cell protein) — новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии// Общая реаниматология. — 2014. — 10; 6. — С. 6-13
 9. Овсянников Д.Ю., Антонов А.Г., Ионов О.В. и др. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии // Неонатология. — 2014. — №1. — С. 161-175.
 10. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синевич О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, №2. — С. 23-29.
 11. Павлинова Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3. — № 5. — С. 14-19.
 12. Панченко А.С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: Автореф. дис. докт. мед.наук. — Иркутск. — 2015. — С. 43.
 13. Шилова Н.А., Чаша Г.В., Попова И.Г. Клиническое значение исследования пневмопротеинов у глубоко недоношенных детей /Российский педиатрический журнал — 2012. — №1. — С. 28-31

УДК 61:578.7-616.9-616.15-615.38-616-053.2

РОЛЬ ПЕПТИДА ГЕПСИДИН-25 В ФОРМИРОВАНИИ РЕФРАКТЕРНОЙ АНЕМИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В У ДЕТЕЙ

Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Кадирходжаева Х.М.,
Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х.

Республиканский специализированный научно практический медицинский центр
педиатрии МЗ РУз

ХУЛОСА

Таъқиқот мақсади: сурункали гепатит В билан оғриган бемор болаларда яллиғланиш анемиясининг рефрактер вариантыни ривожланишида гепсидин-25 пептидининг патогенетик аҳамиятини аниқлаш.

Материаллар ва усуллар: сурункали гепатит В билан касалланган, яллиғланиш анемияси бўлган 3-18 ёшли 140 нафар болалар текширилди. Улардан 60,7% рефрактер, 39,3% норефрактер вариантда эди. HBV инфекциясининг давомийлиги $7,8 \pm 0,2$ йилни ташкил қилди. HBV верификацияси ELISA ва PCR усуллари ёрдамида текширилди. Гепсидин-25, Ft, sTfR, цитокинлар (интерлейкин-1, интерлейкин-6, С-реактив оқсил) ELISA усули ёрдамида аниқланди. sTfR/log10Ft индекси ҳисоблаб чиқилди.

Натижалар: Прогрессив шаклларнинг 49,4% қайд этилиши, рефрактер анемия фонида сурункали гепатит В янада оғирроқ кечишидан далолат берди. HBV вируси репликациясидан келиб чиққан юқори яллиғланиш индекси борлигига қарамай гепсидин-25 қийматларининг пасайиши касаллиқнинг фаоллиги ва давомийлиги ошиши билан тавсифланди.

Хулоса. Сурункали гепатит В билан оғриган бемор болаларда рефрактер анемия фонида гепсидин-25 танқислигининг ортиб боришини аниқлаш гепатоцитлар даражасида пептидни тартибга солиш тизими блокининг ривожланиши ва организмнинг компенсатор қобилятларининг бузилиши темирнинг ҳаддан ташқари юкланиши синдроми-нинг ривожланишига олиб келувчи темирнинг қайта тақсимланувчи танқислигига сабаб бўлишини аниқ эттиради.

Калит сўзлари: сурункали гепатит В, рефрактер яллиғланиш анемияси, болалар, гепсидин-25.

SUMMARY

Objective: to establish the pathogenetic significance of the hepcidin-25 peptide in the development of refractory anemia of inflammation in children with chronic hepatitis B.

Materials and methods of research: We examined 140 children with chronic hepatitis B with anemia of inflammation, aged 3-18 years. Of these, 60.7% had a refractory, 39.3% had a non-refractory course. The duration of CHB was 7.8 ± 0.2 years. Verification of HBV by ELISA and PCR. Hepcidin-25, Ft, sTfR, pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, CRP) were determined by ELISA. The index sTfR/log10Ft was calculated.

Research results: Chronic hepatitis B against the background of refractory anemia was much more severe, as evidenced by the prevalence of progressive forms (49.4%). Contrary to the high inflammatory index induced by HBV virus replication, children with refractory anemia were characterized by a decrease in hepcidin-25 levels as the activity and duration of the disease increased.

Conclusion. In children with chronic hepatitis B in refractory anemia, the identification of an increasing deficiency in the level of hepcidin-25 reflects the development of a block of the peptide regulatory system at the level of hepatocytes and the failure of the body's compensatory capabilities leading to redistribution of iron deficiency with the development of iron overload syndrome.

Keywords: chronic hepatitis B, refractory anemia of inflammation, children, hepcidin-25.

Занимающие лидирующие позиции в структуре всех заболеваний печени хронические вирусные гепатиты, являются одной из важных и сложных проблем мирового здравоохранения [10,13,14]. Согласно расчетным данным Всемирной организации здраво-

охранения сотни миллионов человек в мире инфицированы гепатотропными вирусами [25]. На течение хронических вирусных гепатитов, а именно хронического гепатита В существенное влияние оказывает анемия воспаления (anemia of inflammation). В ее

основе лежит перераспределение железа из лабильной части запасного фонда в стабильную с задержкой его высвобождения, что приводит к уменьшению доставки микроэлемента в костный мозг с развитием относительного железодефицитного состояния при нормальных или даже повышенных запасах железа в организме [7,8,17]. Исследованиями последних лет доказано, что последствия рефрактерной анемии воспаления в основе которой, лежит перегрузка организма железом, представлены неблагоприятным течением хронического гепатита В, увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также избыточным образованием коллагена в печени [2,5]. Это связано не только с неудовлетворенностью результатами противовирусной терапии хронического вирусного гепатита в условиях перегрузки железом (снижение эффективности до 25,6-35%), но частым развитием осложнений (52,7%), влияющих на течение заболевания, качество жизни и показатели выживаемости больных [3]. В основе генеза развития перегрузки железом лежит главенствующая роль пептида гепсидин – регулятора метаболизма железа в организме, который синтезируется в гепатоцитах [9,11,12]. Не трудно себе представить ожидаемые последствия дисрегуляции гепсидина в условиях гепатотропной вирусной генерализации и патологии печени. Так, экспрессию mRNA гепсидина инициируют липополисахариды и особенно провоспалительные цитокины, в тоже время не исключается влияние самого вируса, являющегося индуктором программируемой клеточной смерти – апоптоза через различные внутриклеточные коммуникации приводящие к нарушениям дифференцировки и повреждению генетического материала [15,16].

Цель исследования - установить роль пептида гепсидин-25 в развитии рефрактерной анемии воспаления у детей с хроническим гепатитом В.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 140 детей с хроническим гепатитом В в возрасте от 3 до 18 лет с сопутствующей анемией. Длительность заболевания составила $6,83 \pm 1,1$ лет. Из числа обследованных детей 85 (60,7%) больных были с рефрактерным вариантом (I-группа), у которых в анамнезе отмечалась резистентность к лечению ферропрепаратами. Остальные 55 (39,3%) детей с не рефрактерным вариантом анемии воспаления (II-группа), у которых отмечалась положительная динамика на лечение препаратами железа. В I-группе больных было 42,2% детей с умеренной и 57,8% с выраженной активностью хронического гепатита В. Во II-группу вошли 72,4% детей с минимальной и 27,6% с умеренной активностью заболевания. По отношению уровня sTfR к десятичному логарифму Ft вычислялся индекс $sTfR/\log_{10}Ft$ [20,21,22], с контрольным значением $sTfR/\log_{10}Ft - 1,45 \pm 0,030$. Методом ИФА на аппарате «MULTISKAN FC с использованием наборов «HUMAN» проводили вирусологическую верификацию HBV для обнаружения HBsAg,

HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb. Анализ крови на предмет обнаружения HBV-DNA проводился методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (США) с использованием наборов «АмплиСенсR HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL» (Россия). Методом ИФА определяли: ферритин (Ft), растворимые трансферриновые рецепторы (sTfR), С-реактивный белок – «Accu-Bind», (США); провоспалительные цитокины (интерлейкин-1, интерлейкин-6) – «eBioscience», (Австрия); гепсидина-25 «Enzima Immunoassay», (США). В качестве контрольной группы были обследованы 30 практически здоровых детей. Ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы проводилось на аппарате «Philips», «ClearVue 650» (США). Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением – Excel программы и вычислением t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные нами исследования показали, что у детей с хроническим гепатитом В при анемии воспаления параметры феррокинетических маркеров – ферритина и sTfR колебались в широком диапазоне. Мы использовали расчетный показатель, вычисляемый по отношению уровня растворимых трансферриновых рецепторов к логарифму ферритина – индекс $sTfR/\log_{10}Ft$. Оценка индекса подтверждала, что больные с рефрактерной анемией имели перераспределительный дефицит железа у которых, индекс был ниже $0,9 \pm 0,02$, свидетельствующий о перегрузке железом организма. В то время как, дети на фоне не рефрактерной анемии имели “истинный” дефицит железа, индекс $sTfR/\log_{10}Ft > 2,2 \pm 0,18$. В ходе исследования обращало внимание, что хронический гепатит В на фоне рефрактерного течения анемии воспаления протекал значительно тяжелее, с превалированием прогрессирующих (49,4%) форм заболевания и развитием длительной гиперферментемии и репликативной вирусной активности (до $6,7 \pm 0,2$ месяца).

Дальнейшим этапом явилось установление взаимосвязи провоспалительных цитокинов и пептида гепсидина-25 в формировании течения анемии воспаления у детей с хроническим гепатитом В. Так, изучение маркеров системного воспаления (интерлейкина-1, интерлейкина-6 и С-реактивного белка) выявило при рефрактерном течении анемии высокие значения параметров (табл.).

Полученные данные исследования показали, что значения интерлейкина-1 были повышены в обеих группах, но наиболее высокие значения выявлялись у детей с рефрактерной анемией ($9,8 \pm 0,6$ pg/ml против $8,2 \pm 0,5$ pg/ml детей II-группы, $p < 0,05$, при контроле $6,5 \pm 0,3$ pg/ml, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечалась в показателях интерлейкина-6, где его уровень повышался до $12,8 \pm 0,5$ pg/ml у детей с рефрактерной анемией, что было в 1,4 раза выше показа-

телей детей II-группы ($9,2 \pm 0,4$ pg/ml, $p < 0,05$) и в 3,0 выше контроля ($7,8 \pm 0,8$ pg/ml). Такую же картину наблюдали в значениях С-реактивного белка, который повышался до $1,4 \pm 0,2$ mg/l, что в 2,0 раза превышало

аналогичный показатель больных II-группы ($0,7 \pm 0,1$ mg/l, $p < 0,05$) и в 3,5 раза контрольные значения ($0,4 \pm 0,1$ mg/l, $p < 0,001$).

Показатели провоспалительных цитокинов у детей с хроническим гепатитом В в зависимости от варианта течения анемии воспаления

Показатель	I-группа	II-группа	Контроль
интерлейкин-1, pg/ml	$9,8 \pm 0,6^{**}$	$8,2 \pm 0,5^*$	$6,5 \pm 0,3$
интерлейкин-6, pg/ml	$12,8 \pm 0,5^{**}$	$9,2 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,8$
С-реактивный белок, mg/l	$1,4 \pm 0,2^{**}$	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,4 \pm 0,1$

Примечание: Достоверность различий * - к группе контроля ; * - между сравниваемыми группами ($p < 0,05-0,001$).

Фактором влияния интерлейкина-6 на метаболизм железа является его способность индуцировать транскрипцию mRNA пептида гепсидина в гепатоцитах через мембранный рецептор интерлейкин-6R, который активирует внутриклеточный JAK-STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигнальный путь [26]. Гепсидин синтезируется в гепатоцитах в виде 25 аминокислотного пептида (био-

логически активная форма) и является одним из основных гуморальных регуляторов метаболизма железа в организме [18]. Учитывая повышенные значения параметров провоспалительных цитокинов у детей с хроническим гепатитом В, можно было бы предположить обнаружение высоких значений пептида гепсидина-25 [1,19,23,24].

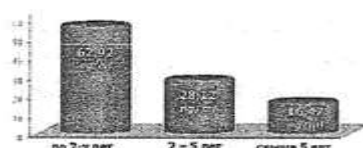


Рис 1. Уровень гепсидина-25 у детей, больных хроническим гепатитом В в зависимости от давности заболевания, ng/ml.

Примечание: * - достоверность различий к группе контроля; ($p < 0,01$)

Несмотря на это динамика гепсидина-25 выявила противоречивые результаты. А именно, самые высокие средние значения данного показателя выявлялись среди детей при давности заболевания до 3х лет ($62,90 \pm 4,8$ ng/ml). При давности заболевания от 3 до 5 лет средние значения уровня гепсидина-25 снижались до $28,12 \pm 1,3$ ng/ml. Более того, самые низкие значения были выявлены при давности хронического гепатита В свыше 5 лет, где средние значения показателя были снижены до $16,47 \pm 0,6$ ng/ml ($p < 0,001$, между сравниваемыми группами). Таким образом,

при хроническом гепатите В у детей повышенный уровень гепсидина-25 в ранних периодах заболевания принимал тенденцию к снижению по мере увеличения давности болезни. При этом, изучение уровня данного пептида в зависимости от варианта анемии воспаления показало, что подавляющее большинство (91,7%) больных с рефрактерной анемией имели низкий уровень гепсидина-25 ($28,68 \pm 0,6$ ng/ml), напротив во II-группе детей у 81,9% средний показатель был высокий ($56,37 \pm 1,6$ ng/ml, при контроле $39,4 \pm 6,5$ ng/ml, $p < 0,01$).



Рис 2. Уровень гепсидина-25 у детей с хроническим гепатитом В на фоне анемии воспаления, %.

На наш взгляд, если в случаях рефрактерной анемии (где более половины детей были с выраженной активностью), на фоне усиления мезенхимально-воспалительных процессов в печени снижения компенсаторных возможностей организма накопления свободных радикалов, что в целом приводит к несостоятельности рецепторных структур на мембранах гепатоцитов, в частности (интерлейкин-6R) с развитием блока внутриклеточных сигнальных систем. То в случаях не рефрактерной анемии (где большинство детей с минимальной активностью заболевания) это связано с сохранностью гепатоцитов и рассматривается как допустимый процесс в виде ответа повышения синтеза гепсидина-25 на воспалительный стимул.

Полученные результаты позволили нам конкретизировать патогенетический механизм развития анемии воспаления при хроническом гепатите В у детей, где пусковым фактором в патогенезе является вирусная репликация в печени, в мононуклеарных клетках крови, в клетках лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, в том числе предшественниках гемопоэза и т.д. На начальных стадиях заболевания организм отвечает активацией иммунной системы с последствием развития перенапряжения, дисбаланса и в конечном итоге воспаления. Цитокины, секретирующиеся в ответ на провоспалительные стимулы (интерлейкин-1, интерлейкин-6) усиливают экспрессию гепсидина-25 в печени. Вслед за повышением его уровня угнетается экспорт железа из макрофагов, оно становится “запертым” в клетках и недоступным для эритропоэза, а также происходит угнетение всасывания железа в кишечнике [4,6]. Более того, флогенные цитокины (интерлейкин-1) снижают концентрацию эритропоэтина и снижают чувствительность к нему у клеток-предшественников эритропоэза, что в последствие формирует неадекватную продукцию костным мозгом эритроцитов: как повышенная деструкция, укорочение их жизни с последствием развития относительной резистентности [5]. По-видимому, ресурсы железа будут исчерпаны тем быстрее, чем меньше были его начальные запасы и чем активнее и дольше протекает воспалительный процесс. На данном этапе возникает истинный дефицит железа по типу железодефицитной анемии, проявляющийся не рефрактерной анемией снижением ферритина и повышением sTfR, в целом приводящие к снижению эритропоэтической активности и усугублению гипоксического состояния. Результатом такого каскада патологических реакций является накопление негативных факторов, как оксидативный стресс, апоптоз, повреждение ДНК клетки, чрезмерная профиброгенная активность гепатоцитов, многофакторность внутриклеточных сигнальных систем подавляющих синтез гепсидина со следствием накопления железа в тканях. В тоже время, перенасыщение ферритина железом приводит к деградации его белковой оболочки, полимеризации и образованию гемосидерина. Если учесть роль печени

в синтезе многих феррокинетических маркеров, как трансферрин, ферритин, гепсидин и т.д., а также факт истощения компенсаторно-адаптационных возможностей организма по мере нарастания активности и длительности заболевания, для которых характерна выраженная печеночно-клеточная недостаточность, то можно объяснить сопоставимость тяжелых форм хронического гепатита В с рефрактерным течением анемии. Как результат такой дезинтеграции функциональных систем происходит снижение выработки гепсидина в печени повышение уровня ферритина и снижение sTfR с развитием синдрома перегрузки железом. Становится очевидным, что хроническое воспаление в условиях HBV персистенции способствует формированию и закреплению порочного круга дисрегуляции гомеостаза железа и, утяжелению, как анемии, так и хронического вирусного гепатита.

ВЫВОД

При хроническом гепатите В у детей на фоне рефрактерной анемии, экспрессия гепсидина-25 претерпевает изменения, которая зависит от активности и длительности заболевания. При этом, выявление нарастающего дефицита уровня гепсидина-25 при рефрактерной анемии отражает развитие блока регулирующей системы пептида на уровне гепатоцитов и несостоятельность компенсаторных возможностей организма приводящей к пере-распределительному дефициту железа с развитием синдрома перегрузки железом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузенко Д.В. Механизмы и клиническое значение печеночного фиброгенеза при перегрузке железом. / Д.В. Гарбузенко // Терапия. – 2022. – Т. 21. – №2. – С. 23-29.
2. Жданов К.В. Метаболизм железа у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне противовирусного лечения. / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – № 1. – С.41-48.
3. Иноятова Ф.И. Подходы к диагностике и лечению анемии воспаления у детей с хронической вирусной патологией печени. / Ф.И. Иноятова [и др.] // Методические рекомендации. Ташкент. – 2015. – С.48.
4. Мещерякова Л.М. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение. / Л.М. Мещерякова [и др.] // Онкогематология. – 2014. – №3. – С. 67-71.
5. Милованова С.Ю. Анемии при острых и хронических заболеваниях печени. / С.Ю.Милованова [и др.] // Клиническая гепатология. – 2006. – №2. С. 16-22.
6. Рукавицин О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. / О.А. Рукавицин // Онкогематология. – 2012. – Т.5. – №4. – С. 296-304.
7. Сафонова М.В. Анемии при хронических диффузных заболеваниях печени. / М.В. Сафонова,

- И.В. Козлова, А.Г. Новосельцев // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92. №6. – С.883-887.
8. Смирнов О.А. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных. / О.А.Смирнов, О.Н. Смирнова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016 – Т.8. – №3. – С.100-106.
9. Смирнов О.А. Железо-регуляторный гормон печени гепидин и его место в системе врожденного иммунитета. / О.А. Смирнов // Р.Ж.Г.Г.К. – 2010. – №5. – С.10-15.
10. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология. / В.Ф.Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов // Монография, изд. ГЕОТАР-медиа, Москва. – 2012. – С.640.
11. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. / C. Camaschella //ASH Education Program Book. – 2013. – 1. – P. 1-8.
12. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // Blood research. – 2013. – 48(1). – P.10-15.
13. Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – 32. – P. 368-371.
14. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. – 2017. – 67. – P. 370-398.
15. Ganz T. Hepcidin and disorders of iron metabolism / T.Ganz, E. Nemeth // Annu Rev Med. – 2011. – 62. – P. 347-360.
16. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. / T. Ganz // Blood. – 2011. – 117 (17). – P. 4425-4433.
17. Gish R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. / R.G. Gish [et al.] // Antiviral Res. – 2015. – 121. – P.47-58.
18. Knutson M. D. Iron sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption / M. D. Knutson // Annu Rev Nutr. – 2010. – №30. – P. 149-171.
19. Lin D. Decreased serum hepcidin concentration correlates with brain iron deposition in patients with HBV related cirrhosis / D.Lin [et al.] // Plos one. V 8. Issue 6 5551. P.1-9.
20. Oustamanolakis P. Soluble transferrin receptor-ferritin index in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease a case-control study. Oustamanolakis P. [et al.] // Annals of gastroenterology. – 2011. – 24. – P. 108-114.
21. Punnonen K. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency / K. Punnonen [et al.] // Blood, Vol 89, No 3. – 1997. – P. 1052-1057.
22. Skikne B.S. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. / B.S.Skikne, K. Punnonen, P.H. Caldron [et al.] // American journal of Hematology. – 2011. – 86. – P. 923-927.
23. Toima S. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. / S.Toima [et al.] // Journal of American science. – 2010. – №6 (12). – P.145-154.
24. Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. / E. Tsochatzis [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2010 – 17. – P. 800-806.
25. WHO/Global hepatitis report. – 2017.
26. Wrighting D. Interleukin 6 induces hepcidin expression through STAT3 / D. Wrighting, N. Andrews // Blood. – 2013. – V.108. – P.3204-3209.

УДК: 616-053.2-036.2

ЭНЕРГООБРАЗУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА И СПОСОБЫ ВЛИЯНИЯ НА НИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Арипов А.Н., Ахунджанова Л.Л., Фесенко Л.М., Набиев А.У., Арипов О.А.,
Каримов Ш. Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии

ХУЛОСА

Мақсад. Сурункали жисгар касалликларининг ривожланишининг асосий усули фиброгенезни фаоллаштириш жараёнидир. Сурункали жараёнларнинг ривожланиш механизmlарини аниқлаш учун нафақат бирламчи шикастланиш жойини, балки ҳужайра функциясининг бузилиши қайтарилмас ҳолга келадиган босқични ҳам аниқлаш керак. Шу муносабат билан АТФ ҳосил қилувчи митохондрия ва ҳужайра тизимларининг ҳолатини ўрганиш қизиқиш уйғотади.

Материаллар ва усуллар. Экспериментал гепатитнинг сурункали шаклига гелиотринни камайтирувчи дозаларда юбориш сабаб бўлган: схема бўйича: 10 мг /100 г масса, 7 мг/100 г масса, 5 мг/ 100 г масса, 3 мг / 100 г масса. Гелиотриннинг киритилиши натижасида каламушларда экспериментал токсик жисгар шикастланишини моделлаштириш жисгар ҳужайраларининг функционал ҳолатининг бузилишига олиб келди.

Натижа. Ишлатилган биологик фаол моддалар жисгарда фиброз ўзгаришларини сезиларли даражада камайтиш, жисгарнинг сурункали шикастланиш шароитида гепатоцитлар бузилиши даражасини пасайтиш кўрсатилди.

Хулоса. Сурункали гелиотринли гепатитда фибротик бузилишларида жисгарнинг энергия ишлаб чиқаришининг пасайиш даражасига боғлиқлиги аниқланди.

Калит сўзлар: тажрибавий гепатит, жисгар фибрози, биологик фаол моддалар.

Заболеемость и смертность от хронических диффузных заболеваний печени, несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и терапии, проявляет стойкую тенденцию к увеличению.

Одной из актуальных проблем и в то же время недостаточно изученных проблем перехода острого гепатита в хронический является развитие фиброзной ткани и роли митохондрий (мх) в данном процессе. Для выявления механизмов развития хронических процессов важно установить не только место первичного повреждения, но и этап, начиная с которого нарушение функции клетки становится необратимым.

SUMMARY

Objective. The main way for the progression of chronic liver diseases is the process of activation of fibrogenesis. To identify the mechanisms of development of chronic processes, it is necessary to establish not only the place of the primary damage, but also the stage from which the dysfunction of the cell becomes irreversible. In this regard, it is of interest to study the state of mitochondria and cellular systems that generate ATP.

Materials and methods. The chronic form of experimental hepatitis was caused by the administration of heliotrine in decreasing doses: according to the scheme: 10 mg/100 g of weight, 7 mg/100 g of weight, 5 mg/100 g of weight, 3 mg/100 g of weight. Modeling of experimental toxic damage to the liver of rats caused by the introduction of heliotrine led to the development of disturbances in the functional state of liver cells.

Results of the study. It was shown that the biologically active drug used significantly reduces the level of fibrosis in the liver, reduces the degree of hepatocyte disorders in conditions of chronic liver damage.

Conclusion. The dependence of the severity of fibrotic disorders on the degree of decrease in energy production in the liver in chronic heliotrine hepatitis was revealed.

Keywords: experimental hepatitis, liver fibrosis, biologically active substances.

В этом плане представляет интерес изучение состояния митохондрий, особенно в связи с появлением в зарубежной и отечественной литературе сведений о том, что необратимое повреждение печеночной клетки при воздействии гепатотропных агентов наступает с момента повреждения данных органелл - генерирующих АТФ [4,2,3]. Практически не изучена роль повреждения мх в развитии фиброза. Все это указывает на важность изучения поведения митохондриальных ферментов в процессе формирования фиброза.

Эффективных методов лечения фиброза печени не существует. Это делает актуальным поиск новых

методов, направленных на функциональное восстановление печени, снижение выраженности фиброза и ее регенерацию. Однако в литературе мало сведений о роли энергообразующих органелл клеток - митохондрий (мх) - в патогенезе развития фиброза печени, хотя именно мх вырабатывают 90% энергии в виде АТФ.

Целью данного исследования явилось предотвращение развития фиброзной ткани с помощью биологически активного вещества янтактина, обладающего гепатопротекторными свойствами.

Гепатопротекторы - препараты, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие устойчивость к патогенам и способствующие восстановлению их функции при различных нарушениях. Улучшают обменные процессы в организме, тормозят перекисное окисление липидов, обладают антигипоксической активностью, защищают митохондрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовано 100 беспородных белых крыс-самцов с массой тела 100 ± 10 г. Все экспериментальные животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Моделирование токсического поражения печени крыс, вызванного введением гелиотрина, приводило к развитию нарушений функционального состояния клеток печени. Хроническую форму экспериментального гепатита вызывали введением гелиотрина в убывающих дозах: по схеме: 10 мг/100 г массы, 7 мг/100 г массы, 5 мг/100 г массы, 3 мг/100 г массы. Затравку животных проводили с недельным интервалом. Хроническую интоксикацию, подтвержденную морфологически, получали на 35-й день эксперимента.

Крыс с хроническим гелиотриновым гепатитом (ХГТ) разделяли на две группы: 1-ой группе вводили янтактин *per os* в дозе 10 мг в течение 3 дней; 2-ой группе *per os* в дозе 10 мг - в течение 14 дней.

Забой животных: печень животных извлекали, измельчали и гомогенизировали в среде выделения. Мх выделялись методом дифференциального центрифугирования на центрифуге *Joan 1000* (Франция). Все эти действия выполнялись на холоде.

Дыхание МХ определяли кислородным электродом Кларка. Цитохромоксигеназную активность оценивали по скорости окисления аскорбата в присутствии ТМФД. Для определения содержания ц.АМФ и ц.ГМФ использовали наборы фирмы «Amersham» (Cyclic AMP assay kit, Cyclic GMP assay kit), Великобритания.

Определение АТФ, АДФ, АМФ проводили хроматографическим методом. Для характеристики степени фиброобразования ткани печени мы проводили морфологическое исследование. В зависимости от поставленной задачи животные были разбиты на группы: через 1 неделю (1-ая группа), 2 недели (2-ая группа), 3 недели (3-я группа), 4 недели (4-ая группа),

5 недель (5-ая группа) недель и на 35-й день эксперимента (6-ая группа) животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом, печень фиксировали и заливали в парафин (по стандартной методике).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первой задачей эксперимента явилось определение влияния гелиотрина (Г) на интенсивность дыхания и окислительное фосфорилирование (Д и ОФ). При добавлении к субстрату митохондрий, выделенных из печени здоровых крыс гелиотрина, выявлено, что скорость окисления аскорбата через ТМФД снижается в 2 раза по сравнению с контролем, что является следствием инактивации терминального комплекса на суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ показали, что в МХ стимулированы скорости потребления кислорода в состояниях 3 и 4 по Чансу при окислении СДГ снижены коэффициенты дыхательного контроля и фосфорилирования (ДК и Ф) на 40% и 60% соответственно по сравнению с интактными митохондриями (рис 1).

В следующей серии экспериментов была определена корригирующая способность в опытах *in vitro* следующих препаратов:

1. Янтактина;
2. Сафорофлавонозида;
3. Суммы флавоноидов;
4. Гепалипина

При добавлении к суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ, янтактина, коэффициенты дыхательного контроля и фосфорилирования (ДК и Ф) в состояниях 3 и 4 по Чансу, практически нормализуются, т.е. янтактин оказывает положительное репарирующее действие на энергопродуцирующую функцию печени (рис.1)

2. При добавлении к суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ, сафорофлавонозида в состояниях 3 и 4 по Чансу коэффициенты ДК и Ф остаются сниженными т.е. сафорофлавонозид снижает энергопродукцию в печени у экспериментальных животных (рис.1).

3. При добавлении к суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ, суммы флавоноидов выявлено, что препарат в состояниях 3 и 4 по Чансу оказывает слабовыраженный нормализующий эффект на коэффициенты дыхательного контроля и фосфорилирования.

4. При добавлении к суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ, гепалипина выявлено, что в МХ нормализуются коэффициенты ДК и Ф в состояниях 3 и 4 по Чансу, т.е. гепалипин оказывает положительное регулирующее действие на энергопродукцию печени, сравнимое с янтактином.

Т.е. одним из самых эффективных средств защиты МХ является янтактин и гепалипин. Что послужило основанием для изучения янтактина в опытах *in vivo*? Выявлено, что при добавлении к суспензии изолированных МХ, выделенных из печени крыс с ХГТ, янтактина, коэффициенты дыхательного контро-

ля и фосфорилирования (ДК и Ф) в состояниях 3 и 4 действие оказывает и гепалипин. по Чансу, практически нормализуются, Аналогичное

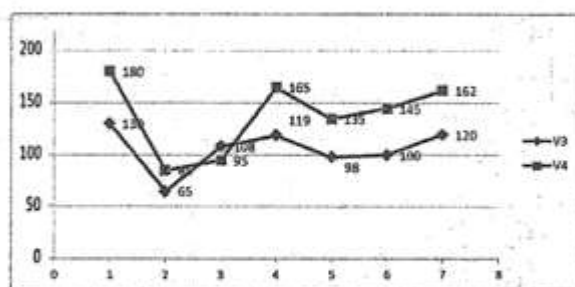


Рис. 1. Влияние препаратов на процессы дыхания и окислительное фосфорилирование в опытах in vitro.

Примечание: Д и ОФ в мх из здоровой печени:

1. Д и ОФ здоровой печени + гелиотрин (in vitro)
2. Д и ОФ в мх печени выделенные из печени крыс с ХГГ
3. Д и ОФ в мх печени выделенные из печени крыс с ХГГ+ янтакцин
4. Д и ОФ в мх печени выделенные из печени крыс с ХГГ+ сафорофлавонозид;
5. Д и ОФ в мх печени выделенные из печени крыс с ХГГ+ сумма флавоноидов;
6. Д и ОФ в мх печени выделенные из печени крыс с ХГГ+ гепалипин

У крыс с начальными признаками фиброза (F1), получавши гелиотрин 2-3 недели (группы 2,3) отмечалось расширение портальных трактов. Резко выражена фрагментация и дегрануляция шероховатого ретикулума. Микроворсинки желчных капилляров сглажены и число их уменьшено, гепатоциты резко изменены, наблюдаются явления парциального некроза. Сформированы соединительнотканые тяжи. Наблюдали развитие фиброзной ткани.

Более длительное течение хронического гепатита у крыс (5,6 группы) закономерно приводило к утяжелению степени выраженности фиброза печени (F3), характеризовавшегося появлением в паренхиме печени завершенных или незавершенных невакуляризованных порто-портальных или порто-центральных септ, приводящих к значительному изменению архитектоники печени.

Интенсификация реакций ПОЛ, угнетение активности ферментов антиоксидантной системы, перестройка фосфолипидов ПМ гепатоцитов, имеющие место при хроническом гелиотриновом гепатите (ХГГ) [2], дестабилизируя мембраносопрягаемые процессы, должны привести, в первую очередь, к нарушению энергетических процессов в гепатоцитах. Для выяснения этого вопроса нами были изучены показатели энергетического обмена в гепатоцитах на фоне развития ХГГ. Результаты этих исследований представлены в таблице.

Как видно из табл. содержание АТФ снижается после первого введения гелиотрина на 29,2 %, уровень АДФ повышается на 27% АМФ — на 17,5%. Далее наблюдается более динамичное снижение АТФ и повышение АДФ. В условиях сформировавшейся формы ХГГ происходят ощутимые изменения в по-

казателях макроэргических соединений в МХ. Так, снижение содержания АТФ составляет 43,3% от К1. Содержание АДФ повышается: на 45,4% уровень АМФ повышен на всех этапах исследования. При этом, выявлено снижение коэффициента АТФ/АДФ, который существенно: в 2,7 раза ниже, при ХГГ гепатите, чем таковой в контрольной группе. Отношение АТФ/АДФ изменяется аналогично.

Изучение активности ферментов в сыворотке крови показало, что через одну неделю воздействия на животных небольшими дозами гелиотрина (10мг/100г массы) отмечается гиперферментемия. Самое значительное изменение наблюдалось в активности НАДФ-МДА — в 3,2 раза по отношению к контролю. Активность НАДФ-МДА увеличена в 2,1-2,2 раза, ЦО — 2,4 раза.

При сформировавшемся ХГГ степень гиперферментемии в сыворотке крови прогрессирует. Активность НАДФ-МДА достигает максимального значения $72,61 \pm 5,50$ ммоль/литр.мин, значительно увеличение активности ЦО, оно превышает контрольное значение в 6 раз. Введение янтакцина снижало уровень гиперферментемии. Активность НАДФ-МДА практически нормализовалась. Активность НАД-МДА, НАДФ-МДА и ЦО снижалась, но оставалась выше контрольного значения (К1).

В условиях ХГГ происходит повышение уровня Рн. Значение последнего превышает таковое в контрольной группе при ХГГ в 1,9 раза. Однако, несмотря на избыток неорганического фосфора в МХ уровень АТФ остается низким.

При ХГГ уровень цАМФ повышен по сравнению с контролем на 71,2%, уровень цГМФ, наоборот снижен на 46% соответственно. В результате чего резко

повышен коэффициент ЦАМФ/ЦГМФ (в 3,2 раза по сравнению с К1.

Динамика изменения макроэргических соединений в процессе развития ХГТ

Группы обследования	АТФ Ммоль\мг.б	АДФ Ммоль\мг.б	АМФ Ммоль\мг.б	АТФ/АДФ
Контроль	13,05±1,01	4,24±0,12	2,45±0,11	3,07
1-ая группа	9,25 ±0,52	5,38± 0,49	3,45±0,21	1,72
2-ая группа	8,28±0,61	5,93±0,51	3,79±0,21	1,32
3-я группа	7,82±0,51	6,20±0,41	3,47±0,21	1,26
4-ая группа	7,46±0,42	6,76±0,48	3,55±0,26	1,10
5-ая группа	6,77±0,53	7,13±0,46	3,9±0,27	0,95
6-ая группа	6,58±0,61	7,10±0,51	4,07±0,24	0,93
Достоверность по критерию(p)	p1-K>0,05 p2-K<0,05 p3-K<0,05 p4-K<0,05 p5-K<0,05 p6-K<0,05	p1-K>0,05 p2-K>0,05 p3-K<0,05 p4-K<0,05 p5-K<0,05 p6-K<0,05	p1-K>0,05 p2-K>0,05 p3-K>0,05 p4-K<0,05 p5-K<0,05 p6-K<0,05	p1-K>0,05 p2-K>0,05 p3-K<0,05 p4-K<0,05 p5-K<0,001 p6-K<0,001

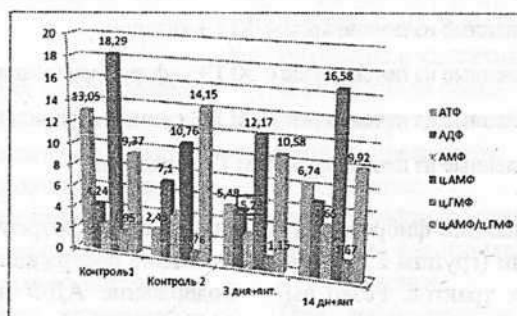


Рис. 2. Влияние янтарина на уровень макроэргических соединений в МХ печени крыс с ХГТ.

Полученные результаты убедительно демонстрируют наличие выраженных нарушений в продукции макроэргических соединений в МХ. Эти данные указывают на возможное нарушение как процессов синтеза макроэргов, так и на повышение их утилизации.

Наряду с заметными нарушениями в процессах энергообеспечения в гепатоцитах, в условиях ХГТ, наблюдаются заметные изменения в активности таких ферментов как аденилатциклаза (АЦ), К, Na-

АТФаза, Mg+2 – АТФаза.

Активность АЦ и Mg-АТФ-азы понижается на 37,2% (с 25,82 до 16,2) и на 49,6% соответственно, К, Na-АТФ-азы, наоборот, повышается в 2 раза по сравнению с таковой контрольной группы.

При введении подопытным животным раствора янтарина в дозе 10 мг/100 г массы *per os* в течение 3 дней выявляется явная тенденция к нормализации показателей энергетического обмена в МХ печени.

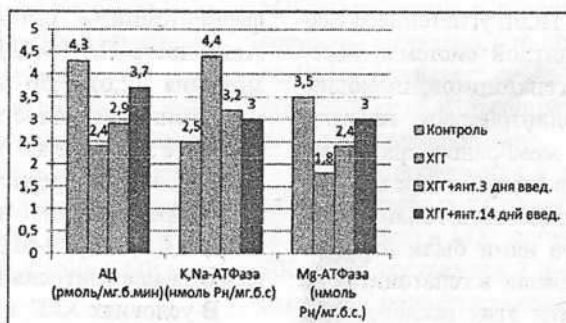


Рис. 3. Показатели активности ферментов в митохондриальных мембранах печени крыс при ХГТ.

Таким образом, проведенные исследования по изучению состояния гепатоцитов в условиях ХГТ позволяют сделать заключение о том, что в условиях изучаемой патологии происходит глубокое наруше-

ние липидного бислоя биомембран, заключающего в «обеднении» ее фосфолипидными компонентами. Изменения в фосфолипидном составе мембран гепатоцитов сопровождаются интенсификацией реакции

ПОЛ и угнетением активности основных ферментов антиоксидантной системы. [1]. Следовательно, наступает дисбаланс про- и антиоксидантных систем. Это еще в большей степени дестабилизирует имеющиеся нарушения гепатоцитов, создавая «порочный круг». Янтоцин оказывает комбинированное действие на все процессы, сопровождается существенными изменениями в энергетических процессах в гепатоцитах, которые характеризуются снижением интенсивности Д и ОФ. Повреждение гепатоцитов при хронической патологии печени сопровождается нарушением окислительного фосфорилирования, понижением продукции АТФ, и накоплением АДФ, АМФ, Рн резким приростом потенциала фосфорилирования. Эти изменения указывают на развитие дисбаланса между процессами энергопотребления и энергообразования в гепатоцитах, что предполагает нарушение функционирования основных энергообразующих структур - митохондрий. Наряду с указанными нарушениями в гепатоцитах при острых токсических гепатитах имеет место срыв в ферментативном обеспечении этих процессов, что выражается угнетением активности АЦ и повышением активности К, Na – АТФ-азы и Mg – АТФ-азы, ЦО.

Все это указывает на важность изучения поведения митохондриальных ферментов в процессе формирования фиброза. Установление начальных звеньев патологического процесса на молекулярном и субклеточном уровнях важно как для понимания сути процессов, которые лежат в основе повреждающего действия некрогенных агентов, так и для разработки средств и методов надежной терапии с целью защиты печеночной клетки от их повреждающего действия.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружена зависимость степени выраженности фиброзных нарушений от степени снижения энергообразования в печени при ХГГ. Лабораторными маркерами, имеющие диагностическое значение для дифференциации стадий фиброза печени являются содержание АТФ, ПОЛ, что подтверждалось обратной корреляционной связью между величиной АТФ, ПОЛ и выраженностью фиброза ($p < 0,001$, $r = 0,314$; $p < 0,02$, $r = 0,456$).

2. Выявлена корректирующая способность биологически активного вещества - янтоцина на процессы фиброобразования печени. Показано, что применяемый препарат существенно снижает уровень фиброза в печени, снижает степень нарушений гепатоцитов в условиях хронического поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов А.Н., Фесенко Л.М., Ахунджанова Л.Л. Вирусная нагрузка и метаболические показатели в диагностике хронического вирусного гепатита у детей. Проблемы биологии и медицины. – 2015. – №4.
2. Арипов А.Н., Мухамеджанова Д.И., Фесенко Л.М., Ахунджанова Л.Л., Набиев А.У. / Роль липидов и протеинов в процессах фиброобразования печени при хроническом экспериментальном гепатите. Журнал теоретической и клинической медицины”, №6. – 2019. – С.120-123.
3. Stauber R.E., Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C // World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13, № 32. – P. 4287-4294.
4. Lee, U.E. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis / U.E. Lee, S.L. Friedman // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2011. – Vol.25 (2). – P.195-206.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS* GG ATCC 53103 (LGG) ПРИ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И. Муратханова Д.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Probiotik *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 LGG (Aktiv flora Baby) va *Lactobacillus rhamnosus* GG bo'lmagan probiotikning bolalarda sigir suti oqsiliga allergiyasida samaradorligini baholash.

Materiallar va usullar. 1 oydan 12 oygacha bo'lgan RIAPM poliklinikasiga "sigir suti oqsillariga allergiya" tashhisi qo'yilgan 37 bola tekshirildi. 18 bola asosiy guruhni tashkil etdi va Aktiv flora baby qabul qildi va 19 bola - LGG bo'lmagan probiotikni qabul qilgan qiyosiy guruh. Tashhisi aniqlash uchun klinik-anamnestik, ob'ektiv, paraklinik ma'lumotlar (umumiy qon tahlili, koprologiya, najasda yashirin qon ketish tahlili, sigir suti oqsiliga allergiya alomatlarini baholash uchun so'rovnoma) ishlatilgan.

Natijalar. Eng xarakterli klinik ko'rinishlar besh martadan ko'proq ovqatlangandan keyin qusish – 28 (75,7%) nafar bolalarda kuzatildi. 3 martagacha qusish 9 (24,3%) bolada kuzatildi. Shunday qilib, 3-kuni birinchi guruhdagi bolalarda 3 martagacha qusish 3 (16,7%) ni tashkil etdi va 5 martadan ortiq qusish kuzatilmadi. Holbuki, ikkinchi guruhda qusish 8 (42,1%) bolada 3 martagacha, 5 martadan ko'proq esa mos ravishda 10 (52,6%) bolada kuzatilgan.

Xulosa. Oziq-ovqat allergiyalari va oshqozon-ichak traktining oziq-ovqat allergiyasining namoyon bo'lishi bo'lgan bolalarda ichak disbiozini davolash uchun yangi usullar Aktiv flora Baby preparati bilan ochiladi.

Kalit so'zlar: allergiya, probiotik, mikrobiom, oqsil, qusish, sut.

SUMMARY

Objective. To evaluate the efficacy of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 LGG (Active Flora Baby) and probiotic without *Lactobacillus rhamnosus* GG in cow's milk protein allergy in children.

Materials and methods. Thirty-seven children who came to the outpatient clinic of RSNPMCP at the age of 1 to 12 months with a diagnosis of "allergy to cow's milk proteins" were examined. 18 children constituted the main group and took Active Flora Baby and 19 children constituted the comparison group, taking a probiotic containing no LGG. Clinical-anamnesic, objective, paraclinical data (general blood count, coprology, feces for hidden bleeding, questionnaire to assess symptoms of cow's milk protein allergy) were used to establish the diagnosis.

Results. The most characteristic clinical manifestations for this group of children were regurgitation after feeding more than five times in 28(75.7%). Vomiting up to 3 times in children at the initial treatment amounted to 9(24.3%) cases. So, on the 3rd day, vomiting up to 3 times in children of the first group amounted to 3(16.7%), and vomiting more than 5 times was not observed. Whereas, in the second group, vomiting up to 3 times was observed in 8(42.1%) children and more than 5 times in 10(52.6%) children, respectively.

Conclusions. New treatment options for correction of intestinal dysbacteriosis in children with food allergy and gastrointestinal manifestations of food allergy opens the drug Active Flora Baby.

Keywords: allergy, probiotic, microbiome, protein, vomiting, milk.

Кишечный микробиом играет важную роль в функционировании и целостности желудочно-кишечного тракта, поддержание иммунного гомеостаза и энергетического метаболизма человека [1,14].

Микробиом желудочно-кишечного тракта выполняет ряд важных функций в организме человека, участвует в повышении колонизационной резистентности слизистой оболочки, касающиеся условно-патогенных и патогенных бактерий, усвоении кальция, выведении токсинов, регулировании клеточного и гуморального иммунитета, активизирует продукцию витаминов, аминокислот, гормонов, биоактивных аминов, антибиотикоподобных веществ, метаболизм желчных кислот, пищеварительных ферментов, нор-

мализирует моторику [3, 7].

Исследователи, изучавшие состояние кишечного биоценоза у детей, страдающих пищевой аллергией, указывают на высокую частоту (до 96%) выявления у этой категории больных различных дисбиотических отклонений [4]. Наибольшее количество исследований действия пробиотиков у детей посвящено штамму *Lactobacillus* GG, поскольку для этого штамма доказана безопасность применения в раннем детском возрасте, показана его эффективность в плане улучшения иммунной защиты кишечника и повышения резистентности к патогенным бактериям. Кроме того, показана его хорошая выживаемость во время пассажа через ЖКТ и способность к колонизации [12].

Цель исследования: оценить эффективность пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 LGG (Актив флора беби) и пробиотика без содержания *Lactobacillus rhamnosus* GG при аллергии на белок коровьего молока у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 37 детей, обратившихся в поликлинику РСНПМЦП в возрасте от 1 до 12 месяцев с диагнозом «аллергия к белкам коровьего молока». 18 детей составляли основную группу и принимали Актив флора беби по 6 капель 1 раз в сутки, и 19 детей - сравнительную группу, принимавшие пробиотик, не содержащий LGG. Средний возраст детей с АБКМ составил $8,5 \pm 0,3$ месяцев. Для установления диагноза были использованы клинико-анамнестические, объективные, параклинические (общий анализ крови, копрология, кал на скрытое кровотечение,

опросник для оценки симптомов аллергии на белок коровьего молока), учитывают дерматологические, гастроинтестинальные, респираторные симптомы и общие проявления АБКМ и имеет высокую клиническую достоверность, может использоваться для количественной оценки динамики симптомов на фоне назначенного лечения. Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз АБКМ. При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли АБКМ, назначили диагностическую безмолочную диету матерям на естественном вскармливании. Детям на смешанном вскармливании заменили базовую молочную смесь на лечебную смесь на основе высоко гидролизованного белка и свободных аминокислот. Мониторинг клинических проявлений после дачи препарата Актив флора беби оценивали на 3-е, 7-е, 14-е сутки.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика эффективности пробиотиков у детей с аллергией белкам коровьего молока в динамике лечения

Признаки	При поступлении, n=37	3-сутки		7-сутки		14-сутки	
		LGG N= 18	Без LGG N=19	LGG N=18	Без LGG N=19	LGG N=18	Без LGG N=19
Тошнота	11(29,7)	4(22,2)	8(42,1)	0	2(10,5)	0	0
Рвота:							
-< 3 р	9(24,3)	3(16,7)	8(42,1)	0	2(10,5)	0	0
-> 5 р	28(75,7)	0	10(52,6)	0	0	0	0
Стул:							
-более 3	30(81,1)	4(22,2)	10(52,6)	0	4(21,0)	0	0
-более 5	7(18,9)	0	6(31,6)	0	0	0	0
Зеленый стул с большим количеством стекловидой слизи	37(100)	5(27,8)	13(68,4)	0	8(42,1)	0	2(10,5)
Обезвоживание:							
-выраженное	2(5,4)	0	0	0	0	0	0
-умеренное	35(94,6)	2(11,1)	6(31,6)	0	0	0	0
Вялость	37(100)	4(22,2)	13(68,4)	0	0	0	0
Метеоризм: -выраженный	11(29,7)	0	6(31,6)	0	0	0	0
-умеренный	26(70,3)	7(38,9)	13(68,4)	2(11,1)	6(31,6)	0	0
Боли в животе	37(100)	4(22,2)	10(52,6)	0	2(10,5)	0	0
Отсутствие аппетита	37(100)	4(22,2)	10(52,6)	0	0	0	0
Атопический дерматит	31(83,8)	5(27,7)	10(52,6)	0	4(21,0)	0	0
Упорные опрелости	15(40,5)	5(27,7)	10(52,6)	0	6(31,6)	0	2(10,5)
Кашель	4(10,8)	2(11,1)	4(21,0)	0	0	0	0

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течении последних лет в Узбекистане, как и во всем мире, отмечен отчетливый рост проявлений пищевой аллергии у младенцев. К сожалению, до сих пор не сформировано четкое представление у врачей-педиатров о том, что гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии распространены не менее, чем кожные. По данным европейских экспертов, частота доказанной АБКМ у младенцев составляет 2–3%. При этом у 90% пациентов развиваются симптомы АБКМ в возрасте до 3 месяцев в зависимости от момента контакта с аллергеном или в течение 2 мес. от введения белка коровьего молока в рацион [10].

Точные цифры по распространенности пищевой аллергии в Узбекистане не установлены, специальных эпидемиологических исследований не проводилось. По данной госпитальной статистики удельный вес пищевой аллергии в общей структуре заболеваний в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии стабилен и составляет примерно 15% (за последние 5 лет ежегодно стационарное лечение получают около 200 детей с диагнозом пищевая аллергия) [11].

Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к раннему чрезмерному поступлению чужеродного

белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к сенсибилизации к БКМ. Однако, и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая АБКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко [6,8,13].

Клинические признаки аллергического энтероколита представлены в таблице 1.

В ходе исследования было выявлено, что синдром мальабсорбции, проявляющийся стеатореей, снижением аппетита, тромбоцитозом, гипотрофией также является следствием аллергии, чаще всего к белкам коровьего молока и злаков. Необходимо отметить, что у обследованных нами у 2(24,3%) детей была выявлена дисахаридазная недостаточность - дефицит лактазы. Возраст установления диагноза в первой группе был $10,1 \pm 0,8$ месяцев. До установления основного диагноза дети неоднократно обращались амбулаторно и получали различные антибактериальные препараты. Было установлено, что частота встречаемости и характер клинических симптомов гастроинтестинальной формы пищевой аллергии зависит от возраста ребенка. Так, у детей до 6 месячного возраста симптомы поражения желудочно-кишечного тракта были представлены чаще острыми реакциями на аллерген. Наиболее характерными клиническими проявлениями для данной группы детей явилось срыгивания после кормления более пяти раз у 28(75,7%). Рвота до 3 раз у детей при первичном обращении составила 9(24,3%) случаев. У 11(29,7%) пациентов рвота появлялась в течение 1,5 – 2 часов после еды, у оставшейся части в течение 5 – 10 минут. В 1(2,7%) случае у детей старше 1 года, рвота принимала упорный характер, которая имитировала ацето-немическую. Также необходимо отметить, что на 3-е сутки у детей первой группы рвота до 3 раз составила 3(16,7%), а рвоты более 5 раз не наблюдалось. Тогда как, во второй группе, рвота до 3 раз наблюдалась у 8(42,1%) детей, а более 5 раз - 10(52,6%) детей, соответственно. На 7-е сутки в первой группе синдром рвоты ни в одном случае не встречался, тогда как, во второй группе рвота до 3 раз наблюдалась у двоих детей. Для детей до 6 месяцев было характерно срыгивание обильным количеством пищи более чем 10 мл. Частота стула колебалась от 3 до 12 раз в сутки, в среднем $7,2 \pm 1,1$ раз. Жидкий стул с отхождением стекловидной слизи наблюдался во всех возрастных группах детей. На 3-и сутки, в первой группе, частота стула более 3 раз достоверно снизилась в 3,6 раз, а стул более 5 раз не наблюдался в данной группе. Тогда как, во второй группе, частота стула более 3 раз всего лишь в 1,5 раз, а частота более 5 раз все еще наблюдалась у 6(31,6%) детей. На 7-е сутки, у детей, принимавших пробиотик, содержащий LGG, частота стула нормализовалась, тогда как, у детей второй группы, стул более 3 раз все еще встречался у 4(21,0%) детей. Слизь стекловидного характера является одним из основных симптомов АБКМ, уменьшение этого при-

знака нами зарегистрировано в первой группе детей на 3-и сутки в 3,6 раз, во второй группе детей слизь стекловидного характера сохранилась в 2,5 раза больше по сравнению с группой, получивших Актив флора беби. Метеоризм при первичном обращении зарегистрирован у 37(100%) детей, при этом, выраженный метеоризм наблюдался у каждого третьего пациента 11(29,7%) на 3-и сутки в первой группе отмечено отсутствие данного симптома. Тогда как во второй группе данный симптом наблюдался у каждого третьего пациента. На 7-е сутки выраженный метеоризм в обеих группах детей ни в одном случае не прослежен. Однако умеренный метеоризм в обеих группах детей сохранился и на 7-е сутки, 2(11,1%) и 6(31,6%) соответственно. Среди симптомов поражения желудочно-кишечного тракта на первый план выступали боли в животе, которые при первичном обращении наблюдались у 37(100%) больных. Отмечено, что с увеличением продолжительности контакта с аллергенным продуктом, происходило потеря связи появления жалоб с его употреблением. Так, у детей первой группы на 3-и сутки на фоне лечения у 4(22,2%) установлено данный признак, во второй группе боли наблюдались более чем у каждого второго пациента. На 7-е сутки боли в животе все еще сохранились у 2(10,5%) детей второй группы. Снижение аппетита было отмечено у 37(100%) детей при поступлении. На 3-и сутки после лечения в первой группе детей снижение аппетита наблюдалось у 4(22,2%) детей, тогда как во второй группе, аппетит был снижен более чем у каждого второго ребенка. На 7-е сутки в обеих группах у 100% детей аппетит восстановился. Атопический дерматит у 31(83,8%) детей сопутствовал другим симптомам АБКМ. На 3-и сутки данный симптом снизился в 3 раза в первой группе детей. Во второй группе этот симптом сохранился у каждого второго пациента и встречался в 1,9 раз чаще по сравнению с первой группой, которые получили Актив флора беби. На 7-е сутки в первой группе данный симптом не установлен, а у детей второй группы в 2,5 раз меньше в сравнении с третьими сутками, соответственно.

У детей при первичном обращении тяжелое обезвоживание, сопровождавшееся летаргией и снижением температуры, наблюдалось у 2(5,4%) детей, которые оценивались по критериям ВОЗ и были направлены на стационарное лечение. У 35(94,6%) детей зарегистрировано умеренное обезвоживание. На 3-и сутки умеренное обезвоживание в первой группе отмечалось у 2(11,1%), а во второй группе 6(31,6%). В дальнейшей динамике обезвоживания на фоне лечения ни в одной группе не наблюдалось.

Так, при первичном обращении средний вес в первой группе составил, $7000 \pm 1,6$ в среднем через $10 \pm 2,1$ дней средний вес в первой группе увеличился, до $7560 \pm 2,4$ Необходимо отметить, что 11(61,1%) за эти дни прибавили более чем 500гр. Во второй группе детей при первичном обращении средний вес составил $6800 \pm 2,8$, в динамике лечения наблюдалась

тенденция к прибавке, и составил $7100 \pm 3,1$. В данной группе 2(10,5%) детей в указанном промежутке времени в весе не набрали.

Таблица 2

Сравнительная характеристика копрологических изменений у детей с АБКМ в зависимости от применения пробиотиков, содержащих LGG (Актив флора беби) и без содержания LGG (через $10 \pm 2,1$ дней)

Показатели	При поступлении, n=37	После лечения LGG, n=18	После лечения без LGG, n=19
Кал на скрытую кровь	11(29,7)	0	0
Прожилки крови в стуле	20(54,0)	0	0
Зеленый бродильный стул	35(94,6)	0	0
Дрожжи	4(10,8)	0	0
Выраженная стеаторея 1- 2го типа	7(18,9)	0	0
Умеренная стеаторея 1 - 2-го типа	30(81,1)	0	4(21,0)
Креаторея (++ или +++),	13(35,1)	0	3(15,8)
Амилорея	26(70,3)	2(11,1)	4(21,0)
Примесь слизи в большом количестве	37(100)	0	4(21,0)
Йодофильная флора	13(35,1)	0	2(10,5)

У всех детей первой группы после лечения объемом, и цвет стула стал нормальным. Кал на скрытую кровь при поступлении был выявлен у 11(29,7%) детей, а после лечения, ни в одной группе данный признак не был обнаружен. Прожилки крови в стуле были отмечены у 20(54,0%) детей, тогда как в динамике, на фоне лечения этого симптома не наблюдалось. Дрожжи были обнаружены у 4(10,8%) пациентов до лечения. После лечения в первой группе данный показатель ни в одном случае не наблюдался. Выраженная стеаторея 1- 2го типа регистрирована до лечения у 7(18,9%) в среднем через $10 \pm 2,1$ дней, данный показатель в обеих группах не наблюдался. Умеренная стеаторея 1 - 2-го типа регистрирована у 30(81,1%). Пациентам, имеющим стеаторею 1- 2го типа были дополнительно назначены панкреатические ферменты. После проведения курса терапии с Актив флора беби этот показатель не регистрирован, а во второй группе - наблюдался в 3,9 раз реже по сравнению с изначальным показателем. Креаторея (++ или +++) до лечения регистрирована у 13(35,1%) детей, после лечения этот показатель в первой группе не регистрирован. А во второй группе снизился в 2,2 раза и сохранился у 3(15,8%) детей. Так, амилорея у детей с АБКМ наблюдалась до лечения у 26(70,3%). После лечения в первой и во второй группе отмечено достоверное снижение данного показателя в 6,3 и 3,3 раза соответственно, но в первой группе установлено достоверное уменьшение амилореи по сравнению со второй группой. Примесь слизи выявлено до лечения у 37(100%). После лечения примесь слизи в первой группе детей не наблюдалась, а во второй группе снизилась в 4,8 раз, соответственно. Йодофильная флора нами регистрирована у 13(35,1%) детей до лечения, после лечения этот показатель в первой группе не отмечался, а во второй группе снизился в 3,3 раза.

Таким образом, одним из перспективных направлений профилактики является модуляция микробиоты кишечника с использованием пре- и пробиотиков, что может оказывать положительное влияние на де-

тей, страдающих аллергиями, а также снижать вероятность развития аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска [2].

При пищевой аллергии и аллергических поражениях желудочно-кишечного тракта следует использовать пробиотики, при культивировании которых не применяются среды с добавлением молока. В препарате не должно быть лактозы. У подавляющего большинства детей с желудочно-кишечными проявлениями пищевой аллергии вследствие поражения слизистой оболочки формируется вторичная лактазная недостаточность. Прием лактозы может усугублять желудочно-кишечные расстройства. Новые возможности лечения коррекции дисбактериоза кишечника у детей с пищевой аллергией и желудочно-кишечными проявлениями пищевой аллергии открывает препарат Актив флора беби. Так, первый мета анализ РКИ опубликован в 2002 г. Авторы включили 9 исследований, изучавших применение LGG, остальные ученые использовали другие пробиотические штаммы. Доказано, что при применении LGG наблюдалось сокращение продолжительности диарей – на 1,1 дня [9]. Авторами Кокранского сообщества также выполнен метаанализ в 2010 г. В исследованиях, включенных в него, применялись как LGG, так и другие пробиотики [5]. В 13 РКИ назначался штамм LGG. В целом сделан вывод о положительном влиянии данного штамма на продолжительность диарей.

Наши исследования показали, что при применении препарата наступает устойчивый пробиотический эффект, в основе которого лежит высокая степень адгезии к эпителию кишечника, высокий уровень трехнедельной колонизационной активности и повышение общей колонизационной резистентности кишечника.

Всемирная Аллергологическая Организация (WAO) в 2015 г включила пробиотики в программу профилактики аллергии у беременных, кормящих и детей раннего возраста. Большинство работ, на которые опиралась WAO, были выполнены с LGG®

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисенова Н.М., и соавт. Микробиологическое обоснование эффективности пробиотика в коррекции дисбактериоза кишечника / *Clinical Medicine of Kazakhstan*. - 2016-№2(40). - С.37-40.
2. Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Стоволосов И.С. Нутритивная профилактика аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. - 2018. - 2: - С. 17-23.
3. Камилова А.Т., Дустмухамедова Д.Х. Синдром избыточного бактериального роста у детей: возможности диагностики и терапевтическая стратегия. - 2022. - №4. - С.43-50.
4. Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. и др. Состояние кишечного микробиоценоза у детей с atopическим дерматитом в зависимости от особенностей клинической картины и формы заболевания // *Педиатрия*. - 1997. - № 2. - С. 19-24.
5. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database System Rev* 2010. Issue 11
6. Caubet J.C., Szajewska H., Shamir R., Nowak-Wegrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol.* - 2017. - 28. - P. 6-17. *Disord.* - 2002. - № 2. - P. 193-199.
7. Galloway D, Mezoff E, Zhang W, Byrd M, Cole C, Aban I, et al. Serum unconjugated bile acids and small bowel bacterial overgrowth in pediatric intestinal failure: a pilot study. *J Parenter Enter Nutr.* (2018) 43:263-70.
8. Gryboski J.D. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics.* - 1967; 40. - P. 354-362.
9. Huang J, Bousvaros A, Lee J Et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children, a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* - 2002. - 47 (11): 2625-34.
10. Hwang J.B., Hjang J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr.* - 2013; 56(12). - P. 514-518.
11. Kalliomaki M., Isolauri E. Pandemic of atopic diseases — a lack of microbial exposure in early infancy? // *Curr. Drug Targets Infect.*
12. Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H. et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo controlled trial // *Lancet.* - 2001. - № 357. - P. 1076-1079.
13. Nowak-Wegrzyn A., Katz Y., Mehr S.S., Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* - 2015. - 135(5): - P. 1114-1124.
14. Partty A. et al. "Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *J Pediatr.* - 2013. - Nov;163(5):1272-7

УДК: 616.34-008.337-021.3-053.2:616.831:616.89:612.821.1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОЦЕНКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Мусаева Б.И., Шагиясова Д.А., Мавланова Ш.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Davolash turiga qarab seliakiya kasalligi bo'lgan bolalarda neyropsixiatrik sindromning klinik belgilari va miyaning bioelektrik faolligining qiyosiy dinamikasini o'rganish.

Materiallar va usullar. 4 yoshdan 10 yoshgacha bo'lgan 47 bemor kuzatilgan, ulardan 24 nafari o'g'il bolalar (51,1%), 23 nafari qizlar (48,9%). Bemorlarning umumiy klinik tekshiruvi anamnez, ob'ektiv tekshiruv, instrumental va laboratoriya tadqiqot usullarini o'z ichiga olgan. Miyaning bioelektrik faolligini baholash uchun "Neyron-spektr-5" apparatida elektroensefalografik tadqiqot o'tkazildi.

Natijalar. Bolalarda ko'p uchraydigan alomatlardan biri - yig'loqilik, bu kasalxonaga yotqizilganida bolalarning deyarli 60 foizida qayd etilgan. Birinchi guruh bolalarida bu alomat mos ravishda 28 (59,6%) – 7 (24,1%) va 6 (33,3%) qabul qilish ko'rsatkichlariga nisbatan 2,5 va ikkinchi guruh 1,8 baravar kam uchraydi va birinchi guruhdagi bolalarda ikkinchi guruhga nisbatan 1,4 baravar kam aniqlanadi. Seliakiya kasalligi bo'lgan bolalarning 100 foizida miyaning patologik elektroensefalografik ko'rinishi qayd etilgan.

Xulosa. Shuni ta'kidlash kerakki, 28 (59,6%) bemorlarda bosh og'rig'i, tajovuzkorlik, xotira buzilishi, bezovta uyqu kabi 3 yoki undan ortiq psixonevrologik alomatlar qayd etilgan.

Kalit so'zlar: gluten, elektroensefalografiya, parhez, enteropatiya, tutqanoq.

Одним из звеньев патогенеза целиакии является снижение активности ферментов мембранного гидролиза и всасывания в слизистой оболочке тонкой кишки, что служит причиной глубоких метаболических нарушений в организме, в том числе и психоневрологических, в виде психопатий, судорожного синдрома, мозжечковой атаксии, задержки психического и речевого развития. Сообщают также о том, что неврологические симптомы могут не только сопровождать классическую форму целиакии, но и быть единственным проявлением. В настоящее время существуют убедительные данные, позволяющие расценивать целиакию как системное заболевание. Наряду с изученными патогенетическими механизмами, о системном характере поражения при целиа-

SUMMARY

Objective. To study the comparative dynamics of clinical symptoms of neuropsychiatric syndrome and bioelectrical activity of the brain in children with celiac disease depending on the type of treatment.

Materials and methods. There were 47 patients aged from 4 to 10 years, of whom 24 (51.1%) were boys and 23 (48.9%) were girls. General clinical examination of patients included anamnesis, objective examination, instrumental and laboratory methods of research. To assess the bioelectrical activity of the brain, an electroencephalographic study was performed on a Neuron-Spectr-5 device.

Results. One frequent symptom in children was tearfulness, which was registered in almost 60% of children on admission to the hospital. In children of the first group this symptom was detected 2.5 and the second group 1.8 times less frequently compared to the values at admission 28(59.6) - 7(24.1) and 6(33.3) respectively, and tearfulness in the first group was detected 1.4 times less frequently compared to the second group. A pathologic electroencephalographic picture of the brain was registered in 100% of children with celiac disease.

Conclusions. It should be noted that 28(59.6%) patients had 3 or more neuropsychiatric symptoms such as headache, aggressiveness, memory impairment, restless sleep.

Keywords: gluten, electroencephalography, diet, enteropathy, seizures.

ки свидетельствуют многочисленные внекишечные и психоневрологические проявления болезни [3]. Неврологические проблемы были наиболее сопутствующими заболеваниями у пациентов с целиакией, так как 57,76% обследованных имели психические расстройства. Тревожное расстройство, депрессия, головная боль были наиболее распространенными типами этих психических расстройств [1,21].

В настоящее время существуют убедительные данные, позволяющие расценивать целиакию как системное заболевание. Наряду с изученными патогенетическими механизмами, о системном характере поражения при целиакии свидетельствуют многочисленные внекишечные и психоневрологические проявления болезни [2].

Принимая во внимание разнообразие психоневрологических проявлений целиакии, наше внимание привлек препарат Ферсикард кидс, целенаправленно оказывающий выраженное интегральное влияние на различные звенья патогенеза, в основе которых лежат процессы ишемии, гипоксии и связанные с ними нейрометаболические сдвиги, как в нейрональных структурах головного мозга, так и в периферических органах. Это послужило основанием для изучения действия препарата в комплексном лечении целиакии у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить сравнительную динамику клинических симптомов психоневрологического синдрома и биоэлектрической активности головного мозга у детей с целиакией в зависимости от вида лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе отделения гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии в отделении гастроэнтерологии и общей педиатрии. Под наблюдением было 47 пациентов в возрасте от 4 до 10 лет, из них мальчиков было 24 (51,1%), девочек - 23 (48,9%).

Общеклиническое обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования.

Для подтверждения диагноза целиакия использовались следующие специфические лабораторные исследования: первым этапом было определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA и общего IgA. При повышении значений антител к тканевой трансглутаминазе IgA выше 100Е/мл, диагноз устанавливался сразу на основании новых критериев ESPGHAN (2018) [4].

Все пациенты были проконсультированы детским невропатологом, заведующей отделением неврологии, к.м.н. Шагиясовой Д.А. Для оценки биоэлектрической активности головного мозга проводилось электроэнцефалографическое исследование на аппарате Нейрон-Спектр-5. Нормальными считались ЭЭГ, соответствующие возрасту и функциональному состоянию больного по частотным, амплитудным и пространственно-временным характеристикам. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей раннего и школьного возраста имела ряд особенностей, что учитывалось при анализе электроэнцефалографической семиотики. Для подтверждения специфичности выявленных изменений на ЭЭГ у больных с целиакией мы провели аналогичное исследование 20 больных с хроническим гастродуоденитом. Для оценки эффективности препарата в комплексном лечении детей с целиакией сравнивались 2 равнозначные группы больных. Первая группа, включавшая 29 детей, получала базисную терапию (элиминационная диета, панкреатические ферменты,

биопрепараты, витамины, частичное парентеральное питание, и препарат Ферсикард кидс: L-карнитин, Омега-3, Коэнзим Q-10).

Вторая группа, включавшая 18 детей, получала базисную терапию + L-карнитин, который назначался в течение, в среднем, $37,4 \pm 1,6$ дней. Подбор дозы осуществлялся в зависимости от возраста пациента. ЭЭГ было проведено в динамике в среднем через $54,6 \pm 2,8$ дней после проведения лечения.

Статистическая обработка данных

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете Excel с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0.05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

С момента установления ассоциации целиакии и неврологических заболеваний различные патогенетические факторы обсуждались в качестве возможных причин взаимосвязи. Известно, что витамины D, E, B12, а также фолиевая кислота, железо обладают нейротропным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [3,14,15,16].

Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты некоторых исследований, продемонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или в отсутствии дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [13,17].

Данные о частоте психоневрологических проявлений в зависимости от вида лечения представлены в таблице 1.

По частоте психоневрологических нарушений преобладали церебральные симптомы, нарушения поведения и реакции оппозиции выявлялись преимущественно у детей старше 3 лет. Неврологический статус был оценен невропатологом и отличался широтой найденных неврологических форм.

Однако спектр неврологических проявлений целиакии гораздо шире и включает в себя такие состояния и симптомы, повышенную утомляемость, головное головокружение, головную боль, повышенный уровень тревожности, депрессию, синдром раздраженности, сонливостью, беспокойный сон, мышечные боли, напоминающие фибромиалгию [6,7].

Таблица 1

Психоневрологические проявления у детей с целиакией в зависимости от вида лечения

Клинический признак	При поступлении, n=47		На фоне Ферсикард кидс, n=29		На фоне L-карнитин, n=18	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль	26	55,3	6	20,7	5	27,7
Судороги	4	8,5	0	0	0	0
Плаксивость	28	59,6	7	24,1	6	33,3
Необщительность	7	14,9	2	6,9	2	11,1
Упрямство	9	19,1	3	10,3	3	16,7
Агрессивность	22	46,8	5	17,2	4	22,2
Беспокойный сон	35	74,9	6	20,7	6	33,3
Вялость	38	80,9	7	24,1	5	27,7
Раздражительность	37	78,7	5	17,2	5	27,7
Вегетативные расстройства	41	87,2	7	24,1	6	33,3
Мышечная слабость	27	57,4	6	20,7	5	27,7
Снижение когнитивных функций	9	19,1	3	10,3	2	11,1
Депрессия	6	12,8	0	0	1	5,6
Речевые нарушения	7	14,9	3	10,3	2	11,1
Ночной энурез	6	12,8	1	3,4	1	5,6
Парестезии в конечностях	10	21,2	3	10,3	3	16,7

Общая оценочная распространенность головной боли у детей с целиакией нами зарегистрирована у 26(55,3%). По данным мета-анализа четырех контролируемых исследований, головная боль выявлялась в 7,3 раза чаще среди пациентов с целиакией, чем в общей популяции [8].

Головная боль, особенно мигренозного типа, часто является манифестным проявлением неклассической (атипичной) целиакии. Мигренозная головная боль при целиакии имеет высокую коморбидность с другими неврологическими нарушениями. Мигренозная головная боль из 26 больных зарегистрирована у каждого пятого пациента 5(19,2%). Необходимо отметить такого характера головные боли отмечались чаще у девочек старше 13 лет, которые усиливались перед, и во время менструального цикла [9].

Интенсивность головной боли, ассоциированной с целиакией, обычно бывает выше, чем в общей популяции, что заставляет пациентов активно искать медицинской помощи и может стать причиной подозрения о наличии целиакии у такого пациента [10].

У детей с выраженными головными болями у 4(15,4%) обнаружена атипичная форма целиакии. Основными клиническими формами головной боли, ассоциированной с целиакией, являются мигрень и головная боль напряжения [12].

Судороги с целиакией наблюдались у 4(8,5%) детей на фоне высокой температуры, в динамике в течение трех месяцев наблюдения судороги наблюдались у 1(2,1%) пациента также на фоне высокой температуры. Одним частым признаком у детей была плаксивость, которая зарегистрирована почти у 60% детей при поступлении в стационар. У детей первой группы данный симптом обнаружен 2,5 и второй группы 1,8 раз реже по сравнению с показателями

при поступлении 28(59,6) - 7(24,1) и 6(33,3) соответственно, и плаксивость в первой группе выявлена в 1,4 раз реже по сравнению со второй группой. Немаловажное значение для удовлетворительного самочувствия имеет нормальный сон, что у 35(74,5%) детей при поступлении в стационар был нарушен. Нарушение сна проявлялось в виде плохих сновидений, плача, крика, драки, хождения. Данный признак у детей первой группы в динамике наблюдения снизился в 3,6 и во второй группе в 2,2 раза по сравнению с показателями при поступлении. Необходимо отметить, что сон у всех детей в динамике лечения относительно улучшился, но все еще нарушения сна незначительного и непостоянного характера сохранялись в первой группе у 6(20,7%) и во второй у 6(33,3%) детей. Данную тенденцию можно связать с погрешностями в соблюдении безглютеновой диеты. У 37(78,7%) детей при поступлении в стационар зарегистрирована раздражительность различной степени выраженности. В динамике лечения у детей первой группы данный показатель снизился в 4,6 раз, а во второй 2,8 раз, что в первой группе данный показатель снизился более, чем в 1,5 раза. У обследованных нами детей у 38(80,9%) и 27(57,4%) детей при поступлении в стационар наблюдалась вялость и мышечная слабость соответственно. В динамике лечения отмечено снижение этих симптомов в первой группе в 3,6 и 2,8 раз и во второй группе- 2,9 и 2,0 раза соответственно. Если при поступлении вялость и мышечная слабость наблюдалась даже и в покое, а у некоторых- при незначительных физических нагрузках. Но, все-таки, проявления вялости и мышечной слабости умеренного характера сохранялись почти у каждого пятого пациента. Стали относительно активными, посещали занятия физической культуры в школе. Агрессивность до лечения была выявлена

у 22(46,8%) больных, которая проявлялась различной степенью выраженности, из них 3(13,6%) детей были крайне агрессивными, которые были консультированы психоневрологом. После проведения терапии в обеих группах агрессивность снизилась с одинаковой частотой. Вегетативные расстройства нами зарегистрированы у 41(87,2%) детей, которые проявлялись периодическими головокружениями, приступами беспричинного страха и паники, одышкой психогенного характера.

Когнитивные нарушения проявлялись спутанностью сознания, расфокусированностью, ухудшением памяти и внимания, которые наблюдались у каждого пятого ребенка. Из перечисленных симптомов у 7(77,8%) из 9 наблюдались наиболее часто снижение концентрации внимания и ухудшение памяти. Стоит отметить, что когнитивные функции детей улучшились в динамике лечения и полного исключения из рациона глютенсодержащих продуктов.

Определенную роль в формировании когнитивных нарушений, как и иных неврологических проявлений нелеченой целиакии, играет повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в головном мозге [18-20].

Другие исследователи предполагают, что формирование кальциатов является следствием аутоиммунного процесса, обусловленного аутоантителами к тканевой трансглутаминазе 6-го типа (tTG6) в ткани центральной нервной системы. Кроме того, сам глютен может определенным образом влиять на функцию центральной нервной системы, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когни-

тивным нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина [20].

Парестезии и речевые нарушения были зарегистрированы с одинаковой частотой у 10(21,2%). Речевые нарушения - у 7(14,9%) детей соответственно. Из 10 больных у 7(70,0%) детей жаловались на болезненные парестезии в У 1(10,0%) пациентов зарегистрировали нарушение устойчивости в позе Ромберга или при тандемной ходьбе. После лечения, у детей первой группы речевые нарушения различных проявлений снизились в 2,8 раз, а парестезии в конечностях - в 2 раза соответственно. Периферическая нейропатия является частым проявлением целиакии, при этом неврологическая симптоматика может предшествовать возникновению других симптомов заболевания [5].

В исследовании Luostarinen L с соавт. было показано, что частота периферической нейропатии у больных целиакией достигает 23%. По данным американских исследователей, частота периферической нейропатии у больных целиакией составила 2,5%.

У детей второй группы, принимавших L-карнитин, частота парестезий в конечностях снизилась в 1,3 раза соответственно. Такие психоневрологические проявления, как депрессия и ночной энурез, при обращении, встречались с одинаковой частотой - 6(12,8%) детей. У детей первой группы, депрессии в динамике лечения не наблюдалось, а частота ночного энуреза снизилась в 1,9 раз. Тогда как, у детей второй группы депрессивное состояние снизилось в 2,3 раза, а ночной энурез снизился в 1,2 раза. Необходимо отметить, что у 28(59,6%) больных были зарегистрированы 3 и более психоневрологических симптомов.

Таблица 2

Электроэнцефалографическая картина головного мозга у детей с целиакией в зависимости от вида лечения

Заключение ЭЭГ	До лечения n=45		Ферсикрд n=24		L-карнитин, n=21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медленные волны	12	26,7	3	12,5	4	19,0
Острые волны	9	20,0	3	12,5	3	14,2
Снижение БЭА ГМ	5	11,1	1	4,2	1	4,8
Низкоамплитудная активность	16	35,6	4	16,7	5	23,8
Эпилептиформная активность	3	6,7	0	0	1	4,8

Электроэнцефалографическая картина головного мозга у детей с целиакией в динамике проводилась через 3 месяца. У 100% детей с целиакией была зарегистрирована патологическая электроэнцефалографическая картина головного мозга. Так, из всех показателей ЭЭГ более, чем у каждого третьего пациента 16 (35,6%) обнаружена низкоамплитудная активность, что говорит о дисфункции неспецифических срединных систем головного мозга. После проведенного лечения в первой группе детей, получавших ферсикрд, проявления низкоамплитудной активности снизилась в 2,1 раз по сравнению до лечения, а во второй группе нами выявлена незначительная разница этого показателя по сравнению с показателями до

лечения. В первой группе детей по сравнению со второй, низкоамплитудная активность зарегистрирована в 1,7 раз ниже. После лечения в первой группе данный показатель снизился в 2,1 раз, а во второй группе - в 1,4 раз по сравнению с показателями при поступлении. Данный симптом чаще характерен для наличия некоторой заторможенности, явлений деактивации, снижений активирующих влияний ствола головного мозга. Острые волны, которые характеризует парциальные формы эпилепсии нами установлено при поступлении у каждого пятого ребенка 9(20,0%). В динамике наблюдения через 3 месяца в первой группе детей отмечалось в 1,6 раза снижение проявлений острых волн, а во второй группе в 1,4 раз по сравне-

нию с поступлением. Снижение биоэлектрической активности головного мозга нами зарегистрировано у 5 (11,1%) при поступлении, после лечения данный показатель в обеих группах детей снизился в 2,6 и 2,3 раз соответственно. Снижение биоэлектрической активности головного мозга является характерным проявлением для депрессивного синдрома, у обследованных нами детей депрессивный синдром зарегистрирован у 6 (12,8%) детей. Эпилептиформная активность на ЭЭГ нами установлена у 3 (6,7%) детей при поступлении в стационар. После проведенного лечения у всех детей эпилептиформная активность на ЭЭГ сохранялась без клинических проявлений. Этим детям со стороны невропатолога была назначена специфическая терапия. Наши данные совпадают с данными Abele M, Buřrk K, Schöls L, et al. результаты исследований которых, свидетельствуют о том, что частота целиакии среди больных эпилепсией также превышает среднепопуляционную, достигая 3–6% [8]. Следует отметить, что эпилепсия наиболее часто сопровождается целиакией у детей. В 2010 г. Lionetti E. et al. опубликовали систематический обзор клинических исследований, касающихся неврологических симптомов целиакии у детей. Авторы продемонстрировали, что относительный риск наличия эпилепсии у детей с нелеченой целиакией превышает общепопуляционный в 2,1 раза, а наличия целиакии у пациентов с эпилепсией – в 1,7 раза [11].

Было интересно анализировать данные, у которых сохранялись патологические изменения на ЭЭГ. Нами обнаружено, что эти дети очень часто нарушали безглютеновую диету, которая токсично влияла на центральную нервную систему ребенка на различных уровнях.

Таким образом, глютен угнетая нервную систему, может определенным образом влиять на функцию центральной нервной системы в виде утомляемости, раздражительности, нарушении сна, головных болей и депрессии. Необходимо отметить, что у 28 (59,6%) больных были зарегистрированы 3 и более психоневрологических симптомов, такие как головная боль, агрессивность, ухудшение памяти, беспокойный сон.

В исследованиях на животных было продемонстрировано, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в веществе головного мозга. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина и функционального состояния мозга [20]. ЭЭГ у всех 47 (100%) детей с целиакией выявила различной степени изменения биоэлектрической активности головного мозга от легкой до грубой. В преобладающем большинстве у 38 (81,1%) детей отмечались изменения биоэлектрической активности головного мозга, которые характеризовались как выраженные и грубые. Чаще всего изменения у детей с целиакией выражались дезорганизацией и пароксизмальной

активностью головного мозга. Выявленные нами выраженные метаболические и психоневрологические изменения, глубокие нарушения на ЭЭГ и их взаимосвязь диктует нам необходимость их своевременной консультации невропатологом, по показаниям, психоневрологом. На фоне лечения у большинства обследованных детей наблюдались уменьшение выраженности церебральных симптомов, в том числе раздражительность ($p < 0,05$), нарушение сна ($p < 0,001$) в виде затруднений с засыпанием, беспокойным сном с тревожными сновидениями, головных болей, повышенной утомляемости. В ряде случаев, это сопровождалось регрессом таких психосоматических нарушений, как беспричинные боли в животе или различных частей тела, энурез, парасомнии (ночные страхи, снохождение, сноворечение). Кроме того, у детей, прошедших курс лечения особого внимания заслуживает уменьшение выраженности нарушений поведения (упрямый, необщительный) ($p < 0,05$), и проявлений агрессивности и реакций оппозиции (вспыльчив, поведение непредсказуемо, ссорится с детьми, угрожает им, дерется, дерзит, открыто не подчиняется взрослым, отказывается выполнять их просьбы, намеренно совершает поступки, раздражающие других людей, сознательно ломает и портит вещи) ($p < 0,01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Азита Ганджи, Киараш Рустай Герайлоу и соавт. Общеклинические симптомы и сопутствующие заболевания у больных целиакией - большое когортное исследование на севере востока Ирана. Современные медицинские науки. – 2022.
2. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Крумс Л.М. Аутоиммунные реакции при целиакии // Медицинская иммунология. – 2004. – Т.6. – № 3-5. – С.284-285.
3. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Курьянинова В.А., Дзевисова Ф.С. Целиакия: клинические особенности. Consilium medicum. Педиатрия. – 2014. – 3. – С. 62-67.
4. Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., Светозарский С.Н. Висцеральная боль. Мед. альманах. – 2013. – (1). – С. 116-120.
5. Копишинская С.В., Светозарский С.Н., Густов А.В. Глютеновая атаксия: патогенез, клиника, диагностика и лечение. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2015. – 67(1). – С. 39-45.
6. Костарева Т.Ю., Афраимович М.Г., Азовцева И.А., Васильева О.Е. Целиакия — трудный диагноз для педиатра на современном этапе. Мед. альманах. – 2010. – (2). – С. 110-113.
7. Филатова Т.А., Пищевая аллергия у детей: практические аспекты недостаточной эффективности диетотерапии. Педиатрия. – 2011. – Том 90/№6. – С. 64-7

8. Abele M, Bu'rk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*. – 2002. – 125. – C. 961-968.
9. Alberto Rubio-Tapia MD, Jonas F, Ludvigsson MD, PhD, Tricia L Brantner, & James E Everhart MD. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *The American Journal of Gastroenterology* volume 107, pages 1538–1544 (2012).
10. Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affects central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. – 2011. – 141. – P. 599-609.
11. Bouguerra R, Ben Salem L, Chaabouni H, Laadhar L, Essais O, Zitouni M, Haouet S, Ben Slama C, Ben Ammar A, Zouari B, Makni S. Celiac disease in adult patients with type 1 diabetes mellitus in Tunisia. *Diabetes Metab.* – 2005. – 31 (1). – P. 83–86.
12. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol.* – 2008. – 195: 171-75.
13. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*. 2019;17(1):1-20.
14. Cataldo F., Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J. Gastroenterol.* – 2007. – 13. – P. 2153–2159.
15. Cataldo F., Pitarresi N., Accomando S., Greco L. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study.
16. Catassi C, Abu-Zakey M, Kriszad, Fasano A. Celiac disease among school-children in Egypt: results of a pilot study. 11th International Symposium on celiac disease. Belfast. – 2004. – 70.
17. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Procaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* – 2007. – 102(7). – P. 1454–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01173. x.
18. Catassi C., Fabiani E., Iacono G. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – 85. – P. 160–166.
19. Chin RL, Latov N, Green P et al. Neurologic Complications of Celiac Disease. *J Clin Neuromuscul Dis.* – 2004. – 5. – P. 129-137.
20. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. – 2003. – 60. – P. 1581-1585.
21. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness. *Lancet*. – 1996. 347:369-71.

УДК : 616.423-007. 64-053. 2-06-07

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИН ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФАНГИЭКТАЗИИ У ДЕТЕЙ

Камилова А.Т., Усманова К.Ш., Убайходжаева Х.Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Malabsorbtsiya sindromi va ichak limfangiektaziyasi tashhisi bilan amaliyotda klinik holatni taqdim etish.

Materiallar va usullar. Tashhis qo'yish uchun klinik va anamnestik, paraklinik (umumiy qon ro'yxati, umumiy siydik tahlili, umumiy najas, umumiy oqsil, ALT, AST, bilirubin va uning fraktsiyalari, alfa-amilaza, kaltsiy), instrumental (qorin boshligi organlarning ultratovush tekshiruv, EKG, yurakning ultratovush tekshiruv, EFGDS va ko'krak qafasi rentgenogrammasi), immunologik (to'qima transglutaminaza IgA ga antitanachalar, gliadin IgG ga antitanachalar va najasda alfa-1 antitripsin, pankreatik elastaza va zomulinni aniqlash) usullari, 12-o'n ikki barmoq ichakning piyozcha orqasidan biopsiya namunasini morfologik va morfometrik usulida o'rganilgan va HLA-II sinfining genetik tahlili o'tkazildi.

Tadqiqot natijalari. Batafsil tekshiruv asosida uzoq vaqt davomida ichak dispepsiyasi bilan og'riq, oyoq va qollarida kuchli shish va ozuqaviy etishmovchilik bilan og'riq bolaga noyob tashxis qo'yildi: "Ichak limfangiektaziyasi sindromi, Malabsorbtsiya sindromi. Seronegativ seliakiya kasalligi".

Infuzion terapiya, uzoq zanjirli yog' kislotalari kam, mikroelementlar bilan boyitilgan parhez va glyutensiz parhez ovgatlanish natijasida o'g'il bolaning ahvoli yaxshilandi, qon tarkibi nisbatan yaxshilandi, shishlari kamaydi.

Xulosa: Erta tashhis qo'yish va o'z vaqtida ovgatlanish terapiyasi og'ir asoratlardan va nogironlikning oldini oladi.

Kalit so'zlar: ichak limfangiektaziyasi, bolalar, malabsorbtsiya, klinik kuzatish.

SUMMARY

Objective. To present a clinical case report with the diagnosis of malabsorption syndrome and intestinal lymphangiectasia.

Materials and methods. Clinical-anamnestic, paraclinical (total blood count, urinalysis, coprology, total protein, ALT, AST, bilirubin and its fractions, alpha-amylase, CRP, calcium), instrumental (digestive ultrasound, ECG, EchoCG, EphGDS and chest X-ray) were used to identify the diagnosis, immunologic (antibodies to tissue transglutaminase Ig A, antibodies to gliadin IgG and determination of alpha 1 antitrypsin, pancreatic elastase and zonulin in feces) methods, morphological and morphometric study of the biopsy specimen of the 12-peritoneum bulb and genetic analysis of HLA- II class was performed.

Results. On the basis of detailed examination, a child with a long history combined with intestinal dyspepsia, severe edema of the extremities and nutritional deficiency was diagnosed with a rare diagnosis: Intestinal lymphangiectasia syndrome. Malabsorption syndrome. Seronegative Celiac Disease?

As a result of infusion therapy, a diet low in long-chain fatty acids, enriched with micronutrients and a gluten-free diet, the boy's condition improved, blood counts relatively improved, and edema decreased.

Conclusion: Early diagnosis and timely nutritional therapy can prevent severe complications and disability.

Keywords: intestinal lymphangiectasia, children, malabsorption, clinical observation.

Интестиальная лимфангиэктазия — редкое заболевание и важная причина энтеропатии с потерей белка. Впервые о нем сообщили в 1961 году Waldmann et al. [24]. Основными симптомами заболевания были отек и гипопроteinемия, низкий уровень сывороточного альбумина и гаммаглобулина. Биопсия тонкой кишки показала разную степень расширения лимфатических сосудов в слизистой оболочке и подслизистой оболочке. Авторы ввели для этого состояния термин «кишечная лимфангиэктазия».

Интестиальная лимфангиэктазия характеризуется диффузным или локальным расширением кишечных лимфатических сосудов, которые могут

локализоваться в слизистой, подслизистой или субсерозной оболочке. Из-за стаза и в конечном итоге разрыва лимфатических сосудов лимфатическая жидкость, богатая альбумином и другими белками, просачивается в желудочно-кишечный тракт [10]. Помимо чрезмерной потери белка, также наблюдается нарушение всасывания как хиломикронов, так и жирорастворимых витаминов. У детей заболевание обычно диагностируют в возрасте до 3 лет, иногда с очень обширными и фатальными формами [3,18]. Дифференциальную диагностику проводят с болезнями, сопровождающимися отечным синдромом и сходными биохимическими изменениями — нефроти-

ческим синдромом, хроническим энтеритом, болезнью Менетрие [2].

Для исключения вторичной интестинальной лимфангизктазии проводят диагностический поиск заболеваний, сопровождающихся лимфостазом в сосудах брыжейки. Причинами вторичной лимфангизктазии могут быть: абдоминальная или ретроперитонеальная карцинома, констриктивный перикардит, лимфома кишечника, болезнь Крона и незрозивный язвенный колит, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, саркоидоз, болезнь Уиппла, хронический панкреатит, склеродермия, СКВ, целиакия, пострезекционные синдромы с ретроперитонеальным фиброзом, кишечный эндометриоз, лимфентерическая фистула [7], ВИЧ-ассоциированная энтеропатия [23].

Эндоскопическое исследование является наиболее чувствительным методом для подтверждения первичной лимфангизктазии. В двенадцатиперстной кишке видны белесоватые участки – лимфангизкты типа «манной крупы», выступающие над слизистой оболочкой [7].

Результаты эндоскопического исследования могут быть негативными, если патологический процесс сегментарный или локализованный. В этом случае информативна видеокапсульная эндоскопия, которая может быть использована и у детей [23].

Решающим в диагностике является гистологическое исследование биоптата тонкой кишки, которое выявляет расширение лимфатических сосудов в слизистом и подслизистом слоях. Стенка мезентериальных лимфатических сосудов утолщена, их мышечный слой гипертрофирован. Лимфатические сосуды могут быть дилатированы во всех ворсинках либо только в некоторых. Ни признаков атрофии, ни микроорганизмов обычно не выявляют [12,25].

Кишечный клиренс альфа-1-антитрипсина (A1AT) является наиболее распространенным тестом для диагностики кишечной лимфангизктазии. Этот белок имеет высокую молекулярную массу, минимально расщепляется в кишечнике и выводится в неизменном виде. Его клиренс рассчитывается путем сбора стула за 24 часа и измерения A1AT в сыворотке и кале. Клиренс альфа-1-антитрипсина = (объем стула) × (альфа-1-антитрипсин стула) / (сывороточный альфа-1-антитрипсин). [15,22].

Основой лечения является лечение основной патологии при вторичном характере заболевания. Помимо этого, диетические модификации также играют решающую роль в лечении энтеропатии с потерей белка. Диета, богатая белком и триглицеридами со средней длиной цепи и с низким содержанием жира, считается лучшей диетой в этом состоянии. Пациентам может потребоваться от 2 до 3 г/кг/день белка. Восполнение дефицита микроэлементов, электролитов и витаминов должно происходить по мере необходимости. [11,15].

Лечение основано на диете с низким содержанием длинноцепочечных жирных кислот, чтобы

ограничить давление в лимфатических сосудах кишечника и предотвратить их разрыв в просвете пищеварительного тракта. Диета дополнена жирными кислотами со средней длиной цепи, которые всасываются непосредственно в портальную циркуляцию. Необходим пероральный прием жирорастворимых витаминов (особенно D) [1], иногда он полезен для лечения дефицита железа (перорально или парентерально). Диуретики иногда могут быть необходимы при стойких и инвалидизирующих отеках. Лечение обычно позволяет регрессировать лабораторные отклонения, но в некоторых случаях могут быть биологические стигмы лимфатической утечки, тогда как клинические признаки могут исчезнуть при строгой диете [6]. О лечении подкожным октреотидом также сообщалось в нескольких случаях, когда клинические признаки сохранялись при соблюдении диеты [4,5].

Приводим собственное наблюдение мальчика с интестинальной лимфангизктазией.

Больной 15 лет 8 мес., обратился к нам с жалобами, со слов матери, на снижение аппетита, на жидкий стул до 7 раз в день, на сильные отеки в ногах, мочеиспускание только на фоне фуросемида, обессилие, на снижение гемоглобина в крови. Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, вторых родов. Беременность протекала на фоне токсикоза.

Брак близкородственный. Роды протекали без осложнений. Мальчик родился естественным путем на 40-й неделе гестации с весом 3500 г, длиной тела 48 см. Ребенок родился с наследственным генетическим заболеванием – альбенизм. До 2-х лет мать кормила только грудным молоком, затем с 2-х лет давала еду с общего стола. Ребенок с рождения болел очень часто, получали амбулаторное лечение по месту жительства и каждый месяц получали а/б. В 5 лет у ребенка была сильная диарея и тогда впервые начались отеки рук и ног. Родители в течении года ходили по врачам и пытались амбулаторно пролечить ребенка, ребенку назначали смекту, а/б, пробиотики, получали в/в вливания, состояние со слов матери стабилизировалось. В 6 лет состояние ребенка снова ухудшилось, были сильные отеки на руках и ногах, легли на стационарное обследование в дет.больницу по месту жительства, в отделении реанимации впервые ребенку провели альбуминтрансфузию. В 7 лет ребенок пошел в школу и с 8 лет у ребенка снова начались отеки рук и ног, в течении 7 лет ребенок 7-8 раз получал альбуминтрансфузию. В тяжелом состоянии, сильными отеками в 15 летнем возрасте родители самотеком привезли мальчика в Ташкент, в отделение гастроэнтерологии нашего центра.

При осмотре общее состояние тяжелое. Вес при поступлении 47,500 кг, рост-155 см (дефицит – 2СО) МРИ - норма по критериям ВОЗ [16]. Нет неотложных признаков. Мальчик очень вялый, раздражен. Аппетит снижен. При осмотре лица наблюдается горизонтальный нистагм и косоглазие, опущение угол-

ка рта слева. Кожные покровы и видимые слизистые чистые и бледные. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, мышечный тонус снижен. Наблюдаются выраженные отёки на нижних конечностях и кистях рук. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечный тонус сохранен. Костная система без деформации. Молочные зубы полностью прорезались, ЧДД- 20 в минуту, сатурация-98%. В легких аускультативно ослабленное дыхание. Сердцебиение

ритмичное, тоны приглушены, Пульс-102 в минуту. Живот увеличен в объеме, вздут, симметричный, сосудистая сеть была не видна, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул 6-7 раз в сутки, жидкий, без крови и слизи. Мочеиспускание свободное.

В анализах крови при поступлении анемия 1 степени, гипоальбуминемия, гипопроteinемия

Таблица 1

Лаб. показатели	Норма	При поступлении	На 3-й день	На 9 день
Нб, г/л	120,0-140,0 г/л	95	97	92
Гематокрит	32-45%	29,5	31,0	26,8
Эритроциты	3,9-4,7 10 ¹² /л	4,0	3,9	3,63
Лейкоциты	4,0-9,0 10 ⁹ /л	3,0	4,1	2,81
Моноциты	3-11%	9,0	9,2	8,1
Лимфоциты	19-37%	37,0	39,2	42,6
СОЭ	2-15 мм/час	5	4	5
Общий белок, г/л	66-85 г/л	35	32	37
Альбумин, г/л	35-55 г/л	16	19	19
АЛТ	<40 Ед./л	35		24
АСТ	<35 Ед./л	54		30
Глюкоза	3,2-6,1 ммоль/л	2,9		4,0
Мочевина	2,5-8,3 ммоль/л	3,7		3,3
Креатинин	44-97 ммоль/л	55		

Антитела к тканевой транслугтаминазе Ig A-1,12 Е/мл- норма, Ig A 1,322 г/л – норма, антитела к глиадину IgG- 61,5 Ед/мл (при норма до 10 Ед/мл), зонулин фекальный- 139,7 нг/мл (при норма 110,00 нг/мл).

В общем анализ мочи протеинурия, кристаллы мочевоы кислоты.

В анализе кала переваренные мышечные волокна +, не переваренные +, крахмал +, йодофильная флора +.

На рентгенограмме органов грудной клетки усилен бронхо-сосудистый рисунок в прикорневой зоне и нижней доли правого и левого легкого.

На УЗИ органов пищеварения отмечались эхопризнаки застойных явлений печени. Спленомегалия. Хронический холецистит. Асцит брюшной полости и малого таза. Почки и МВП- без эхопатологии.

На ЭхоКГ: Дилатация правых отделов сердца. НТК-0-1 ст, сократимость сохранена. Заключение: признаки дилатации правых отделов сердца.

На ЭКГ: Ритм синусовый ЧСС- 89 ударов в минуту. Нормальное положение ЭОС. Неопределенная позиция.

Альфа 1 антитрипсин – 164,5 мг/дл. (норма до 26,8 мг/дл.)

Панкреатическая эластаза- 659,5 нг/г- норма.

HLA II: DRB1-11*15/ DQA1- 0102*0501/ DQB1- 0301*0601.

Заключение ЭФГДС: Гастрит на фоне дуоденогастрального рефлюкса. При ЭФГДС было взята биопсия из двенадцатиперстной кишки. При мор-

фологическом исследовании биоптата слизистой оболочки кишки было обнаружено: Фрагменты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с единичными укороченными и расширенными ворсинками, углубленными криптами (средняя высота ворсин ворсинок 250 мкм, глубина крипт 160мкм соотношение ворсина-крипта 1,6:1). Покровные клетки компенсаторными изменениями увеличенными размерами, укрупненными ядрами и ядрышками, местами - нарушением вертикальной ориентации, плохой выраженностью щеточной каёмки. Собственная пластинка слизистой с отеком, гиперемией мелких сосудов, обильной лимфоцитарной (58 лимфоцита в 100 полях зрения) инфильтрацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

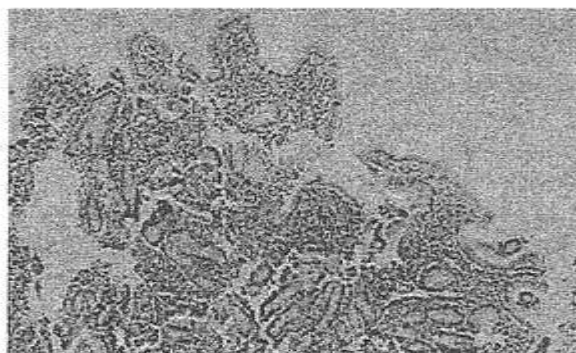
По модификации Modified Marsh-Oberhuber III А стадия укороченными и расширенными ворсинками, углубленными криптами (соотношение ворсина-крипта 1,6:1), собственная пластинка слизистой с значительной лимфоцитарной инфильтрацией (среднем 58 лимфоцитов в 100 полях зрения).

Мальчик был проконсультирован кардиологом, был поставлен диагноз ППС? НТК 0-1 ст.

Клинический диагноз: Синдром мальабсорбции. Синдром интестинальной лимфангиозектазии Серонегативная Целиакия?

Сопутствующий диагноз: Горизонтальный нистагм. Альбинизм.

Осложнения: Анемия легкой степени. Низкорослость.



Больной в отделении получал сандостатин 50 мг каждые 12 часов, метронидазол 250 мг по 2 табл x 2 раза в день, Витамин Д и фолиевую кислоту, верошпирон 25 мг, ОРСУ, левокарнитин, энтерол, альбумин 20% - внутривенно, кальций глюконат 10% - внутривенно, фурасемид- 2,0 внутримышечно, омез 40 мг.

Больной находился на лечении в отделении 9 дней. За время нахождения в стационаре показатели общего белка и альбумина оставались длительно низкими (см.табл №1), в связи с чем была проведена на 3,5,7 и 9-е сутки альбуминотрансфузия. Больному была назначена диета с низким содержанием длинноцепочечных жирных кислот, обогащенная микроэлементами. Было рекомендовано готовить еду на масле обогащенном среднецепочечными триглицеридами на кокосовом масле. Клиническое состояние больного и показатели крови относительно улучшились, отеки уменьшились.

Принимая во внимание выраженную атрофию слизистой тонкой кишки (оценка по Marsh-Oberhuber III A, выраженную лимфоцитарную инфильтрацию слизистой, исключение других причин атрофии (аллергия, инфекции), генетическую предрасположенность к целиакии (DQ7), манифестация заболевания в 5 лет была заподозрена серонегативная целиакия, которая может встречаться у 6.4-9.1% больных с целиакией. [13] К тому же значения антиглиадиновых антител IgG были повышены, исследование было проведено в рамках научного гранта, которое было ограничено только определением антиглиадиновых антител IgG.

Ребенок 4 месяца на нестрогой безглютеновой диете. В настоящее время состояние ребенка относительно хорошее. Отеки сохраняются в нижних конечностях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интестинальная лимфангизектазия встречается достаточно редко, что ее частота и распространенность неизвестны [10]. По данным отделения за 2022 год в нашем отделении было госпитализировано 1134 больных из них 38 (3,3%) были госпитализированы с сопутствующим диагнозом интестинальная лимфангизектазия.

Хотя первичная интестинальная лимфангизектазия возникает в результате врожденных дефектов

формирования лимфатических каналов, точная причина первичной интестинальной лимфангизектазии неизвестна. Вторичная интестинальная лимфангизектазия связана с основным заболеванием, лучевой терапией, химиотерапией или хирургическим вмешательством [9,10,20]. Еще одна важная группа пациентов с вторичной лимфангизектазией - это пациенты, перенесшие операцию Фонтана по поводу сложного врожденного порока сердца, который является жизнеугрожающим заболеванием. Интестинальная лимфангизектазия встречается у 4-13% таких пациентов, среди которых она ассоциируется с высокой смертностью. [19,20,21]

В литературе описаны несколько случаев сочетания целиакии с интестинальной лимфангизектазией [8,17]. В нашем случае диагноз целиакии является еще не подтвержденным, мы предполагаем серонегативную целиакию, результат будет ясен после года соблюдения диеты без глютена и улучшении гистоморфологических изменений слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки [14]

ВЫВОДЫ

До настоящего времени в Узбекистане не было публикаций, посвященных интестинальной лимфангизектазии, а в мировой литературе существует лишь несколько разрозненных статей. Ранняя диагностика и своевременная диетологическая терапия позволяют предотвратить потерю лимфоцитов, иммуноглобулинов, белков, жиров и микроэлементов, что может привести к повторным инфекциям, а в некоторых случаях и к смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амио А. Экссудативные гастроэнтеропатии. Рев Мед Интернет. -2015.-36:467-73.
2. Боярская ЛН, Туманский ВА, Дмитрикова ГН, Иванова КО, Ищенко ТВ. Случай диагностики первичной лимфангизектазии тонкой кишки. Сучасна гастроентерологія. - 2012. - 3(65).122-6
3. Вэнь Дж., Тан Ц., Ву Дж., Ван Ю., Цай В. Первичная кишечная лимфангизектазия: четыре описания случаев и обзор литературы. Диг Дис Наука. - 2010. - 55. 3466-72.
4. Клингенберг Р.Д., Хоманн Н., ЛЮДВИГ Д. Кишечная лимфангизектазия I типа успешно лечится октреотидом медленного высвобождения //

- «Раскопай науку». – 2003 г. – 48. – Р. 1506-9.
5. Куроива Г., Такаяма Т, Сатой и др. Первичные кишечные лимфангиэктазии успешно лечатся октреотидом // Журнал «Гастроэнтерол». – 2001. – 36.129-32.
6. МУНК А., СОСА ВАЛЕНСИЯ Г., ФОРЕ С. и др. Suivi de long cours des лимфангиэктазии кишечника, примитивные у ребенка. Предложение шести случаев // Арх Педиатр. – 2002 г. – 9. 388-91.
7. Полякова СИ, Потапов АС, Щербаков ПЛ, Лохматов ММ, Рославцева ЕА. Первичная лимфангиэктазия тонкой кишки // Клиническая медицина. – 2005. – 9. 62-5.
8. A case of primary lymphangiectasia of the small intestine associated with coeliac disease. A.T.Kamilova, Sh.S.Sultankhodzhaeva, G.K.Azizova, D.Kh.Dustmukhamedova DOI:10.20953/1727-5784-2016-5-65-69
9. Argüelles M, García N, Pavon B. Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHP. – 2011.
10. Braamskamp, M. J., Dolman, K. M., & Tabbers, M. M. (2010). Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. European journal of pediatrics. 169(10). – P. 1179–1185. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1235-2>
11. Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. Eur J Pediatr Surg. 2009. Desai AP et al. Evidence for Medium Chain Triglycerides Eur J Pediatr Surg. – 2009. – 19. – P. 241 – 245
12. Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults // World J Gastrointest Oncol. – 2011. – 3(2). – P. 19-23.
13. Goebel SU. What is the prevalence of Seronegative celiac disease (sprue)? [cited at 26/9/2020] Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/171805-questions-and-answers>
14. Gustafsson, Ida et al. "Prevalence and diagnostic outcomes of children with duodenal lesions and negative celiac serology." Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver vol. 52,3. – 2020. – P. 289-295. doi:10.1016/j.dld.2019.11.011
15. Nagra N, Dang S. Protein-losing Enteropathy. [Updated 2022 Jun 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023. Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542283/>
16. Organization WH. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children: World Health Organization (WHO). – 2013.
17. Perisic, V N, and G Kokai. "Coeliac disease and lymphangiectasia." Archives of disease in childhood vol. 67,1. – 1992. 134-6. doi:10.1136/adc.67.1.134.
18. S. Vignes, J. Bellanger, Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) // La Revue de Médecine Interne, Volume 39, Issue 7. – 2018. P. 580-585. ISSN 0248-8663, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.07.009>.
19. Strober W, Wochner RD, Carbone PP, Waldmann TA. Кишечная лимфангиэктазия: белково-потерянная энтеропатия с гипогаммаглобулинемией, лимфоцитопенией и нарушением отторжения гомотрансплантата // J Clin Invest. – 1967. – 46(10). P.1643-56.
20. Suresh N, Ganesh R, Sankar J, Sathiyasekaran M. Первичная кишечная лимфангиэктазия // Indian Pediatr. – 2009. – 46(10). P. 903-6.
21. Uğuralp S, Mutus M, Kutlu O, Cetin S, Baysal T, Mizrak B. Первичная лимфангиэктазия кишечника: редкое заболевание в дифференциальной диагностике острого живота // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2001. – 33(4). – P. 508-10.
22. Umar, S. B., & DiBaise, J. K. (2010). Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review // The American journal of gastroenterology. – 105(1). – P. 43–50. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.561>
23. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) // Orphanet J Rare Dis. – 2008. – 3:22
24. Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS Jr. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia" // Gastroenterology. – 1961. – Sep.41. – P. 197-207. PMID: 13782654.
25. Wen J, Tang Q, Wu J, Wang Y, Cai W. Primary intestinal lymphangiectasia: Four Case Reports and a Review of the literature // J Dig Dis Sci. – 2010. – 55(12). – P.3466-72.

ОРГАНИЗАЦИЯ СЕРТИФИКАЦИИ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ПРОДУКЦИИ В УЗБЕКИСТАНЕ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Камилова А.Т.¹, Геллер С.И.¹, Абдуллаева Д.А.¹, Умарназарова З.Е.¹, Шамсутдинова М.А.², Рахматов М.Х.², Азизова Г.К.¹, Азимова Н.Д.¹, Усманова К.Ш.¹
¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗРУз.,
²Служба санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья МЗРУз

XULOSA

Tadqiqot maqsadi: O'zbekistonda va xorijda ishlab chiqarilgan mahsulotlarda yashirin kleykovina mavjudligini tekshirish.

Materiallar. 25 ta turli namunalar tahlil qilindi. Ishda ELISA test tizimi RIDASCREEN® Gliadin Art ishlatilgan. №. R7001, oziq-ovqat mahsulotlarida immunoferment metodikasi orqali bug'doy prolaminalarini (gliadin) miqdoriy aniqlash uchun mo'ljallangan. Namuna 20 mg/kg dan past konsentratsiyalarda glyutensiz deb belgilangan.

Natijalar. Olingan ma'lumotlarga ko'ra, sinovdan o'tgan 11 ta ishlab chiqaruvchining yarmi (45,4%) yakka tartibdagi tadbirkorlar bo'lib, Instagram, Facebook, Telegram ijtimoiy tarmoqlarida rasmiy savdo nuqtasi bo'lmagan holda buyurtma berish uchun shaxsiy akkauntiga ega. Mahsulotlarning 56,5 foizida seriya va seriya raqami, 36,0 foizida esa sotib olish chog'ida ishlab chiqaruvchi, ishlab chiqarilgan sana va partiya to'g'risidagi ma'lumotlar aks ettirilgan qadoqlari bo'lmagan. Guruch va makkajo'xori unining 20% namunalarida kleykovina miqdori chegara qiymatlaridan 4 baravar yuqori ekanligi aniqlandi.

Xulosa. Shunday qilib, O'zbekiston bozorida kleykovina bo'lmagan mahsulotlarga talab ortib borayotgani va ishlab chiqaruvchilar soni ortib borayotganini hisobga olib, kleykovinasiz mahsulotlar ustidan majburiy nazorat tizimini joriy etish zarur, xalqaro tajribani hisobga olgan holda.

Калит сўзлар: глютен, махсулот, белгилаш, бугдой, целиакия, болатар.

Безглютеновая диета (БГД) требует полного исключения всех продуктов, содержащих глютеносодержащие злаки или их производные. Поэтому следует избегать макаронных изделий, хлеба и всех традиционных мучных изделий (сорта пшеницы, камут, фаро, спельта, пшеничный солод), которые будут заменены безглютеновыми продуктами [11].

Международный рынок предлагает потребителям, соблюдающим БГД, широкий ассортимент продукции: хлеб и хлебобулочные изделия, макаронные изделия, блины, пельмени, соленья, печенье, вафли, соусы, пиво и т. д. Ассортимент безглютеновых про-

SUMMARY

Objective: checking for the presence of hidden gluten in products produced both in Uzbekistan and abroad.

Materials and methods. 25 different samples were analyzed. It was used the ELISA kit RIDASCREEN® Gliadin Art. No. R7001, intended for the quantitative determination of wheat prolamins (gliadin) in food products. A sample was labeled as gluten-free at concentrations below 20 mg/kg.

Results. According to the data obtained, of the 11 manufacturers who passed the test, half (45.4%) were individual entrepreneurs who had their own account for ordering on the social networks Instagram, Facebook, Telegram without an official point of sale. 56.5% of products did not have information about the series and batch number, and 36.0% did not have packaging with information about the manufacturer, date and batch of production upon purchase. 20% of rice and corn flour samples, produced in Uzbekistan with label "gluten-free", were found to contain gluten levels 4 times higher than the threshold values.

Conclusions. Thus, given the increased demand for gluten-free products and the increase in the number of manufacturers in the Uzbekistan market, it is necessary to introduce a system of mandatory control over gluten-free products, with the issuance of an official certificate taking into account international experience.

Keywords: gluten, product, label, wheat, celiac disease, children.

дуктов значительно вырос за последние десятилетия не только из-за роста числа больных целиакией (благодаря ранней и более точной диагностике), но и из-за повышенного спроса со стороны пациентов, не страдающих целиакией, поскольку считается, что безглютеновые продукты могут помочь облегчить и вылечить такие расстройства, как аутизм, хроническая усталость, шизофрения, синдром дефицита внимания, рассеянный склероз, мигрень и проблемы с фертильностью. Более того, благодаря знаменитостям, которые приняли и продвигали безглютеновую диету, она стала известна, стала частью образа жизни

многих людей. За последнее десятилетие в результате научных исследований появилось все больше и больше информации о безглютеновых ингредиентах, что позволило производителям внедрять инновации, используя альтернативные злаки и новые ингредиенты [7].

Однако следует отметить, что эти безглютеновые продукты могут содержать глютен в коммерчески доступном готовом продукте из-за перекрестного загрязнения. Загрязнение глютенем является серьезной проблемой для здоровья пациентов с целиакией. Воздействие небольшого количества глютена (> 10 мг в день) может вызвать интенсивную иммунологическую реакцию, достаточную для восстановления клинических симптомов. Менее 20 мг/кг глютена в пищевых продуктах считается безопасным количеством глютена, установленным регулируемыми органами.

Codex Standard для безглютеновых пищевых продуктов был принят Codex Alimentarius Commission (CODEX) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Продовольственной и сельскохозяйственной организацией (ФАО) в 1976 г. Стандарты были пересмотрены в 1981 г. и снова в 2000 г., в которых безглютеновые продукты описывались как: (а) состоящие или изготовленные только из ингредиентов, не содержащих каких-либо проламинов из пшеницы или всех видов *Triticum*, таких как спельта, камут или твердая пшеница, рожь, ячмень, овес или их гибридные сорта с уровнем глютена, не превышающим 20 ppm [3, 11].

(b) состоящие из ингредиентов из пшеницы, ржи, ячменя, овса, спельты или их гибридных сортов, которые были лишены глютена; с уровнем глютена не более 200 ppm [3,11].

(с) Любая смесь двух ингредиентов, как указано в (а) и (b), с уровнем, не превышающим 200 частей на миллион. [3,11].

В августе 2013 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) издало постановление, определяющее термин «без глютена» для маркировки пищевых продуктов. Согласно FDA, безглютеновые продукты могут быть маркированы различными способами:

- "Gluten-free"
- "Free of gluten"
- "No gluten"
- "Without gluten"

Маркировка играет ключевую роль, позволяя потребителям делать осознанный выбор в отношении продуктов с улучшенными свойствами для здоровья, а в случае целиакии, она помогает убедить их в том, что продукт, который они потребляют, безопасен. [8].

Североамериканская группа по непереносимости глютена (GIG), некоммерческая корпорация, владеет и управляет Организацией по сертификации продуктов без глютена (GFCO), а также всеми правами на

сертификационный знак. Сертификационный знак GFCO является абсолютной собственностью Группы по непереносимости глютена в Северной Америке и не может использоваться каким-либо другим лицом без явного разрешения GIG. Как владельцы и операторы схемы безглютеновой сертификации GFCO, так и сами GIG, ни GFCO, ни какая-либо компания, с которой они связаны, не участвуют в производстве, продаже или поставке каких-либо сертифицированных товаров. Группа по непереносимости глютена выпустила стандарт GFCO Standard rev. 2020 г., с 1 июня 2020 г. и он вступил в силу 1 декабря 2020 г. В этом стандарте изложены требования GIG для сертификации безглютеновой продукции GFCO. Для маркировки «без глютена» значение в тестируемом продукте должно быть меньше 10 ppm.

Стандарт GFCO определяет методы, необходимые для сертификации безглютеновых пищевых продуктов, напитков (как алкогольных, так и безалкогольных), пищевых добавок/добавок и продуктов личной гигиены, а также для использования логотипа GFCO на этих продуктах [5].

В Узбекистане в последние годы резко выросло число компаний, поставляющих предположительно безглютеновую продукцию на рынок: мукомольные заводы, кафе, индивидуальные предприниматели-кондитеры и пекари. Некоторые из них ставят маркировку "no gluten", не смотря на отсутствие в нашей Республике аккредитованной лаборатории по сертификации данного типа продуктов. Сами производители объясняют эти действия тем, что используют ингредиенты, не содержащие пшеницу, хотя при этом не исключена их контаминация.

Таким образом, целью нашего исследования явилась проверка на наличие скрытого глютена продукции, производимой как в Узбекистане, так и за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для работы была отобрана продукция, как отечественного, так и зарубежного производства, на которой было указано, что она не содержит глютен. Проведенное нами исследование включало в себя 25 разных образцов (9 пищевых матриц из 8 разных пищевых категорий), которые были проанализированы в дублях. В силу своей актуальности категория «крупы и продукты из них» была представлена тремя разными матрицами (печенье, торт, хлеб). Отобранные продукты доставлялись в отдельных контейнерах в лабораторию пищевой безопасности Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Министерства здравоохранения РУз. Перед началом исследования образцы оценивались на наличие/отсутствие фирменной упаковки, информации об производителе, дате производства, серии и номере партии. С целью исключения контаминации использовались отдельные помещения для пробоотбора и пробоподготовки.

Тестирование безглютеновой продукции нами

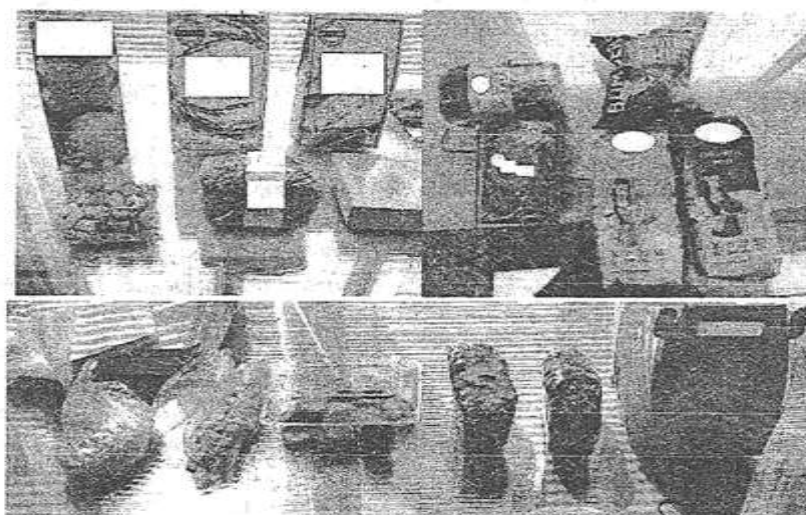
проводилось совместно с лабораторией по пищевой безопасности Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья (заведующая Шамсутдинова М.А.). В работе использовался ИФА тест-система RIDASCREEN® Глиадин Арт. No. R7001, предназначенная для количественного определения проламинов пшеницы (глиадин), ржи (секалина), ячменя (гордеина), конопляного чая и семян конопли методом иммуноферментного анализа в продуктах питания, заявленных как не содержащих глютен. Все образцы экстрагировались с помощью Коктейля (запатентованного) (арт. R7006/R7016, официальный метод R5-Mendez). Для проб, содержащие танин и полифенол (напр., шоколад, кофе, какао, мука каштанов, квиноа, гречиха, специи) дополнительно добавляли и сухое обезжиренное молоко. Используемый при тестировании аналитический метод представляет собой R5-сэндвич-ELISA (Mendez - метод)*, одобренный Комитетом Кодекса по методам анализа и отбора проб в качестве метода Типа 1. Этот метод выявляет проламины пшеницы, ржи и ячменя

в необработанных и термообработанных продуктах. Проба маркируется, как не содержащая глютен, при концентрации ниже 20 мг/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Образцы были закуплены активной группой родителей пациентов с диагнозом «целиакия». При покупке родители задавали вопрос на каком основании на продукт ставится надпись «gluten free», был получен ответ об использовании рисовой, кукурузной и другой муки, не содержащей глютен или смеси для выпекания, произведенных за рубежом. Из 11 производителей, прошедших тестирование, половина (45,4%) являлась индивидуальными предпринимателями, имеющими свой аккаунт для заказа в социальных сетях Instagram, Facebook, Telegram без официальной точки продажи.

Как видно из таблицы, у 56,5% продуктов отсутствовала информация о серии и номере партии, а у 36,0% при покупке не было упаковки с данными о производителе, дате и серии производства.



Образцы безглютеновой продукции.

Результаты теста показали, что в 2 образцах (мука рисовая и мука кукурузная) было обнаружено содержание глютена, превышающее пороговое в 4 раза, а в 1 пробе – на 0,94 мг (гречневая мука). Первые 2 продукта были произведены в Узбекистане, имели пометку “Gluten free”, третий - в России и указание о возможных следах глютена. Нами повторно было проведено тестирование рисовой муки отечественного производителя, но с другой датой выпуска, результат был отрицательным, что дает возможность сделать вывод о контаминации пшеницей в зависимости от партии и необходимость тестирования каждой. В 5 образцах (20,0%) уровень глютена не превышал разрешенных значений. В остальных продуктах (48,0%) содержание глютена находилось на неопределяемом уровне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Белки глютена не являются необходимыми для питания человека, но процентное распределение глю-

тенобразующих белковых фракций напрямую влияет на технологические свойства продуктов [6, 9]. В пищевом отношении биологическая ценность глютена невелика, так как он беден некоторыми незаменимыми аминокислотами. Отсутствие этого соединения в рационе не несет специфического алиментарного риска, особенно в первые годы жизни, но гарантирует высокие вкусовые качества продуктов [6, 12].

Мнения о принадлежности овса и производных овса к категории безглютеновых злаков противоречивы, поэтому Международная ассоциация больных целиакией (IAC) рекомендует использовать другие злаки, не представляющие риска загрязнения глютенном при выращивании и/или переработке. Сорго, также из-за большого количества гибридов, также может представлять риск загрязнения глютенном. Рис, кукуруза, картофель на протяжении многих лет были наиболее используемым сырьем в рационе людей с непереносимостью глютена, а в последние годы вни-

мание диетологов привлекли новые возможности, такие как злаки, псевдозлаки и бобовые [11].

Результаты проведения тестирования продуктов на наличие глютена

№ п/п	Название продукта	Страна производитель	Наличие этикетки, а также информации о продукте (дата производства и номер партии)	Уровень глиадина мг/кг	Уровень глютена мг/кг
1	Хлеб гречневый	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства и номер не указаны	<2.5	<5.0
2	Печенье из рисовой муки с йогуртом	Италия	Присутствует вся информация	<2.5	<5.0
3	Чипсы цельнозерновые без глютена	Россия	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	6,90	13,80
4	Хлеб кукурузный	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	<2.5	<5.0
5	Гречневая мука	Россия	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан. Есть пометка, что возможны «следы глютена»	10,47	20,94
6	Кукурузная мука	Россия	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан. Есть пометка, что возможны «следы глютена»	<2.5	<5.0
7	Печенье сливочное	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	<2.5	<5.0
8	Печенье	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
9	Хлеб из овсяной муки	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	<2.5	<5.0
10	Лимонник	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	<2.5	<5.0
11	Мука рисовая	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	>40.0	>80.0
12	Мука кукурузная	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	4,84	9,68
13	Мука универсальная (рисовая, амарант, нут, лен, крахмал тапиоковый)	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	>40.0	>80.0
14	Мука рисовая	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	6,33	12,65
15	Мука кукурузная	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	<2.5	<5.0
16	Мука нуттовая	Узбекистан	Присутствует название фирмы-производителя, дата производства, но номер партии не указан	5,32	10,65
17	Мука рисовая (втор)	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
18	Хлеб из рисовой муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
19	Обезжиренное сухое молоко	США	Присутствует вся информация	<2.5	<5.0
20	Мука рисовая	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
21	Гриссини из рисовой муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	2,95	5,89
22	Печенье сливочное из рисовой муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
23	Хлеб из рисовой муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
24	Хлеб из гречневой муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0
25	Кекс из универсальной муки	Узбекистан	Отсутствует название фирмы-производителя, дата производства, номер партии не указан	<2.5	<5.0

Маркировка без глютена используется на упаковках пищевых продуктов, чтобы сообщить об отсутствии частиц глютена и показать, что любое непреднамеренное содержание глютена в пище ниже порогового значения.

Около 12% британских потребителей избегают глютена, поэтому продукты, сертифицированные **CROSSED GRAIN TRADEMARK**, имеют в Великобритании особый символ признания, которое дает им преимущество в быстро растущем и конкурентном рынке. Все сертифицированные продукты должны не реже одного раза в год проверяться в аккредитованной UKAS лаборатории на содержание глютена. Торговая марка **Crossed Grain** не должна быть использована на упаковке продукта, которая имеет заявление «может содержать глютен» [2].

Санкт-Петербургское общество больных целиакией «Эмилия» с 1997 года контролирует маркировку безглютеновой продукции в России. «Перечеркнутый колос» - некоммерческий проект, нацеленный на создание условий безопасного потребления для лиц, больных целиакией. С 5 октября 2016 года право на использование знака-символа «Перечеркнутый колос» в РФ (и любые его цветные и графические аналоги, согласно Российскому законодательству) принадлежит Санкт-Петербургскому обществу больных целиакией «Эмилия». С 2001 г. Санкт-Петербургское общество больных целиакией «Эмилия» является членом Европейской ассоциации обществ больных целиакией (AOECS).

Однако в последние годы сообщалось о значительном загрязнении глютенем в коммерческих безглютеновых продуктах. Исследование содержания глютена в продуктах, помеченных как безглютеновые, может быть полезным инструментом для оценки риска и улучшения качества жизни пациентов с целиакией и пациентов, чувствительных к глютену. В кратком исследовательском отчете Calderón de la Barca et al. проанализировали сравнение стоимости продуктов с маркировкой «без глютена» из северо-западной Мексики с их эквивалентными аналогами, которые могут содержать глютен [1]. Во втором кратком отчете Thompson et al. сообщили о содержании глютена в картофеле фри из разных ресторанов, которые не содержали глютена в своих ингредиентах, но были обжарены в общих фритюрницах, используемых для приготовления других продуктов, содержащих пшеницу в качестве источника глютена [13].

Как видно из результатов нашего исследования, контаминация пшеницей присутствовала в образцах муки, на которой производитель поставил маркировку «без глютена». У каждого второго производителя, кроме того, отсутствовала информация о серии и номере партии, наименование компании.

ВЫВОДЫ

Таким образом, учитывая, возросший спрос на безглютеновую продукцию и увеличению количества

производителей на рынке Узбекистана, необходимо ввести систему обязательного контроля за продуктами, не содержащими глютен, с выдачей официального сертификата с учетом мирового опыта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calderón de la Barca AM, Luna-Alcocer V, Valenzuela-Miranda JR and Mejía-León ME. Gluten-Free Labeling Is Misused Frequently in Foods Marketed in Northwestern Mexico// *Front. Nutr.* – 2021 – 8:687843. doi: 10.3389/fnut.2021.687843
2. Crossed grain trademark product certification 2019
3. E. Gallagher, T.R. Gormley, E.K. Arendt, Recent advances in the formulation of gluten-free cereal based products// *Trends Food Sci. Tech.* – 2004 – №15. – P.143–152.
4. E.K. Arendt, M.M. Moore, Gluten-free cereal-based products, in: Y.H. Hui (Ed.), *Bakery Products. // Science and Technology*, Blackwell Publishing, USA – 2006. – P. 471–496.
5. GFCO Manual rev. – 2021
6. Kagnoff, M.F. Overview and Pathogenesis of Celiac Disease// *Gastroenterology* – 2005. – №128. – P.10–18. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.008>,
7. Lerner, A., O'Bryan, T. and Matthias, T. Navigating the Gluten-Free Boom: The Dark Side of Gluten Free Diet//*Frontiers in Pediatrics* – 2019. – №7. – P.414. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00414>
8. N. Zou, J.E. Hobbs, Role of labelling in consumer's functional food choices, in: *The Economics of Food, Food Choice and Health Seminar*, Freising, Germany. – 2010. – P. 1–27.
9. Rodica, S., Lidia, C., Liliana, P. and Viorica, B. The Effect of Dehulling and Thermal Treatment on the Protein Fractions in Soryz (*Sorghum oryzoidum*) Grains // *Fascicle VI : Food Technology* – 2012. – № 36. – P.97–102.
10. Scibilia J1, Rossi Carlo M1, Losappio Laura M1, Mirone C1, Farioli L2, Pravettoni V3, Pastorello EA1 . Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults// *J Investig Allergol Clin Immunol* – 2019. – № 29(2). – P.118–123. doi: 10.18176/jiaci.0296
11. See, J. and Murray, J.A. Gluten-Free Diet: The Medical and Nutrition Management of Celiac Disease // *Nutrition in Clinical Practice.* – 2006. – №21. – P. 1–15.<https://doi.org/10.1177/011542650602100101>
12. Scibilia J1, Rossi Carlo M1, Losappio Laura M1, Mirone C1, Farioli L2, Pravettoni V3, Pastorello EA1 . Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults// *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2019. – № 29(2). – P.118–123. doi: 10.18176/jiaci.0296
13. Thompson T, Lyons TB, Keller A, Jaffe N and Emerson-Mason L (2021) Gluten-Free Foods Cooked in Shared Fryers With Wheat: A Pilot Study Assessing Gluten Cross Contact// *Front. Nutr.* – 2021 – № 8. – P. 652039. doi: 10.3389/fnut.2021.652039

УДК: 616.33-053.2: 612.014-482-616

ОСОБЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ БИОЭЛЕМЕНТОВ ВОЛОС У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С КОМОРБИДНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ РЕГИОНА ПРИАРАЛЬЯ

Худайназарова С.Р., Курьязова Ш.М., Абдуразакова З.К.
Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

Илмий ишдан мақсад. Оролбўйи худудида яшовчи коморбид патологиялари бўлган бошланғич мактаб ёшидаги болаларнинг соч биоэлементларининг хусусиятларини урганиш.

Материал ва усуллар. Хоразм вилоятида яшовчи 200 нафар 7-10 ёшли амалий соғлом болалар текширилди.

Натижалар ва муҳокамалар. Сочдаги микроэлементлар бўйича тадқиқот маълумотларини таҳлил қилишда, болалар сочидан биоэлементлар натрий (1000 ± 530) ва хлор (5000 ± 2500) нинг юқори миқдори мос равишда - Na 65,0% ва Cl -45,6% ошган. Организмда кимёвий элементлар маълум нисбатда бўлиб, бу организм гомеостазининг доимийлигини таъминлайди. Натрий ва калий хлоридлари электр ва нерв импульсларини ҳосил қилиш ва ўтказишда иштирок этадиган электролитлардир.

Хулоса. Хоразм вилояти мактаб ёшидаги болаларнинг функционал бузилишлари ва касалликлари, уларнинг айрим макро-микроэлементлар билан алоқаси амалий тиббиёт шифокорларининг долзарб вазифасидир. Амалий соғлом болаларда ўтказилган тадқиқотлар уларнинг соғлиғига таъсир қиладиган сочлардаги муҳим макро ва микроэлементларнинг етишмаслигини кўрсатди.

Калит сўзлар: соч, болалар, Оролбўйи худуди, биоэлементлар, кичик мактаб ёши.

SUMMARY

The aim of the study. Study of the bioelemental composition of hair and comorbid pathologies in children of primary school age.

Material and methods. This study involved 200 practically healthy schoolchildren aged 7-10 years living in the Khorezm region.

Results and discussions. Analysis of microelements research data in hair is as follows; high content of sodium (1000 ± 530) and chlorine (5000 ± 2500) in the hair of children, respectively - Na 65.0% and Cl -45.6%. In the body, chemical elements are in a certain ratio, which ensures the constancy of the body's homeostasis. Sodium and potassium chlorides are electrolytes involved in the generation and conduction of electrical and nerve impulses.

Conclusions. Functional disorders and diseases in school-age children of the Khorezm region, their relationship with some macro-microelements is an urgent task for practical healthcare doctors. Studies conducted in practically healthy children showed insufficiency and deficiency, as well as a high content of important macro- and microelements in the hair, which affected their health.

Keywords: hair, children, Aral region, bioelements, primary school age.

Особенности здоровья детей и взрослого населения региона Приаралья остается важной проблемой Республики Узбекистан. Изменение климата в связи с высыханием Аральского моря пагубно отражается на климатических ресурсах и негативно влияет на рост, и развитие детского населения. По данным многих исследований проведенных в регионе Приаралья за последние годы отмечается снижение показателей физического развития, высока распространенность морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний со стороны органов и систем [2]. В процесс роста и развития биоэлементная модель организма человека в том числе детей, и подростков формируется под действием внутренних и внешних факторов, особое значение имеет влияние природно-климатических факторов [1, 6]. Микро-макроэлементы в организме играют важную физиологическую и биологическую роль, химические элементы участвуют в процессе обмена веществ и в работе функционирова-

ния органов и систем. В организме человека микроэлементы составляют лишь 0,02% массы человеческого тела, которые имеют возможность по своей структуре изменять важнейшие биологических реакций. В конце прошлого столетия российский ученый А.П. Авцын ввел понятие микроэлементозы – состояние отражает дефицит, избыток или дисбаланс химических элементов [1]. Здоровья детского организма во многом зависит от питания, недостаточное поступление микроэлементов и витаминов ведет к нарушению метаболизма функции органов и систем, что приводит у морфофункциональным отклонениям и развитию патологических процессов. Важной задачей для педиатров является ведение грудного вскармливания детей до 2 лет [1-5]. При многих заболеваниях детского организма неправильное бесконтрольное введение антибиотикотерапии в последующем формируется дисбактериоз, что приводит к нарушению усвоения витаминов и минералов поступающих с пи-

щей. Микроэлементы в волосах организма отражают минеральный обмен и являются показателем, который мало реагирует на время суток и другие внешние факторы. Биоэлементный состав волос, позволяет определить не только избыточное или дефицит в организме макро- и микроэлементов, но и дисбаланс, который отражается на гомеостазе организма [6-7].

В условиях нарастающего экологического неблагополучия Приаралья появляются все больше сведений, демонстрирующих нарушение содержания различных химических элементов в детском организме [2-4, 7-11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение биоэлементного состава волос и коморбидные патологии у детей младшего школьного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании участвовали 200 практически здоровых школьников в возрасте от 7-10 лет, проживающие в Хорезмской области, из них 116 мальчиков и 84 девочек. Проведено обследование школьников и анализ медицинских карт (амбулаторная карта №025) за период 2019-2022, исследование и оценка состояния здоровья детей младшего школьного возраста. Проведены клинические, анамнестические данные, антропометрические исследования по методу предложенному ВОЗ -2006 (ANTRO PLUS) лабораторные исследования (общий анализ; крови, мочи, кала). Функциональные методы исследования; ЭКГ, ЭХОКГ-сердца, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и органов малого таза, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рентгенография органов грудной клетки, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для определения содержания микроэлементов были исследованы волосы, изучались 24 микроэлемента. Изучение микроэлементного статуса организма детей проводили в лаборатории экологии и биотехнологии Института ядерной физики АН Республики Узбекистан инструментальным нейтронно-активационным анализом (ИНАА) по количественному определению содержания микроэлементов [5, 10, 14].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. При сравнении относительных частот рассчитывали двухсторонний критерий статистической значимости p . За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе медицинских карт и обследования школьников была выявлена аллергическая патология (атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, нейродерматит) страдают – 35,6%, анемия -56,5%. Функциональные нарушения ЖКТ-45%, у девочек нарушения женских половых органов (дисфункция яичников, поликистоз яичников) -12% по данным УЗИ впервые выявлена. Впервые диагностирована эхокартина желчекаменной болез-

ни у девочек 10% и у мальчиков 8,5% мочекаменной болезни почек. По данным ЭКГ у девочек было выявлено больше нарушений функционального характера неполная блокада правой ножки Гиса (НБПН Гиса) -8,5% и неполная блокада левой ножки Гиса (НБЛН Гиса)-12,5%, а у мальчиков всего НБПН Гиса -13,5%, синусовая тахикардия у обоих полов- 14,5%, синусовая брадикардия у девочек -21%, у мальчиков -8,5%, при анализе ЭХОКГ сердца дополнительная хорда у мальчиков -5,2% и у девочек 8,6%, пролапс митрального клапана встречался одинаково у обоих полов -5,6%. При исследованиях общего анализа мочи у детей было выявлено оксалатурия (24,5%), уратов -20,3%, кристаллы мочевой кислоты -56,0%. Высокое содержание в моче оксалатов и кристаллов мочевой кислоты- следствие неправильного питания, важную роль играет наследственные предрасположенность и влияние окружающей среды, способствуют к развитию патологии почек и мочевыделительной системы. Физическое развитие детей младшего школьного возраста показало, что девочки имели гармоничное развитие 63,5% и дисгармоничное (избыточная масса тела 24,6% и низкий вес 11,9%), а мальчики больше имели дисгармоничное развитие в виде избытка массы тела 56,8% и гармоничное 43,2%. Несбалансированный режим питания и некачественное питание, потребление некачественной и высокоминерализованной питьевой воды и продуктов содержащие щавелевую кислоту, приводит к дефициту и дисбалансу витаминов и микроэлементов, что пагубно влияет на растущий организм и здоровье детей региона.

По результатам проведенного исследования по микроэлементному составу волос у детей младшего школьного возраста, проживающих в Хорезмской области, мы выявили высокое токсичное содержание и дефицит важных микроэлементов, учитывая экологическую неблагоприятную обстановку в регионе которая во многом отражается на здоровье детей-школьников. Анализ данных исследования микроэлементов в волосах следующий; высокое содержание натрия (1000 ± 530) и хлора (5000 ± 2500) что соответственно - Na 65,0% и Cl -45,6%. В организме химические элементы находятся в определенном соотношении, что обеспечивает постоянство гомеостаза организма. Хлориды натрия и калия-электролиты, участвующие в генерации и проведении электрических и нервных импульсов. Известно, что повышенное содержание натрия и хлора может приводить к функциональным нарушениям в организме детей и многим патологиям мочеполовой и сердечно-сосудистой системы, к гипертонической болезни, а также камнеобразования в органах. Дисбаланс натрия (Na) и его избыток в приводит к нарушению в центральной нервной системе, что влияет на учебный процесс в виде возбудимости, дети находятся в постоянном эмоциональном напряжении и гиперактивны [2,4,6]. При изучении меди (Cu) наблюдалось пониженное

содержание по сравнению с референтными значениями содержание Cu (6.8 ± 1.1) и составил 69,2% у детей младшего школьного возраста. Роль меди в организме огромная, большое количество Cu находится в жизненно важных органах, головном мозгу, печени, сердце, почках и скелетных мышцах. Участвует в синтезе образования коллагена в мышцах в производстве энергии. В тканях печени (Cu) накапливается и способствует всасыванию железа (Fe). При недостаточности Cu и Fe повышается риск анемии, и у детей данного региона анемия встречается -56,5%, Cu участвует в эритропоэзе. Дефицит Cu приводит к нейтропении и способствует повышенному риску развития инфекционных заболеваний, остеопороза, нарушений неврологических функций и роста. Депигментация волос и кожи, также связано с дефицитом меди в организме, что приводит к нарушению функции щитовидной железы (часто развивается гипотиреоз) [14].

Один из важных элементов для растущего организма является кобальт и в наших исследованиях дефицит кобальта Co (0.025 ± 0.0028) у детей был в 76,3% случаях. Следует отметить, огромное влияние на здоровье организма кобальта (Co) совместно с медью и с железом, принимает участие во многих процессах в организме: активизирует процесс кроветворения в костном мозге способствуют эритропоэзу, способствует нормальному всасыванию Fe (27 ± 2.9 низкое содержание) и способствует нормальным показателям реологического состава крови. (Co) содержится в составе миелиновых оболочек нервных клеток и защищает от повреждений, участвует в работе нервной системы. При недостаточности (Co) и (Fe) развиваются различные виды анемий, синдромы нервных заболеваний [5-6]. В нашем исследовании было выявлено, что низкое содержание важных элементов как Co , Fe и Cu $p < 0,001$ имело корреляционную взаимосвязь у детей с анемиями ($\text{Fe } r = 0,23$), хроническим тонзиллитом ($\text{Co } r = -0,3$ и $\text{Cu } r = -0,3$, $\text{Fe } r = 0,45$), хроническим энтероколитом ($\text{Cu } r = 0,95$), что совпадает с литературными исследованиями. У детей младшего школьного возраста пониженное содержание кобальта в волосах оказывает прямое воздействие на центральную нервную систему, что способствует ухудшению и безразличию к учебному процессу, частым перепадам в настроении, утомляемостью.

Хром – (Cr) важнейший эссенциальный элемент основные задачи которого — это питание миокарда обеспечение синтеза ГТФ (глюкозотолерантного фактора), что помогает транспорту глюкозы сквозь мембрану внутрь различных клеток и приводит при недостаточности к синдрому толерантности к глюкозе, сопутствует сахарному диабету, и проявляется в виде гипергликемии и глюкозурии. Содержание хрома в волосах показал (0.15 ± 0.03) недостаточность у 66,5% школьников. Основными симптомами нехватки хрома у детей и школьников - беспричинная

головная боль повышенная утомляемость, слабость без каких либо инфекционно-вирусных заболеваний, внезапная тревожность на фоне полного эмоционального спокойствия, снижение памяти, нарушение сна, тусклость и выпадение волос, сухость кожи.

Кальций (Ca) – входит в группу основных эссенциальных химических элементов, который входит в состав тканей органов и систем, участвующий во многих физиологических процессах организма. Кальций в волосах имел низкое содержание (910 ± 250) или дефицит встречалась у 89,5% детей. При углубленном исследовании детей, было выявлено функциональное нарушения костно-мышечной системы в виде сколиоза – 23,6%, плоскостопия -56,8%. Следует отметить, что обеспечения организма детей и школьников достаточным количеством кальция для нормального формирования костной ткани на сегодняшний день остается нерешенным вопрос, «как обеспечить дефицит».

Исходя из вышеизложенного, полученные результаты нашего исследования биоэлементного статуса практически здоровых детей свидетельствует, что выявленная недостаточность и дисбаланс микроэлементов ведет в дальнейшем к серьезным последствиям и заболеваниям.

ВЫВОДЫ

Таким образом, функциональные нарушения и заболевания у детей школьного возраста Хорезмской области, их взаимосвязь с некоторыми макро-микроэлементами является актуальной задачей для врачей практического здравоохранения. Исследования проведенные у практически здоровых детей показали недостаточность и дефицит, а также высокое содержание важных макро-и микроэлементов в волосах, которое отразилось на их здоровье. У детей впервые были обнаружены патологии, которые протекали бессимптомно или под маской, одно из них высокое содержание натрия и хлора привело проблемам ЖКТ и мочеполовой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина. – 1991. – С.496.
2. Ахмедова Д.И., Курьязова Ш.М. / Особенности здоровья детей дошкольного возраста региона Приаралья - Хорезмской области // «Клиническая иммунология, иммуногенетика, междисциплинарные проблемы» посвящена к 25 –летию института Иммунологии АНРУз. Научно -практическая конференция–Ташкент. – 2010. – С.62-64.
3. Аминова А.И., Голованова Е.С. Содержание некоторых металлов в биосубстратах у детей с заболеваниями желудка и гепатобилиарной системы / А.И. Аминова, Е.С. Голованова // Рос. пед. журнал. – 2006. – № 2. – С. 29–33.
4. Бельмер С.В. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Вопросы совр. педиа-

- трии. – 2008. – № 6. – С. 91-96.
5. Биоэлементный статус населения Белоруссии: экологические, физиологические и патологические аспекты; под ред. Н.А. Гресь, А.В. Скального. – Минск: Харвест. – 2011. – С. 352.
 6. Бабенко Г.А., Решеткина А.П. Применение микроэлементов в медицине. Киев. – 1971. – С.311.
 7. Вильмс Е.А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е.А. Вильмс Д.В. Турчанинов М.С. Турчанинова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 96-101.
 8. Войтова Е.В. Характер микроэлементных нарушений у детей г. Минска, страдающих хроническими заболеваниями / Е.В. Войтова, С.М. Король // Мед. панорама. – 2006. – № 1. – С. 31-34.
 9. Грабеклис А.Р. Возрастные и половые различия в элементном составе волос детей школьного возраста / А.Р. Грабеклис // Рос. пед. журнал. – 2004. – № 4. – С. 60-61.
 10. Данилова Е.А., Кист А.А., Осинская Н.С., Хусниддинова С.Х. Применение нейтронно-активационного анализа для оценки элементного статуса организма человека. Медицинская физика. – 2008. – 3. – С.73-77.
 11. Маленченко А.Ф. Элементный состав волос жителей Беларуси / А.Ф. Маленченко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 1. – С. 126-130.
 12. Мамбеткаримов Г.А., Жиемуратова Г.К., Утемуратова К.С. /Роль водного фактора Приаралья в формировании здоровья детей// Бюллетень Науки и Практики – 2016. – №6. – С.85-89.
 13. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный И.А. Рудаков. – М.: Оникс XI век. – 2004. – С. 271.
 14. Zhuk L.I., Danilova E.A., Yashina T.Yu., Kist A.A. Human Hair Composition in Environment Monitoring and Mapping. Radionuclides and Heavy Metals in Environment. Ed. M.V.Frontasyeva. Kluwer Academic Publishers. the Netherlands. – 2001. – P. 217-225.

КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.72-002.77-053-071-074/078:616-08

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА HLA-A2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ У ДЕТЕЙ

^{1,2}Ахмедова Д.И., ¹Касымова И.Б.

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,

²Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Bolalarda tizimli boshlanuvchi yuvenil artriting faollik darajasiga ko'ra immunogenetik marker HLA-A2 ning uchrash chastotasini aniqlash.

Maqolada keltirilgan tadqiqot tahlil natijalari shundan dalolat beradiki, immunogenetik marker HLA-A2 aniqlangan tizimli boshlanuvchi yuvenil artriti bilan hastalangan bolalarda toshmalar va ko'p sonli bo'g'imlarning yallig'lanishi, hamda hamroh kasalliklari va immunologik markerlar miqdorining ortishi kabi klinik belgilarning HLA-A2 antigeni aniqlanmagan tizimli boshlanuvchi yuvenil artriti bilan hastalangan bolalarga nisbatan yuqori darajalarda namoyon bo'lgan.

Kalit so'zlari: tizimli boshlanuvchi yuvenil artriti, HLA-A2, immunologik markerlar, immunogenetik markerlar, bo'g'imlar.

SUMMARY

Objective. To identify the frequency of occurrence of the immunogenetic marker HLA-A2 depending on the activity of juvenile arthritis with systemic onset (SJIA) in children.

The article presents an analysis of the results of the study, which indicates that children with SJIA, in whom the immunogenetic marker HLA-A2 was identified, have pronounced clinical manifestations, especially manifestations of a rash and a large number of affected joints, as well as concomitant diseases, as well as increased level of immunological markers compared to children with SJIA, in whom the HLA-A2 antigen was not determined.

Keywords: juvenile arthritis with systemic onset, HLA-A2, immunological markers, immunogenetic markers, joints.

Ювенильный артрит (ЮА) — это гетерогенная группа хронических артритов, является наиболее частым хроническим ревматологическим заболеванием у детей, без какой-либо идентифицируемой этиологии. Это наиболее распространенное хроническое заболевание суставов в детском возрасте, так как ежегодная заболеваемость составляет 2–20 случаев на 100 000 человек в странах с высоким уровнем дохода и связано с рядом сложных генетических признаков, некоторые из которых являются аутоиммунными [1, 2].

Риск развития ювенильного артрита связан с определенными изменениями в определенных генах. Многие из этих генов принадлежат к семейству генов, кодирующих группу родственных белков, образующих комплекс лейкоцитарного антигена человека (HLA) на хромосоме 6. Комплекс HLA помогает иммунной системе отличать собственные белки организма от белков, вырабатываемых вторгшимися агентами (такими как вирусы и бактерии). Каждый ген HLA имеет различные нормальные вариации, которые позволяют иммунной системе каждого человека реагировать на широкий спектр чужеродных белков. Было описано, что определенные нормальные вариации нескольких генов HLA участвуют в риске развития ювенильного артрита. Кроме того, вариации в других генах также были связаны с ЮА. Вполне вероятно, что многие из этих генов играют роль в функционировании иммунной системы. Кроме того,

другие неизвестные факторы, как генетические, так и экологические, которые влияют на иммунную систему, также могут влиять на вероятность развития этого заболевания. [7].

Цель работы - выявить частоту встречаемости иммуногенетического маркера HLA-A2 в зависимости от активности ЮАсСН у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 46 детей в возрасте от 2 до 18 лет с ювенильными артритами, госпитализированных в кардиоревматологическое отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Диагноз был выставлен согласно критериев ILAR Edmonton (2001 г.). Всем пациентам были проведены общеклинические, биохимические, иммунологические и инструментальные методы исследования.

Для HLA-типирования ДНК были получены из 4 мл крови, взятой у 46 пациентов в пробирки с КЗ ЭДТА, с использованием набора для выделения ДНК марки Invitrogen PureLink (кат. номер: K1820-02). Количество полученной ДНК были в диапазоне 18–20 нг, а чистота (260/280) - в диапазоне 1,7–1,9.

Метод последовательно-специфических олигонуклеотидов (PCO) с использованием наборов Exogene PCO Class I A (Cat no: LA.01.03) и аллелей HLA были усилены методом ПЦР. (Таблица 1)

Таблица 1

Тепловые циклы амплификации ПЦР

Шаг	Температура и время инкубации	Количество циклов
1	3 min при 95°C	1
2	15 sec при 95°C	12
	30 sec при 60°C	
	30 sec при 72°C	
3	10 sec при 95°C	28
	30 sec при 63°C	
	30 sec при 72°C	
4	2 min при 72°C	1
5	4°C' ∞	1

Усиленные ПЦР образцы были очищены с помощью магнитных шариков (LABtype Bead Mix) из набора. Гибридизационную ПЦР проводили на очи-

щенных образцах ПЦР с использованием смеси SA-PE из набора. (Таблица 2)

Таблица 2

Тепловые циклы гибридизационной ПЦР

2 min при 97°C
10 min при 47°C
8 min при 56°C
56°C' ∞

Гибридные образцы были помещены в систему Lumiplex 200™ (кат. номер: 40-012) для анализа без ожидания.

Процедуры лабораторной работы ПСО типирования проводились в лаборатории молекулярной генетики здравоохранения Кани-Мед. Образцы крови

для ПЦР собирали в пробирки с ЭДТА «Vac-Cuette» (Австрия).

Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с использованием метода Spin Column с торговой маркой Invitrogen PureLink (кат. №: K1820-02). Качество образцов ДНК прове-

ряли на спектрофотометре ThermoScientific Multiskan Sky High (США). Рабочая концентрация ДНК составляет примерно 18-20 нг/мкл.

Продукты реакции ПЦР были проанализированы электрофорезом в 2% агарозном геле. Фрагменты ДНК визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием в концентрации 1 мкг/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что частота встречаемости HLA-A2 в 1 группе больных с ЮАсСН составил 58% (n=15), среди них доля мальчиков составила 60% (n=9), а девочек - 40% (n=6), а во 2 группе - 35% (n=7). Тогда как общая встречаемость HLA-A2 среди 46 больных детей с ЮА составило 48% (n=22).

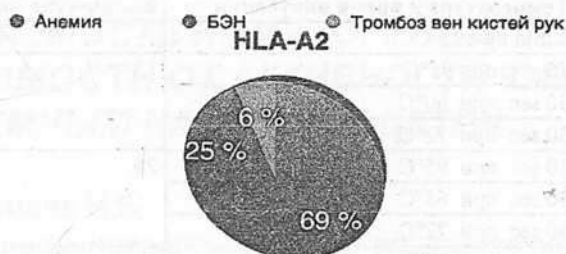
HLA служат основным связующим звеном между иммунной системой и внутренней частью клеток. HLA-A*02 (A*02) — серотип лейкоцитарного антигена человека из группы серотипов HLA-A. Серотип определяется распознаванием антителами α 2-домена α -цепи HLA-A. Для A*02 цепь α кодируется геном HLA-A*02, а цепь β кодируется локусом B2M. HLA-A*02 представляет собой одну конкретную группу аллелей главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I в локусе HLA-A. Группа аллелей A*02 может кодировать многие белки [8]. По состоянию на декабрь 2013 года существует 456 различных белков HLA-A*02 [9].

Анализ анамнестических данных больных с ЮАсСН показал, что у матерей больных, у которых был выявлен антиген HLA-A2 в исходе предыдущих

беременностей у 5 (33%) матерей были выкидыши; у 2 (13%) - неразвивающаяся беременность; у 3 (20%) — во время беременности была угроза выкидыша.

Были проведены исследования по определению связи между HLA-A2 со спонтанным аборт у бесплодных пар и было установлено, что HLA-A2 может индуцировать повышенный материнский иммунный ответ на плод. Этот иммунный ответ можно сравнить с аллергической реакцией, и, если он достаточно тяжелый, он вызывает аборт плода. Хотя это очень интересная корреляция, исследование, в ходе которого впервые была обнаружена эта связь, было довольно небольшим, и для проверки этой гипотезы необходимо провести дополнительную работу [11]. Также проводились несколько исследований на установление связи HLA-A2 с риском развития вирусной лимфомы Эпштейна-Барр, положительной лимфомы Ходжкина [14]. В одном из проведенных исследований была определена роль HLA-A2 в защите от ВИЧ-инфекции. HLA-A2, по-видимому, стимулирует мононуклеарные клетки периферической крови таким образом, что ингибирует репликацию ВИЧ [12].

Основными клиническими проявлениями заболевания у обследованных детей с ЮАсСН у кого присутствовал антиген HLA-A2 явились транзиторная пятнисто-папулезная сыпь, наличие утренней скованности и артрит. Анализ сопутствующих заболеваний выявил, что среди 15 пациентов у 11 (73,3%) были диагностированы анемия, у 4 (26,7%) — БЭН, у 1 (6,7%) больного - тромбоз вен кистей рук.



Частота встречаемости сопутствующих заболеваний.

Иммунологические методы исследования показали что у детей с ЮАсСН у которых присутствовал антиген HLA-A2 уровень Anti-dsDNA, S-100 было выше нормы тогда как у детей с ЮАсСН у которых отсутствовал HLA-A2 оставался в пределах нормы.

Первоначальные данные о генетике HLA при ЮА получены в результате исследований ассоциаций и сцеплений, и в настоящее время они подтверждены полногеномными ассоциативными исследованиями (GWAS) [15].

В настоящее время большинство детских ревматологов сходятся во мнении, что различные подгруппы ЮА могут представлять собой различные заболевания с точки зрения иммунопатологических аспектов [3]. Действительно, как и большинство иммуноопосредованных заболеваний, ЮА являются

многофакторным расстройством, вызванным в настоящее время неопределенными факторами окружающей среды, перекрывающими сложный генетический фон. Существуют существенные доказательства важного генетического вклада в ЮА, и, в частности, что гены HLA играют фундаментальную роль [6].

В данной работе мы оценили частоту встречаемости специфических аллелей HLA класса I при ЮАсСН в зависимости от его активности у детей, проведя иммуногенетический анализ, включающий отдельные исследования, предназначенные для оценки генетического фона HLA пациентов с ЮАсСН по сравнению со другими группами больных с ЮА.

ВЫВОД

У детей с ЮАсСН, у которых был выявлен иммуногенетический маркер HLA-A2 (58%), отмечаются

в выраженной степени клинические проявления, особенно проявления сыпи и большого количества пораженных суставов, сопутствующих заболеваний, а также повышенный уровень иммунологических маркеров по сравнению с детьми с ЮАсСН, у которых не был определен антиген HLA-A2 (42%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P, International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. 2001. *J Rheumatol.* – 2004. – Feb;31(2):390-2. [PubMed]
2. Akaluck Thatayatikom; Renee Modical; Alessandro De Leucio2,1 University of Florida; 2 Hopital universitaire des enfants Reine Fabiola; January 16. – 2023. Juvenile Idiopathic Arthritis; National Library of Medicine
3. Giancane G, Alongi A, Ravelli A. Update on the pathogenesis and treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* – 2017. – Sep;29(5). – P. 523-529. [PubMed]
4. Cobb JE, Hinks A, Thomson W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects. *Rheumatology (Oxford).* – 2014. – Apr;53(4):592 9. [PubMed]
5. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, Bajpai P, Aggarwal A. HLA-B27 subtypes in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. – Nov-Dec;33(6):931-5. [PubMed]
6. A Smerdel1, R Ploski2, B Flatø3, E Musiej-Nowakowska4, E Thorsby1, Ø Førre3; Dr A Smerdel, Institute of Immunology, Rikshospitalet, University Hospital, N-0027 Oslo, Norway; Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is primarily associated with HLA-DR8 but not DQ4 on the DR8-DQ4 haplotype.
7. Associations between HLA-B27 subtypes and outcomes in Thai children with enthesitis-related arthritis. Vilaiyuk S, Lerkvaleekul B, Thammanichanond D. *Clin Rheumatol.* – 2022. – Jan;41(1). – P. 203-212. doi: 10.1007/s10067-021-05875-5. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355293
8. Arce-Gomez B, Jones EA, Barnstable CJ, Solomon E, Bodmer WF (Feb 1978). “The genetic control of HLA-A and B antigens in somatic cell hybrids: requirement for beta2 microglobulin”. *Tissue Antigens*, 11 (2): 96–112. doi:10.1111/j.1399-0039.1978.tb01233.x. PMID 77067.
9. Jump up to: a b “HLA Nomenclature @ hla.alleles.org”. Anthony Nolan Research Institute. 10 Nov 2013. Retrieved 8 Dec 2013.
10. Daniel M. Davis (2014). *The Compatibility Gene. How Our Bodies Fight Disease, Attract Others, and Define Our Selves.* Oxford: Oxford University Press. ISBN 0-19-931641-4.
11. Komlos L, Klein T, Korostishevsky M (Aug 2007). “HLA-A2 class I antigens in couples with recurrent spontaneous abortions”. *International Journal of Immunogenetics*.
12. Mann JK, Byakwaga H, Kuang XT, Le AQ, Brumme CJ, Mwimanzi P, Omarjee S, Martin E, Lee GQ, Baraki B, Danroth R, McCloskey R, Muzoora C, Bangsberg DR, Hunt PW, Goulder PJ, Walker BD, Harrigan PR, Martin JN, Ndung'u T, Brockman MA, Brumme ZL (16 September 2013). “Ability of HIV-1 Nef to downregulate CD4 and HLA class I differs among viral subtypes”. *Retrovirology*. 10 (1): 100. doi:10.1186/1742-4690-10-100. PMC 3849644. PMID 24041011.
13. Jump up to: a b Tang J, Tang S, Lobashevsky E, Myracle AD, Fideli U, Aldrovandi G, Allen S, Musonda R, Kaslow RA (Aug 2002). “Favorable and unfavorable HLA class I alleles and haplotypes in Zambians predominantly infected with clade C human immunodeficiency virus type 1”. *Journal of Virology*. 76 (16): 8276–84. doi:10.1128/JVI.76.16.8276-8284.2002. PMC 155130. PMID 12134033.
14. Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, Nolte IM, Diepstra A, Platteel M, Kouprie N, Delury CP, Gallagher A, Visser L, Poppema S, te Meerman GJ, van den Berg A (Nov 2007). “HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma” (PDF). *Blood*. 110 (9): 3310–5. doi:10.1182/blood-2007-05-086934. PMID 17630352.
15. Schipper RF, Schreuder GM, D'Amato J, Oudshoorn M (Nov 1996). “HLA gene and haplotype frequencies in Dutch blood donors”. *Tissue Antigens*. 48 (5): 562–74. doi:10.1111/j.1399-0039.1996.tb02670.x. PMID 8988539.

ЧАСТОТА ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 7 ЛЕТ В НЕКОТОРЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Ахмедова Д.И., Попенков А.В.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии,
Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Maqsad. O'zbekiston Respublikasining 4 ta hududida 7 yoshli bolalarda ortiqcha vazn va semirishning chastotasini aniqlash.

Materiallar va usullar. 7 yoshli 846 nafar bola, 34 ta umumta'lim maktablaridagi 1-sinf o'quvchilari, O'zbekistonning 4 ta viloyatidagi ko'rikdan o'tkazildi: Toshkent shahri, Jizzax, Sirdaryo va Toshkent viloyatlarida bolalarning bo'yi, vazni, bel atrofi hamda tana vazni indeksi o'lchandi.

Natijalar. Tadqiqot natijalariga ko'ra, ortiqcha vazn bolalarning 9,45% aniqlangan. Bolalarning 5,22% semirish kuzatildi. Shahar sharoitida ortiqcha vazn 10,25% ni tashkil etdi (o'g'il bolalar - 10,62%, qiz bolalar - 9,8%). Qishloq joylarda ortiqcha vazn bolalarning 8,74% (o'g'il bolalar - 8,97%, qiz bolalar - 8,45%) aniqlangan. Qishloq joylardan kelgan bolalar o'rtasida semirish ulushi 5,39% (o'g'il bolalar - 7,37%, qiz bolalar - 3%). Shahar bolalari o'rtasida bu ko'rsatkich 5% (o'g'il bolalar - 6,79%, qiz bolalar - 3,25%) ni tashkil etdi.

Xulosa. Olingan ma'lumotlarga asosan, shunday xulosaga kelish mumkinki, o'rtacha antropometrik ko'rsatkichlar JSST me'yorlariga to'g'ri kelishiga qaramay, mintaqamizda ortiqcha vazn va semirish dolzarb muammo hisoblanadi. Shahar va qishloq joylaridagi ko'rsatkichlarni taqqoslaganda, ortiqcha vaznli bolalarning eng yuqori foizi shaharlarda kuzatilgan. Semizlik umumiy bolalar orasida o'g'il bolalarda 2 martadan ko'proq uchraydi. O'zbekistonning 4 viloyatidan olingan ma'lumotlarni tahlil qilganda, ortiqcha vazn va semizlik ko'rsatkichlari orasida Toshkent shahri yetakchi o'rinni egallab turibdi.

Kalit so'zlar: 7 yoshli bolalar, jismoniy rivojlanish, ortiqcha vazn, semizlik.

Важнейшим показателем здоровья ребенка является гармоничность его физического развития. Последние десятилетия характеризуются значительно возросшим интересом исследователей, клиницистов и организаторов здравоохранения к проблемам ожирения и метаболического синдрома, что обусловлено быстрым ростом частоты встречаемости данных состояний [6,8]. Одними из основных показателей здорового, физически гармонично развитого ребенка

SUMMARY

Objective. To determine the frequency of overweight and obesity in 7 years old children in 4 regions of the Republic of Uzbekistan.

Materials and methods. There were selected 846 children aged 7 years in 34 primary schools in 4 regions of Uzbekistan. Tashkent city, Jizzakh region, Syrdarya region and Tashkent region. There were measured height, weight, waist circumference and body mass index (BMI).

Results. According to the results of the study, overweight was detected in 9.45% of children. Obesity is observed in 5.22% of children. Overweight in the urban environment was 10.25% (boys - 10.62%, girls - 9.8%). In rural areas, overweight was detected in 8.74% of children (boys - 8.97%, girls - 8.45%). The percentage of obesity among children from rural areas is 5.39% (boys - 7.37%, girls - 3%). Among urban children, this figure was 5% (boys - 6.79%, girls - 3.25%).

Conclusion. According to the obtained data, it can be concluded that, despite the fact that the average anthropometric indicators comply with WHO standards, overweight and obesity is an urgent problem in our region. The comparisons of indicators in urban and rural areas, the highest percentage of overweight children was observed in urban areas. Boys predominate more than 2 times among obese children. Analyzing data from 4 regions of Uzbekistan demonstrates that, the city of Tashkent occupies a leading position among indicators of overweight and obesity.

Keywords: 7-year-old children, physical development, overweight, obesity.

является нормальный рост и вес [1]. Избыточная масса тела и ожирение на сегодняшний день начинают занимать лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний по всему миру. [6,8]. Более того доля детского населения, страдающего этим алиментарно-зависимым заболеванием за последние годы значительно увеличилась [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в ряде стран Европейского региона ВОЗ

каждый третий ребенок в возрасте от шести до девяти лет страдает от избыточного веса или ожирения [3]. Данная проблема на сегодняшний день усугубляется новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Потенциально COVID-19 может привести к обострению одной из самых тревожных тенденций в Европейском регионе ВОЗ – росту распространенности детского ожирения [18]. По данным исследования ЮНИСЕФ, проходившего в Узбекистане в 2017 году, частота избыточного веса и ожирения среди детей до 5 лет, составила 4,6% [8], что сопоставимо с цифрами приведенных в отчетах соседних стран – в Туркменистане (5,9 процента) и Таджикистане [8,15]. По данным 4 раунда исследования COSI, в Кыргызстане частота избыточного веса составляет 9,7% и ожирения – 2,6% на 2017-2018 года. [3].

Основная причина ожирения и избыточного веса – энергетический дисбаланс, при котором калорийность рациона превышает энергетические потребности организма [4,8,9], а также низкая физическая активность [10, 12, 16, 17]. Данные исследований подтверждают, что физическая активность обеспечивает основополагающие преимущества для здоровья детей всех возрастов [13]. Ожирение в детском возрасте является серьезным фактором развития ожирения в подростковом и взрослом возрасте [5,8,11]. Дети, имеющие избыточный вес и страдающие ожирением, склонны к гипертонии, раннему проявлению признаков сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, подвержены повышенному риску переломов и психологическим проблемам. Избыточный вес и ожирение напрямую связаны с такими опасными для жизни неинфекционными заболеваниями, как сердечно-сосудистые заболевания,

диабет и рак [14,18].

Целью исследования явилось определение частоты избыточного веса и ожирения у детей в возрасте 7 лет в 4 регионах Республики Узбекистан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 846 детей в возрасте 7 лет, учеников 1 классов, 34 общеобразовательных школ в 4 регионах Узбекистана: город Ташкент (278 детей), Джизакская (127 детей), Сырдарьинская (101 ребенок) и Ташкентская (340 детей) области. В исследовании принимали участие только дети, присутствующие в классе в день измерений, а также с согласия родителей и детей. Проводились измерения роста, веса, объема талии, а также расчет индекса массы тела (ИМТ) детей. Все измерения проводились на одинаковых весах и ростомерах. Анализ полученных данных проводился с помощью программы Anthro plus (ВОЗ, 2007). Полученные показатели сравнивались со стандартами ВОЗ (справочные таблицы ВОЗ-а, 2007г. (61 мес. – 19 лет)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования были выявлены средние антропометрические показатели по всем исследуемым регионам: средняя масса тела у мальчиков составила - $25,32 \pm 0,23$ кг (WAZ - $0,032 \pm 0,05$ SDS), а у девочек - $24,13 \pm 0,21$ кг (WAZ - $-0,15 \pm 0,04$ SDS); средний рост у мальчиков составил $125,05 \pm 0,27$ см (HAZ - $-0,1 \pm 0,04$ SDS), а у девочек - $123,94 \pm 0,28$ см. (HAZ - $-0,17 \pm 0,04$ SDS). Средний индекс массы тела у мальчиков - $16,10 \pm 0,11$ кг/м² (BAZ - $0,11 \pm 0,05$ SDS), а у девочек - $15,64 \pm 0,09$ кг/м² (BAZ - $-0,11 \pm 0,05$). Объем талии соответствовал показателям: у мальчиков $56,85 \pm 0,25$ см и у девочек $55,10 \pm 0,22$ см (таб.1)

Таблица 1

Показатели физического развития детей в возрасте 7 лет в исследуемых регионах

Показатель	Мальчики (452)		Девочки (394)	
Вес, кг	$25,32 \pm 0,23$		$24,13 \pm 0,21$	
Рост, см	$125,05 \pm 0,27$		$123,94 \pm 0,28$	
ИМТ, кг/м ²	$16,10 \pm 0,11$		$15,64 \pm 0,09$	
Талия, см	$56,85 \pm 0,25$		$55,10 \pm 0,22$	
Показатели	Мальчики (452)		Девочки (394)	
Низкий вес, абс /%	10	2,21%	8	2,03%
Норма, абс/%	366	80,97%	338	85,78%
Избыточный вес, абс/%	44	9,73%	36	9,13%
Ожирение, абс/%	32	7,09%	12	3,06%

По показателям BAZ (ИМТ) было выявлено, что по 4 регионам Узбекистана у 2,12% детей отмечается дефицит веса (2,21% мальчиков и 2,03% девочек). Нормальные показатели отмечались у 83,21% детей (80,97% мальчиков и 85,78% девочек). Избыточный вес был выявлен у 9,45% детей (мальчики - 9,73% и девочки - 9,13%). Ожирение отмечается у 5,22% детей, при этом процент ожирения у мальчиков значительно выше того же показателя у девочек: 7,09% и

3,06% соответственно.

Место проживания имеет большое влияние на рост и развитие детей, о чем свидетельствуют антропометрические показатели детей. При проведении измерений детей в городской и сельской местностях было выявлено, что дети, проживающие в городе, имеют выше показатели роста, веса и объема талии. Самые высокие различия были выявлены по росту и весу у девочек (таб.2).

Таблица 2

Средние антропометрические показатели детей в возрасте 7 лет в зависимости от места проживания

Показатель	Город (400)		Село (446)	
	Мальчики (207)	Девочки (193)	Мальчики (245)	Девочки (201)
Вес, кг	25,50±0,33	24,24±0,29	25,18±0,32	24,03±0,29
Рост, см	125,51±0,39	124,72±0,4*	124,67±0,37	123,20±0,38*
ИМТ, кг/м ²	16,10±0,15	15,51±0,13	16,10±0,15	15,76±0,14
Талия, см	56,96±0,36	55,51±0,3	56,76±0,36	54,71±0,33

Примечание: * - $P < 0,01$ – достоверность различий между показателями детей, проживающих в городах и селах

По данным ИМТ к возрасту, дефицит массы тела у детей, проживающих в городе, составил 2%, из них у мальчиков - 1,44%, а у девочек - 2,5%, а в сельской местности тот же показатель составил 2,24%, из них мальчики составили 2,85%, а девочки - 1,49%. В городе дефицит веса больше встречается среди девочек, в то время как в сельской местности, дефицит массы тела больше был выявлен среди мальчиков. Нормальные показатели выше среди детей сельской местности - 83,63 (мальчики - 80,81%, девочки - 87,06%). В городе этот показатель составил - 82,75%

(мальчики - 81,15%, девочки - 84,45%). Избыточный вес больше отмечается у детей, проживающих в городах, и составляет 10,25% (мальчики - 10,62%, девочки - 9,8%). В сельской местности избыточный вес был выявлен у 8,74% детей (мальчики - 8,97%, девочки - 8,45%). Процент ожирения был выше среди детей из сельской местности - 5,39% (мальчики - 7,37%, девочки - 3%). Среди городских детей этот показатель составил 5% (мальчики - 6,79%, девочки - 3,25%) (таб. 3).

Таблица 3

Показатели физического развития детей в возрасте 7 лет в зависимости от места проживания

Место проживания	Пол	Дефицит веса		Нормальный вес		Избыточный вес		Ожирение	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Город	Общее	8	2	331	82,75	41	10,25	20	5
	Мальчики	3	1,44	168	81,15	22	10,62	14	6,79
	Девочки	5	2,5	163	84,45	19	9,8	6	3,25
Село	Общее	10	2,24	373	83,63	39	8,74	24	5,39
	Мальчики	7	2,85	198	80,81	22	8,97	18	7,37
	Девочки	3	1,49	175	87,06	17	8,45	6	3



Рис. 1. Частота избыточного веса и ожирения детей 7 лет в зависимости от места проживания

В разрезе изученных регионов Узбекистана средние показатели роста, веса, ИМТ и объема талии представлены в таблице 4.

Таблица 4

Средние антропометрические показатели детей 7 лет в разрезе регионов Узбекистана

	Ташкент (278)		Ташкентская область (340)		Сырдарьинская область (101)		Джизакская область (127)	
	Мальчики (142)	Девочки (136)	Мальчики (190)	Девочки (150)	Мальчики (57)	Девочки (44)	Мальчики (63)	Девочки (64)
Вес	25,61±0,41**	24,25±0,37	25,26±0,37	24,17±0,32	24,13±0,51**	23,75±0,55	25,95±0,64	24,06±0,54
Рост	125,87±0,44	124,67±0,46	124,81±0,42	123,72±0,4	124,04±0,87	124,31±1,03	124,84±0,72	122,68±0,72
ИМТ	16,08±0,19	15,52±0,17	16,12±0,17	15,73±0,15	15,59±0,17	15,32±0,24	16,57±0,32	15,90±0,26
Талия	56,91±0,43*	55,42±0,40	56,84±0,41	55,39±0,3	55,35±0,56*	53,25±0,57	58,08±0,72	55,02±0,62

Примечание: Отмечается достоверность различий показателей веса (**- $P < 0,05$) и объема талии (* - $P < 0,01$) у мальчиков в городе Ташкент и Сырдарьинской области.

В зависимости от региона были получены следующие данные: наибольший процент детей с избыточной массой тела наблюдался в городе Ташкент – 10,43% (мальчики – 11,97%, девочки – 8,82%). В Ташкентской области процент детей с избыточной массой составляет 9,41% (мальчики – 9,47%, девочки – 9,33). Наименьший процент избыточной массы наблюдался в Сырдарьинской области – 7,93%, при этом среди девочек этот показатель оказался выше:

мальчики – 7,03%, девочки – 9,1%. В Джизакской области также процент девочек с избыточным весом был выше чем мальчиков: общий процент по области составил 8,66% (мальчики – 7,93, девочки – 9,38%). Наибольший процент детей с ожирением был выявлен в городе Ташкент (6,13%), из них среди мальчиков – 7,06%, среди девочек – 5,16%. В Сырдарьинской области среди обследованных детей не было выявлено детей с ИМТ, соответствующим ожирению (табл.5).

Таблица 5

Физическое развитие детей в возрасте 7 лет в разрезе регионов Узбекистана

Регион	Пол	Дефицит веса		Нормальный вес		Избыточный вес		Ожирение	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ташкент	Общее	6	2,15	226	81,29	29	10,43	17	6,13
	Мальчики	2	1,4	113	79,57	17	11,97	10	7,06
	Девочки	4	2,94	113	83,08	12	8,82	7	5,16
Ташкентская область	Общее	8	2,35	280	82,35	32	9,41	20	5,89
	Мальчики	7	3,68	149	78,42	18	9,47	16	8,43
	Девочки	1	0,66	131	87,33	14	9,33	4	2,68
Сырдарьинская область	Общее	3	2,97	90	89,10	8	7,93	-	-
	Мальчики	1	1,75	52	91,22	4	7,03	-	-
	Девочки	2	4,54	38	86,36	4	9,1%	-	-
Джизакская область	Общее	1	0,78	108	85,03	11	8,66	7	5,53
	Мальчики	-	-	52	82,53	5	7,93	6	9,54
	Девочки	1	1,56	56	87,5	6	9,38	1	1,56

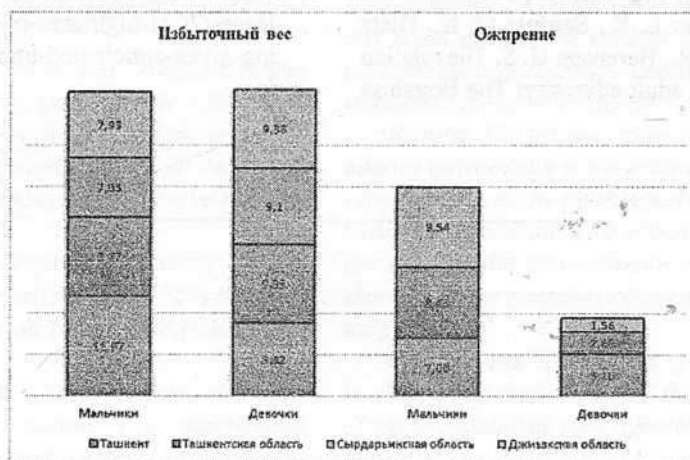


Рис. 2. Частота избыточного веса и ожирения у детей в возрасте 7 лет в разрезе регионов Узбекистана.

ВЫВОДЫ

По полученным данным можно сделать вывод, что избыточный вес и ожирение является актуальной проблемой для изученных регионов Узбекистана. Отмечается более высокая частота встречаемости ожирения среди мальчиков. Также было выявлено, что место проживания имеет влияние на физическое развитие детей. Дети, проживающие в городской местности, имеют более высокие показатели роста, веса и индекса массы тела. Дети с избыточным весом чаще встречаются в городских условиях. При оценке показателей в разрезе регионов наибольший процент детей с ожирением был выявлен в городе Ташкенте, но при этом, самый высокий процент мальчиков с

ожирением отмечается в Ташкентской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашурова Д.Т., Ахмедова Н.Р. Ахмедова Д.И. Динамика физического развития и статус питания у детей до 3 лет в Республике Каракалпакстан. // Педиатрия. – 2014. – 3(4). – С. 271-274.
2. ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Бюллетень ВОЗ. – 2021. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. ВОЗ. Результаты исследования COSI Кыргызстан 2017/2018, в рамках четвертого раунда европейской инициативы ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением COSI. <https://saksalamat.kg/>

- rezultaty-issledovaniya-cosi
4. Разина А.О., Ачкасов Е.Е. Ожирение: современный взгляд на проблему. // Ожирение и метаболизм. – 2016. – 13(1). – С.45-48
 5. Сайдова Л.Б., Кудратова Д.Ш. Заболеваемость организованных и неорганизованных групп детей дошкольного возраста в Бухарском регионе // Биология и интегративная медицина. – 2016. – 4. – С.20-31
 6. Ходжиева М.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э. и другие. Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования // Педиатрическая фармакология. – 2016. – 13(4). – С.363.
 7. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – 91(3). – С.122–130.
 8. ЮНИСЕФ. Отчет. Исследование по питанию в Узбекистане. 2019; 127
 9. Andreeva, V. The role of proinflammatory cytokines in pathogenesis of ovarian dysfunction in adolescent girls with obesity // Abstract book 13th European Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. – 2014. – С.53.
 10. Commission on Ending Childhood Obesity. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
 11. Freedman D. S., Khan L. K., Serdula M. K., Dietz W. H., Srinivasan S. R., Berenson G. S. The relation of childhood BMI to adult adiposity: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics. – 2005. – 115(1). – P.22–27.
 12. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review // Med Sci Sports Exerc. – 2019. – 51(6). – P.1252–61.
 13. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Physical Activity Guidelines Advisory Committee (PAGAC). Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2008; 2018.
 14. Smith, C. Contributions of increasing obesity and diabetes to slowing decline in subclinical coronary artery disease. J. Am. Heart Association. – 2015. – 4(4). – P.15-24.
 15. UNICEF. The State Committee of Statistics of Turkmenistan. 2015-2016 Turkmenistan Multiple Indicator Cluster Survey, Final Report. Ashgabat, Turkmenistan. – 2016. – С. 51.
 16. WHO. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. Geneva. – 2018
 17. WHO. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour: – 2020.
 18. WHO Region Office for Europe High rates of childhood obesity alarming given anticipated impact of COVID-19 pandemic. 2021. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2021/highrates-of-childhood-obesity-alarming-given-anticipated-impact-of-covid-19-pandemic>.

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

УДК:616.37-002-07-089

ВЫБОР АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

Сайдахмедов С.Б., Наджимутдинова Н.Ш., Абдукаюмов А.А., Рашидов Х.Х., Бустонов Б.Б., Алиева М.У., Мансурова С.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Maqsad. Ekssudativ otitli bolalarda ratsional terapiya diagnostikasi va taktikasi algoritmini ishlab chiqish edi.

Tadqiqot materiallari va usullari. 2022-2023 yillar davomida 3 yoshdan 16 yoshgacha bo'lgan 70 nafar bolaning eshitish qobiliyatini yo'qotishi shikoyati bilan kuzatdik. Barcha bolalar LOR tekshiruvidan o'tkazildi, burun va burun bo'shlig'ining endoskopik tekshiruvini o'tkazildi. O'rganilgan bolalarga sof ohang chegarasi audiometriyasi, akustik impedans o'lchovi va otoendomikroskopiya o'tkazildi.

Natijalar. Ekssudativ o'rta otit rivojlanishining asosiy sababi nazofarinkning patologiyasi - faringeal bodomsimon bezning gipertrofiyasi va shuning uchun takroriy yoki uzoq muddatli ekssudativ otitni davolashning asosiy turi adenotomiya/adenotonsillotomiya va nog'ora bo'shliqni shuntlash edi.

Xulosa. Bolalardagi ekssudativ otitning sababi eshitish naychasining disfunktsiyasi bo'lib, 70% hollarda burun halqum va bodomsimon bez gipertrofiyasi bilan bog'liq.

Ekssudativ o'rta otitning uzoq davom etishi va bolalarda faringeal bodomsimon bez gipertrofiya belgilari mavjudligi va konservativ davo ta'siri bo'lmasa, endotraxeal og'riqsizlantirish ostida bir bosqichli jarrohlik aralashuvni o'tkazish tavsiya etiladi: endoskopik adenotomiya va operatsion mikroskop yordamida ikki tomonlama nog'ora bo'shliqni shuntlash.

Kalit so'zlar: ekssudativ o'rta otit, gipertrofiya, eshitish naychasining disfunktsiyasi, shuntlash.

SUMMARY

Objective. The development of an algorithm for diagnosis and tactics of rational therapy in children with exudative otitis media.

Materials and methods. All procedures were carried out in the department of pathologies of ENT organs in children at the Russian Scientific and Pedagogical Medical Center of Pediatrics. During the period 2022-2023, we observed 70 children aged 3 to 16 years with complaints of hearing loss. All children underwent an ENT examination, endoscopic examination of the nose and nasal cavity. The studied children underwent pure tone threshold audiometry, acoustic impedance measurement and otoendomicroscopy.

Results. The leading cause of the development of exudative otitis media is the pathology of the nasopharynx - hypertrophy of the pharyngeal tonsil, and therefore the main type of treatment for recurrent or long-term exudative otitis media was adenotomy/adenotonsillotomy and shunting of the tympanic cavity due to the long course of the process.

Conclusions. The cause of exudative otitis media in children is dysfunction of the auditory tube, in 70% of cases associated with hypertrophy of the pharyngeal tonsil.

With a long course of exudative otitis media and the presence of signs of hypertrophy of the pharyngeal tonsil in children, and in the absence of effect from conservative treatment, it is advisable to perform a one-stage surgical intervention under endotracheal anesthesia: adenotomy with endoscopic control and bilateral bypass of the tympanic cavity using an operating microscope.

Keywords: exudative otitis media, hypertrophy, dysfunction of the auditory tube, shunting.

Статистические данные по распространенности острого среднего отита (ОСО) в раннем детском возрасте всецело отражают ее актуальность: более 65% детей до 3 лет переносят ОСО 1–2 раза, а 35% детей болеют 3 раза и чаще. Это объясняется тем, что причиной ОСО нередко являются осложнения вирусных

инфекций верхних дыхательных путей, которые у детей встречаются достаточно часто. Согласно статистике ОСО в детском возрасте только среди ушной патологии составляет 25–40% [1, 2, 4].

Особенно данная патология актуальна с социальной позиции, в частности у детей дошкольного и

школьного периода. Доказано, что влияние ЭСО на слуховую функцию, а тем самым снижение разборчивости речи, восприятия представляемой информации в дальнейшем отражается на психо-физическом и интеллектуальном развитии ребенка. К сожалению, не достаточно внимательно относятся к этапам обследования детей перед отбором в школьные учреждения, как со стороны родителей, так и специалистов. В связи с этим, в последние годы актуально стоит вопрос о целесообразности проведения слуховых скринингов в рамках профилактических осмотров и диспансеризации детей в школах, особенно в начальных классах.

Можно выделять острый (до 3 недель), подострый (3-8 недель) и хронический экссудативный средний отит (более 8 недель) у детей.

Острый экссудативный средний отит у детей развивается чаще на фоне вирусных или бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и, зачастую, после купирования катаральных явлений разрешается самостоятельно. Иногда экссудативный средний отит может затянуться и переходить в подострую форму и рецидивировать с развитием осложнений.

Рассматривая вопрос лечебной тактики при этом мнения специалистов разных стран расходятся. Согласно стандартам и протоколам ведения ЭСО скажем в Германии и Америки, преобладает метод активного наблюдения, в то время как в странах Прибалтики отдают предпочтение безотлагательной хирургической тактике.

Консервативная терапия применяется на начальных стадиях заболевания и эффективна по данным авторов лишь в 41% случаев.

У детей при выявлении экссудативного среднего отита в протокол обследования входит эндоскопия носоглотки с целью определения степени гипертрофии лимфоидной ткани (аденоидов). При наличии закупорки лимфоидной тканью устья слуховых труб, показана аденотомия. В ряде случаев этой операции бывает достаточно для полного восстановления слуха и нормального функционирования структур барабанной полости. В некоторых случаях, чаще у взрослых проводятся более радикальные оперативные вмешательства на среднем ухе с целью санации барабанной полости.

Целью нашей работы явилась разработка алгоритма диагностики и тактики рациональной терапии у детей с экссудативным средним отитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все диагностические и лечебные процедуры проводились в отделении врожденных и приобретенных патологий ЛОР органов у детей при РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз. За период 2022-2023 гг. под нашим наблюдением находились 70 детей в возрасте от 3 до 16 лет с жалобами на снижение слуха. Все дети проходили ЛОР осмотр, эндоскопическое исследование носа и носовой полости. Исследуемым детям были проведены тональная пороговая аудиометрия,

акустическая импедансометрия и отоэндомикроскопия. Тимпанограммы оценивали согласно общепринятым критериям. Изучение порога акустического рефлекса позволяло объективно оценить состояние слуховой функции. При необходимости назначалась мульти-спиральная компьютерная томография с прицелом на носоглоточную и сосцевидную область.

Зачастую заболевание протекало на фоне патологии носоглотки – аденоидных вегетаций, гипертрофии лимфатического кольца глотки, в 28(40%) случаях обнаружены другие причины (аллергическая патология носа и околоносовых пазух, врожденная патология нёба, аллергический ринит). Период активного наблюдения детей у ЛОР врача было в среднем от 6 месяцев до 1 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования у всех детей при отомикроскопии выявлены различные признаки экссудативного среднего отита 2-й и 3-й стадий. По данным тональной пороговой аудиометрии, проведенной 32(46%) пациентам (старше 5 лет), у всех выявлены признаки тугоухости по типу нарушения звукопроводения I-II, II-III степени. Тимпанограмма «тип В» зафиксирована у 30 детей из 50 обследованных (60%), тип С – у 18 (36%), тип А – у 2 (4%). При эндоскопии носоглотки у 42(84%) детей обнаружены аденоидные вегетации, из них у 9 (18%) - при фарингоскопии выявлена гипертрофия нёбных миндалин. У остальных детей выявлены другие причины (спаечная болезнь трубного валика, буллезная измененная нижняя носовая раковина) дисфункции слуховой трубы и экссудативный средний отит, которые устранялись по показаниям. Детям с патологией носоглотки – аденоидами, гипертрофией лимфатического кольца глотки проводили медикаментозную терапию на догоспитальном этапе, а в случае его неэффективности – госпитализацию и хирургическое лечение.

Эффективность комплексного лечения оценивали по клиническим проявлениям, данным отомикроскопии, эндоскопии носоглотки, аудиологического исследования. Хирургическое лечение включало одномоментную аденотомию или аденотонзиллотомию (по показаниям) и шунтирование барабанной полости. Аденотомию осуществляли под эндотрахеальным наркозом с эндоскопическим контролем, шунтирование – с использованием операционного микроскопа Karl Zeis S7. Одноэтапная аденотомия или аденотонзиллотомия, прижигание заднего конца нижних носовых раковин по показаниям и шунтирование барабанной полости проведена 42 детям (84%), 38 – двустороннее и 3 – одностороннее. Устанавливали титановые или тефлоновые вентиляционные трубки, т.е. тимпанальные шунты. Эвакуацию экссудата из барабанной полости осуществляли с помощью вакуума – отсоса, в барабанную полость вводили раствор дексаметазона. После выписки из стационара дети наблюдались амбулаторно и получали лечение

под контролем оториноларинголога, а также педиатра и аллерголога-иммунолога для коррекции местного иммунитета полости носа и носоглотки и при необходимости – общего иммунитета. Удаление шунтов осуществляли под контролем микроскопа в среднем через 5 - 7 месяцев. Тональную пороговую аудиометрию проводили через 1 месяц. После операции детям старше 4 -5 лет, проводили импедансометрию всем детям - через 1 и через 6 месяцев, после удаления тимпанальных шунтов. После проведенного одноэтапного хирургического лечения при выписке у всех детей отмечалось значительное улучшение слуховой функции: пороги воздушного звукопроведения снизились до уровня тугоухости 0-I, I-II степени. Через 6-12 месяцев в 43 случаях (86%) у детей после перенесенной одномоментной аденотомии/аденотонзиллотомии и шунтирования отмечалось улучшение слуха и подвижности барабанной перепонки, отсутствие признаков жидкого содержимого в барабанной полости, подтвержденное импедансометрией: тимпанограмма тип А, появление акустического рефлекса. Повторное обследование с оценкой состояния слуха проведено через 3 и 6 месяцев, что привело к стойкому улучшению слуха в пороге нормальных значений.

Таким образом, в большинстве случаев ведущей причиной развития экссудативного среднего отита является патология носоглотки - гипертрофия глоточной миндалины, в связи с чем основным видом лечения при рецидивирующем или длительно текущем экссудативный средний отит было одноэтапное проведение аденотомии/аденотонзиллотомии и шунтирование барабанной полости в связи с длительным течением процесса. Хирургическое лечение в наших исследованиях проводили в случае длительности заболевания более 6 месяцев и неэффективности консервативного лечения. Наблюдения показывают, что особенностью экссудативный средний отит в детском возрасте является бессимптомное течение, что приводит к несвоевременному обращению за медицинской помощью с последующим развитием осложнений в виде образования спаечных процес-

сов в полостях среднего уха и к стойкому снижению слуха. Заболевание протекает без болевого симптома, а основным симптомом экссудативный средний отит – снижение слуха- родителями воспринимается как невнимательность и непослушание ребенка. Ранняя диагностика, рациональная консервативная терапия, а при наличии показаний - своевременное хирургическое лечение - будут способствовать сохранению слуховой функции у детей, их полноценному развитию и социальной адаптации.

ВЫВОДЫ

1. Причиной экссудативного среднего отита у детей является дисфункция слуховой трубы, в 70% случаев ассоциированная с гипертрофией глоточной миндалины.

2. При длительном течении экссудативного среднего отита и наличии признаков гипертрофии глоточной миндалины у детей, и в случае отсутствия эффекта от консервативного лечения целесообразно проведение одноэтапного хирургического вмешательства под эндотрахеальным наркозом: аденотомии с эндоскопическим контролем и двустороннего шунтирования барабанной полости с использованием операционного микроскопа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М.Р., Минасян В.С. Острый средний отит. — Методические указания. – 2002.
2. Богомильский М.Р. Значение среднего отита для педиатрической практики и вопросы диагностики – Международная конференция «Антибактериальная терапия в педиатрической практике»; 25-26 мая, 1999; Москва.
3. Тарасова Г.Д. Тактика лечения больных с воспалительными заболеваниями уха//Российская оториноларингология. – 2007. – №1 (26). –С. 202-206.
4. Otitis Media With Effusion Treatment & Management/ Thomas S Higgins, Jr, MD, MSPH/ Medscape reference/ <http://emedicine.medscape.com/article/858990-clinical/> 04.02.2016

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

Идиев З.З., Абдукаюмов А.А., Иноятова Ф.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Maqsad. Ushbu tadqiqotning maqsadi surunkali rinosinusitli bemorlarda jarrohlik usuli bilan davolash usulini tanlash.

Materiallar va usullar. Biz 9 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan surunkali rinosinusit bilan kasallangan 104 nafar bemorga jarrohlik muolajasini o'tkazdik. Bemorlar RIPIATM LOR bo'limida davolandi. Biz taklif qilayotgan jarrohlik usuli funktsional endoskopik sinus jarrohligi (FESS) bo'lib, ilmoqsimon o'siqning faqat pastki va o'rta qismini olib tashlashni o'z ichiga oladi.

Natijalar. Ikki yil davomida kuzatilgan bemor bolalar natijalari shuni ko'rsatadiki, kompleks davolashni olgan SRS bilan kasallangan bolalarda asosiy kasallikning asoratlanishlarsiz kechishi aniqlandi, bu esa qaytalanishlar sonini kamaytirdi.

Xulosa. Shunday qilib, surunkali rinosinusitli bolalarni endoskopik sinus jarrohligining biz taklif qilayotgan selektiv jarrohlik usuli yara yuzasini erta epitelizeatsiya bulishini, burun bo'shlig'i va paranasal sinuslarni an'anaviy usulga nisbatan samaraliroq sanitariya qilishni ta'minlaydi, bu esa keng qo'llash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: bolalarda SRS, endoskopik sinus jarrohlik, rinosinusit, surunkali rinosinusit, selektiv jarrohlik usuli.

SUMMARY

Objective. This study was to optimize the choice of method of surgical treatment of diseases of the paranasal sinuses in patients with chronic rhinosinusitis.

Materials and methods. We performed surgical treatment in 104 patients with CRS, aged from 9 to 17 years. The patients received treatment in the ENT department of the Russian National Research and Medical Center of Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The surgical treatment we offer is functional endoscopic sinus surgery (FESS), which involves removing only the lower and middle part of the uncinate process.

Results. Follow-up observations for two years indicate that children with who received complex treatment have a more favorable course of the underlying disease, which has reduced the number of relapses.

Conclusions. That our proposed selective surgical method of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis provides early epithelization of the wound surface, more effective sanitation of the nasal cavity and paranasal sinuses, compared to the traditional method, which makes it possible to widely implement it in practical healthcare in children patients with chronic rhinosinusitis.

Keywords: endoscopic sinus surgery, rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis, selective surgical method.

Хронический риносинусит (ХРС) – воспалительное заболевание носа и околоносовых пазух, длящееся 12 недель и более; обусловленное снижением местного и общего иммунитета, нарастанием аллергических процессов, развитием антибиотикорезистентных штаммов патогенных возбудителей [2, 7].

Наиболее распространенной в последние десятилетия патологией верхних дыхательных путей многие авторы считают хронические заболевания околоносовых пазух, поэтому они представляют одну из актуальных проблем оториноларингологии [3, 8, 10]. Заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) многие годы сохраняют лидерство среди патологии верхних дыхательных путей, и уровень заболеваемости неуклонно растет. Отмечается, что около 8 млн. человек в Узбекистане ежегодно переносят бактериальный синусит [1, 5].

По литературным данным в настоящее время число случаев этих заболеваний выросло с 4,6 до 12,2 на 1000 населения, а ежегодный прирост хронических

заболеваний носа и околоносовых пазух среди госпитализированных больных составляет 1-2% [4, 6, 9].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, значительная часть острых синуситов переходит в хронические формы, резистентные к стандартной консервативной терапии и не дающие стойкой ремиссии после проведенного хирургического вмешательства.

Следовательно, согласно требованиям современной медицины, проблема диагностики, лечения и предотвращения, нежелательных осложнений у детей с ХРС, со всей серьезностью заставляет искать пути решения важной научной и практической задачи – повышение эффективности хирургического лечения хронического риносинусита у детей, на основе комплексных способов диагностики и профилактики развития заболевания носа и ОНП.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оптимизация выбора метода хирургической терапии заболеваний околоносовых

пазух у больных с хроническим риносинуситом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено оперативное лечение у 104 больных с ХРС, в возрасте от 9 до 17 лет. Больные получали лечение в ЛОР отделении РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Подробно изучены жалобы и анамнез больных, проведен общий осмотр, осмотр ЛОР органов, выполнялась компьютерно-томографическое исследование ОНП. Диагноз ХРС устанавливали на основании анамнеза заболевания, клинического обследования больных и общепринятых инструментальных исследований. Нами было использовано классификацию EPOS 2020 для диагностики пациентов с хроническим риносинуситом.

При назначении лечения руководствовались тем принципом, что лечение должно быть комплексным и максимально малоинвазивным, учитывались особенности клинических проявлений заболеваний полости носа и ОНП и возраст больного.

Применяемый хирургический метод отличался относительной простотой выполнения, безвредностью для организма ребенка и достаточной эффективностью в отличие от существующих методов традиционной вмешательства.

Для сравнительной оценки проводимого лечения больные были разделены на две группы. Первая группа (основная) – 56 детей, больных ХРС, которым проводилось предлагаемое нами хирургическое лечение – функциональная эндоскопическая синус хирургия (FESS) с применением удаления только нижней части крючковидного отростка. Вторую группу (сравнения) составили 48 детей с ХРС аналогичного возраста, которые получали традиционное оперативное лечение, с полным удалением крючковидного отростка остеомеатального комплекса. Для сохранения однородности групп, подбор больных проводили с учетом идентичного распределения активности заболевания во всех группах.

Предложенное нами тип операцию проводили

под комбинированным эндотрахеальным наркозом и контролем торцевого эндоскопа выполняли медиализацию средней носовой раковины к перегородке носа. Обратным режущим выкусывателем, щипцами Блексли, удаляется нижняя часть крючковидного отростка. Идентифицируя естественное соустье, которое расширили сзади, снизу и спереди с общей площадью увеличения не более чем на 1/3 размера естественного соустья. Под контролем 450 эндоскопа пазуха осматривали и удаляли патологическое содержание, после тщательного гемостаза установили рыхло гемостатические тампоны, которые удалялись на следующий день после операции.

Критериями оценки эффективности проводимой терапии ХРС в обеих группах больных были: отсутствие жалоб и субъективных ощущений, уменьшение гиперемии и отека слизистых оболочек полости носа с уменьшением размеров носовых раковин, регрессия симптомов локальной интоксикации, а также отсутствием обострения ХРС и длительная ремиссия в течение года. В начале лечения дети находились в условиях стационара, а в дальнейшем получали амбулаторное лечение с контрольным наблюдением через 3 и 6 месяцев, в течение два года.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении на стационарное лечение наблюдаемые 102 (98,0%) больных предъявляли жалобы на заложенность носа, у 48 (46,2%) детей – обнаружены гнойные выделения в области носоглотки и у 72 (69,2%) – слизистые выделения полости носа. У 42 (40,3%) больных ХРС протекало на фоне общей слабости и вялости, кашель у 34 (32,6%) и капризность у 29 (27,8%) соответственно. У пациентов с более запущенными процессами отмечались головные боли различной степени интенсивности и отсутствие носового дыхания на больной стороне. Перечисленные симптомы развивались медленно, в течение нескольких месяцев, и пациенты не могли связать их появление с какой-либо определенной причиной.

Местные признаки после проведенного оперативного лечения у наблюдаемых больных

Признак	До лечения, n=104		Сравнительная группа, n=48, P1		Основная группа, n=56, P2		P1:2
	абс	%	абс	%	абс	%	
Отечность с/о полости носа	65	62,5	9	18,8	5	8,9	<0,05
Гиперемия с/о полости носа	79	76	8	16,7	4	7,1	<0,05
Субатрофия с/о полости носа	14	13,5	5	8,9	4	8,3	>0,05
Слизистые выделения полости носа	72	69,2	12	25,0	3	5,4	<0,001
Гнойные выделения полости носа	48	46,2	5	10,4	0	0	<0,001
Гипертрофия носовых раковин	58	55,8	14	29,2	5	8,9	<0,01
Полипозные разрастания носовых раковин	8	7,7	0	0,0	0	0,0	>0,05

Примечание: * – различия по сравнению с данными предлагаемого лечения статистически значимы (P<0,05; P<0,01; P<0,001).

В послеоперационный период наблюдения в исследуемых группах больных отмечалась положительная динамика в клинической симптоматике заболевания. Так, в первой группе больных, детей, получив-

ших комплексное лечение со второго дня, наступало улучшение общего самочувствия, полностью исчезли слабость, раздражительность, прекратилось носовое кровотечение, реже регистрировались диспепсиче-

ские нарушения, такие как неприятный запах изо рта и обложенность языка ($P < 0,01$) относительно группы сравнения. Так же нивелировались носовые кровотечения и развитие спайчных процессов слизистой оболочки полости носа.

Так, непосредственно после операции у обеих групп больных наблюдалось улучшение общего состояния, снижение местных признаков воспаления носа, отделяемого из ОНП, улучшилось обоняние, снизились боли в области лица, что проявилось улучшением состояния в динамике.

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки после хирургического лечения у большинства детей основной группы выявило уменьшение отека слизистой оболочки, слизистая у них была бледно-розового цвета, без выделений, было отсутствие отделяемого на поверхности слизистой оболочки. В тоже время после традиционного лечения ряд признаков воспаления сохранялись у некоторого числа пациентов. Непосредственно после проведенного комплексного лечения у всех больных основной группы исчезли гнойные выделения в полости носа ($p < 0,001$), тогда как, у детей после традиционной терапии данный признак остался неизменным у 5 (10,4%). Гиперемия слизистой оболочки полости носа наблюдалась после предложенной терапии у 4 (7,1%) больных, а после традиционной – у 8 (16,7%; $p < 0,05$).

Отек слизистой оболочки полости носа и гипертрофия носовых раковин значительно уменьшилась у обеих групп больных соответственно, но осталась выраженной у 9 (18,8%) детей, получивших традиционное лечение против 5 (8,9%) детей, получивших предлагаемое лечение ($p < 0,05$). Носовые кровотечения после комплексного лечения ХРС у детей не выявлены, однако субатрофия слизистой оболочки полости носа сохранялась у детей контроля 5 (8,9%) и 4 (8,3%) соответственно, что статистически значимо реже ($p > 0,05$). Полипозные разрастания были удалены у всех пациентов группы сравнения с хорошим результатом. При этом эндоскопическая картина после операции у пациентов, получивших оперативное лечение предлагаемым способом, были отмечены отсутствие отека и гиперемии, более ранняя эпителизация и заживление.

Эндоскопические исследования полости носа после лечения через месяц у больных, получивших традиционное лечение, выявляли большое количество инфицированных корок в верхних отделах полости носа, отсутствие полипов в полости носа, слизистая была неравномерной, покрывающая слизь была густой, слизистая тусклая. Через 6 месяцев после лечения изменения были менее выражены: полипы отсутствовали, отмечено утолщение слизистой оболочки верхних отделов полости носа, нижние отделы характеризовались появлением участков атрофии слизистой оболочки, покрывающая слизь была более неравномерной, местами присутствовала в виде гу-

стой слизи в виде комочков. Расширенные отверстия естественных соустьев гайморовых пазух и области клеток решетчатого лабиринта были свободны от отделяемого.

Эндоскопия, проведенная через 1 месяц после лечения у больных, получивших предложенное нами лечение, выявила следующие изменения: широкая полость носа с широкими и чистыми расширенными просветами естественных отверстий гайморовых пазух и клеток решетчатого лабиринта с минимальным наличием корок. У наблюдаемых больных результат, полученный через 6 месяцев, был еще лучше, цвет слизистых оболочек во всех слоях носа был ближе к норме, без всяких патологических выделений, вместе с этим при сравнении детей, получивших традиционное лечение они отличались с сохранением физиологических норм характеристики и оставались свободными для дыхания.

Анализ результатов катamnестического наблюдения в течение двух лет свидетельствуют о том, что у детей, больных ХРС получивших комплексное лечение отмечается более благоприятное течение основного заболевания, что уменьшило число рецидивов. Отделенные результаты свидетельствовали о том, что частота рецидивов ХРС после использования разработанной нами терапии у детей основной группы составляло в среднем $1,8 \pm 0,12$ раза в год, что было в более чем 1,8 раза реже относительно больных, получивших традиционное лечение ($3,4 \pm 0,16$ раза в год). Предложенный метод лечения ХРС у детей дал положительный эффект в 96,2% случаев против 79,4% больных на фоне традиционной терапии ($P < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами селективный хирургический способ эндоскопической синус хирургии хронического риносинусита, обеспечивает раннюю эпителизацию раневой поверхности, более эффективную санацию полости носа и околоносовых пазух, по сравнению с традиционным методом, что дает возможность широкого внедрения в практическое здравоохранения у детей, больных с хроническим риносинуситом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вохидов У.Н. Клинико – иммунологические особенности хронических полипозных риносинусита и их лечение. Автореф. дис. док. мед. наук. – Ташкент. – 2017. – С. 13-17.
2. Гавриленко Ю.В. Диагностическая эндоскопия ЛОР-органов. // Киев, «Добробут». – 2014. – С. 16.
3. Гаджимирзаев Г.А., Абдулаева С.Н., Гаджимирзаева Р.Г. О ложных кистах околоносовых пазух (обзор литературы) // Российская оториноларингология. – 2012. – №4 (59). – С.32-41.
4. Горин Д.С. Современные представления о хирургическом лечении хронического синусита. // Российская оториноларингология. – 2014. –

- №1(68). – С.44.
5. Данченко Е.О., Крюков А.И., Артемьев М.Е. и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия // Медицинский совет. – 2015. – № 11.
 6. Иванов К.М., Лопатин А.С. Антибиотикотерапия острых воспалительных заболеваний околоносовых пазух // Consilium medicum. – 2018. – Т. 05. № 4. – С. 1–8.
 7. Braun T, Betz CS, Stelter K, Leunig A. FESS and surgical training: what are the problems? Laryngo-Rhino-Otol. – 2011. – 90. – С. 10-14.
 8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl. – 2017. – 23(3). – 1-298.
 9. Nguyen QA, Cua DJ, Ng M, Rice DH. Safety of endoscopic sinus surgery in a residency-training program. Ear Nose Throat J. 2017; 78: 898-902, 904.
 10. Zuckerman JD, Wise SK, Rogers GA, Senior BA, Schlosser RJ, DelGaudio JM. The utility of cadaver dissection in endoscopic sinus surgery training courses. Am J Rhinol Allergy. – 2019. – 23. – P. 218-224.

УДК : 616.28-008.14: 616-01/09-053.

ЗНАЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАТОЛОГИЙ ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Усманова С.Б., Иноятова Ф.И., Абдуллаева В.К., Наджимутдинова Н.Ш.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (РСНПМЦП),
Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Maqsad. Sensonevral eshitish zaifligi bōyicha davo choralarini olib borish taktikasini tanlash va uning kechuvini bashorat qilish, shuningdek, bolalar hayot sifatiga ta'sir etuvchi yondosh patologiyalar korrektsiyasi bōyicha choralarni qōllash maqsadida yondosh patologiyalarning etiogenezinini farqlash.

Tadqiqot materiallari va metodlari. 2550 nafar turli darajadagi eshitish zaifligi bōlgan 0 dan 5 yoshgacha bolalar tekshiruvdan otkazildi. Bolalarning psixonevrologik statusini baholash maqsadida klinik tekshiruvlardan tashqari quyidagi paraklinik tekshiruvlar otkazildi: MRT, EEG, NSG, shuningdek, miya magistral tomirlarini dupleks skanerlash va miyada qon aylanish kōrsatkichlarini aniqlash tekshiruvlari otkazildi. Kognitiv intellekt «Beyli rivojlanish shkalasi» (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, danee – Bayley-III) (Bayley, 2006) yordamida baholandi.

Tadqiqot natijalari. Boshqa organ va tizimlardagi yondosh patologiyalar uchrash holatlari solishtirib kōrilganda, quyidagilar aniqlandi: tserebrastenik sindrom va miyacha buzilishlari sindromlari uchrash darajasi intellektual-mnestik buzilishi bōlgan bolalar guruhi va bunday buzilishlarsiz guruhda ahamiyatli darajada farq qildi (tegishli $p=0,016$ va $0,018$). Kuzatilgan boshqa yondosh patologiyalar uchrash holatlari bōyicha ahamiyatli darajadagi farqlar aniqlanmadi ($p>0,05$).

Xulosa. Sensonevral eshitish zaifligi intellektual-mnestik buzilishi bilan bōlgan bolalarda tserebrastenik

SUMMARY

Objective. Differentiation of the etiology of concomitant pathologies for the choice of management tactics and prediction of the course of hearing loss and for taking measures to correct concomitant symptoms affecting the quality of life of children.

Materials and methods of research. 2550 children with sensorineural hearing loss of varying severity aged 0 to 5 years were examined. To assess the neuropsychiatric status of children, in addition to clinical examinations, the following paraclinical studies were conducted: MRI, EEG, NSG, and duplex scanning of the main cerebral vessels and determination of cerebral blood flow parameters were performed. Cognitive intelligence was assessed using the "Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, hereinafter – Bayley-III) (Bayley, 2006).

Research results. Comparison of the frequency of occurrence of other neurological syndromes and symptoms of damage to other organs revealed the following: the occurrence of cerebroasthenic syndrome and cerebellar disorders syndrome significantly differed in groups of children with intellectual and mnestic disorders and without developmental disorders. ($p=0.016$ and 0.018 respectively). There were no significant differences in the occurrence of other syndromes and the presence of individual symptoms of damage to other organs ($p>0.05$).

Conclusions. The presence of cerebroasthenic syndrome and cerebellar disorders syndrome is more common in children with developmental disorders with sen-

sindrom va miyacha buzilishlari sindromlari koproq uchraydi, bu sindromlar bolalarning rivojlanishini yanada qiyinlashtiruvchi qo'shimcha omil va shuningdek eshitish buzilishi bilan umumiy etiopatogenetik asosga ega sindrom bo'lishi ham mumkin. Aniqlangan asab tizimi, boshqa organ va tizimlardagi yondosh patologiyalar - sensonevral eshitish zaifligi bo'yicha davo choralarini olib borish taktikasini tanlash va uning kechuvini bashorat qilish, operativ aralashuvlar va abilitatsion tadbirlar natijalarini baholash, bolalar hayot sifatiga ta'sir etuvchi mazkur yondosh patologiyalarning korektsiyasi bo'yicha choralarini qo'llash maqsadida, sensonevral eshitish zaifligi bo'lgan bolalar tekshiruvlarida izchil tizimli yondashuv zarurligini ko'rsatdi. Eshitish zaifligining sindromal genetik holatlarini erta aniqlash maqsadida, genetik tahlillarni amaliyotda qo'llash imkoniyatlarini yaratish zarur.

Kalit so'zlar: Sensonevral eshitish zaifligi, erta yoshdagi va maktabgacha yoshdagi bolalar, sensonevral eshitish zaifligining sindromal va nosindromal holatlari, asab tizimi yondosh patologiyalari, KI nevrologik asoratlari.

Врожденная или ранняя сенсоневральная тугоухость может быть результатом генетических факторов или факторов окружающей среды, или их комбинации. Генетическая причина выявляется в 60% случаев, из которых около 30% являются синдромальными и 70% не синдромальными, т.е. потеря слуха является единственной инвалидностью (9,3).

Около 40 % случаев вызваны факторами окружающей среды, такими как асфиксия, гипербилирубинемия, недоношенность, менингит, прием ототоксических препаратов и врожденные инфекции (наиболее распространенной цитомегаловирусной инфекцией). Все пренатальные и неонатальные инфекции у детей (так называемые TORCH-инфекции: токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, простой герпес) могут вызывать и нейросенсорную тугоухость и другую патологию головного мозга (7).

Известные другие этиологические причины нейросенсорной тугоухости также могут вызывать нарушения нервного развития у детей, а результаты МРТ головного мозга часто неспецифичны. Авторы систематического обзора пришли к выводу, что у 31% детей, перенесших пренатальный или неонатальный инсульт, развивается по крайней мере одно долгосрочное последствие для развития нервной системы (10). Наиболее частыми последствиями являются когнитивные нарушения, задержка развития или

sensorineural hearing loss, they can be both factors aggravating the development of the child and be a syndrome having a common etiopathogenetic basis with hearing loss.

The identified individual syndromes or symptoms of damage to the nervous system, other organs and systems indicate the need for a more thorough systemic examination of children with sensorineural hearing loss in order to differentiate etiopathogenesis, to choose tactics for managing and predicting the course of hearing loss, to evaluate surgical interventions and habilitation measures, as well as to take measures to correct concomitant symptoms affecting the quality of life of children. It is necessary to ensure the availability of genetic research methods for the early detection of syndromic genetic cases of hearing loss.

Keywords: sensorineural hearing loss, children of early and preschool age, syndromic and non-syndromic cases of sensorineural hearing loss, concomitant neurological disorders, neurological complications after CI.

трудности в обучении (59%), церебральный паралич (21%), потеря слуха (20%), нарушения зрения (18%), а также проблемы с грубой моторикой и координацией (8%). То есть, если нарушения слуха является как последствие нарушения кровообращения велика вероятность сочетания с ним нарушений зрения и двигательной сферы, психических функций.

Таким образом, сочетающиеся нарушения других органов и систем могут являться как сопутствующая патология в рамках специфического синдрома указывая на генетическую природу нарушений, так и в рамках инфекционного, патогемодинамического поражения организма.

И конечно же сенсоневральная тугоухость может являться причиной абнормального развития психических функций.

Учитывая выше изложенное, изучение особенностей сопутствующих патологий является важным для своевременного их выявления для принятия мер по коррекции и дифференциации этиогенеза для выбора тактики ведения и прогнозирования течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 2550 детей с сенсоневральной тугоухостью средней и тяжелой степени тяжести в возрасте от 0 до 5 лет (средний возраст $3,4 \pm 1,8$ года). Распределение по возрастам и полу изложено в следующей таблице:

Таблица 1

Возрастное и гендерное распределение исследованных детей

возраст	мальчики		девочки		всего	
	Абс., n	%	Абс., n	%	Абс., n	%
0-1 год	227	51,8	211	48	438	17
1-3 года	723	56,9	547	43	1270	49,8
3-6 лет	519	61,6	323	38,3	842	33
всего	1469	57,6	1081	42,4	2550	100

Как видно из таблицы по возрастному составу преобладали дети в возрасте от 1-3 лет (n=1270, 49,8%), а по половому признаку преобладали мальчики (n=1469, 57,6%).

Сенсоневральная тугоухость была подтверждена комплексными общепризнанными аудиологическими исследованиями:

- тимпанометрия, акустический рефлекс (АР);

- регистрация двух классов отоакустической эмиссии: задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) и эмиссии на частоте продукта искажения (ПНОАЭ);

- записью электрической активности коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП).

Степень снижения слуха у пациентов определяли по классификации, принятой в сурдологии (2).

Таблица 2

Международная классификация тугоухости (по ВОЗ, 1997 г.)

Степень снижения слуха	Дб
I степень	26-40
II степень	41-55
III степень	56-70
IV степень	71-90
Глухота	>90

Для оценки психоневрологического статуса детей были проведены следующие исследования: МРТ (магнитно-резонансная томография) головного мозга - распознавать патологические изменения различного характера; нейродегенеративные изменения головного мозга, патологические изменения сосудов, отследить активность коры головного мозга.

НСГ (нейросонография)-ультразвуковое исследование головного мозга у детей до года через родничок. Информативный диагностический метод, позволяющий выявить врожденные или приобретенные патологии в первые месяцы жизни ребенка. Благодаря проведению этой процедуры могут диагностироваться большие и малые пороки и аномалии развития головного мозга, гидроцефалия, наличие кровоизлияний, наличие патологических изменений в сосудах - аневризмы, возможные доброкачественные, а также злокачественные образования, наличие ишемии.

Электроэнцефалограмма головного мозга (ЭЭГ) - исследование для выявления электрической активности головного мозга. Электроэнцефалограмма регистрирует электрические сигналы клеток головного мозга и позволяет выявить эпилепсию, травмы, новообразования, воспалительные процессы, изменения в сосудах. Основным описательным термином в ЭЭГ является «активность». Он оценивает любую очередность волн.

Когнитивный интеллект оценивался с помощью шкалы Бэйли (1998 г). Так называемая «Шкала развития Бэйли» (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition, далее - Bayley-III) (Bayley, 2006) широко признается в качестве «золотого стандарта» для оценки комплексного развития детей в возрасте от 16 дней до 3,5 лет (7). Методика основана на известных и общепринятых теориях развития и согласуется с результатами исследований в области детского развития, включая нейропсихологические исследования и исследования обработки информации, функциональную социально-эмоциональную теорию и теорию адаптивного поведения.

Bayley-III включает пять шкал, каждая из которых содержит определенное количество проб: (1) когнитивная - 91 проба; (2) речевая (подразделяется на следующие субшкалы: рецептивная коммуникация - 49 проб, экспрессивная коммуникация - 48 проб); (3) моторная (субшкалы: мелкая моторика - 66 проб, крупная моторика - 72 пробы); (4) шкала социально-эмоционального развития - 35 проб и (5) шкала адаптивного поведения - 241 проба. Оценка по когнитивной, речевой и моторной шкалам осуществляется на основании выполнения проб ребенком (прямое тестирование), которые в совокупности направлены на диагностику нервно-психического развития (НПР) ребенка. Шкалы социально-эмоционального и адаптивного развития используют непрямое тестирование - представлены в виде опросника, заполняемого специалистом на основании ответов родителя об особенностях поведения ребенка в повседневной жизни. При правильном выполнении пробы ребенком в бланке проставляется один балл, баллы по каждой шкале суммируются.

Дети были проконсультированы узкими специалистами: детским неврологом, генетиком, окулистом, педиатром и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование детей показало, что с сенсоневральной тугоухостью 1-й степени было 5 (0,2%) детей, 2-й степени было 27 (1,1%) детей, 3-й степени - 906 (35,5%) детей, 4-й степени 1612 (63,2%) ребенка.

Результаты параклинических исследований выявили следующие результаты:

МРТ головного мозга (было проведено всем детям n=2250 (88%), из них у n=1350(60%) МРТ картина была без патологических изменений, при этом наиболее частыми выявленными патологическими признаками были следующие: в n=630(28%) случаях была задержка миелинизации, у n=247 (11%) частичная атрофия коры больших полушарий головного мозга. Следует отметить, что дети с грубыми структурными нарушениями головного мозга не включались в группу исследуемых.

ЭЭГ исследование было проведено $n=1658$ (65%) исследуемым. По результатам ЭЭГ головного мозга наиболее чаще были выявлены низкоамплитудная биоэлектрическая активность головного мозга у $n=331$ (20%); доброкачественные эпилептиформные паттерны у $n=133$ (8%). Дети с выраженными патологическими эпилептическими паттернами были выявлены в незначительном количестве ($n=123$, 4,8%).

НСГ была проведена $n=450$ (17,6%) детям. При этом были выявлены признаки церебральной гипоксии у $n=401$ (89%), умеренная либо выраженная дилатация ликворных путей было выявлено у $n=90$ (20%) детей, внутрижелудочковые кровоизлияния лёгкой степени в у $n=144$ (32%). Дети с умеренными и выраженными ВЖК и с другими патологиями головного мозга не были включены в группу исследуемых.

А также было произведено дуплексное сканирование магистральных церебральных сосудов и определение параметров мозгового кровотока у 150 детей. Прогностически благоприятный тип церебральной гемодинамики – отсутствие изменений или незначительное повышение линейной скорости кровотока, сохранение индексов периферического сосудистого сопротивления наблюдалось у 61 детей. У 35 детей был выявлен гипокинетический тип кровотока, у 54 детей гиперкинетический тип кровотока.

По результатам клиничко-неврологического исследования были получены следующие результаты: синдром речевых нарушений $n=1530$ (60%), Цереброастенический синдром у $n=816$ (32%), синдром мозжечковых нарушений у $n=510$ (20%), синдром вегетативных нарушений у $n=433$ (17%) детей, синдром интеллектуально-мнестических расстройств у $n=384$ (15%). А также невропатия лицевого нерва в различной степени выраженности была выявлена у $n=852$ (33,4%) детей, у большинства из них это могло быть осложнением КИ.

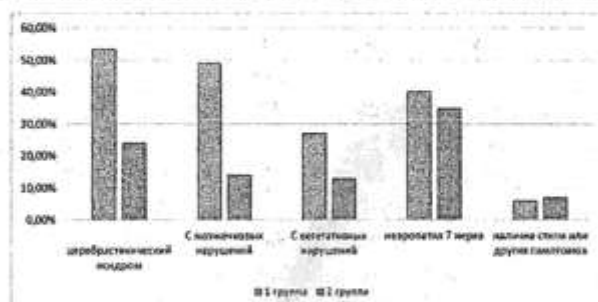
Тестирование индекса психического развития по Бэйли, выявили следующие результаты: у 84,9% ($n=2166$) исследуемых был отмечен индекс психиче-

ского развития, соответствующий «в пределах нормы» (от 85 до 114 баллов). Степень психического развития по Бэйли «отставание развития» наблюдалось у 14,4% ($n=368$) (индекс психического развития от 70 до 84 баллов), и степень психического развития по Бэйли «значительное отставание развития» наблюдалось у 0,63% ($n=16$) (индекс психического развития от 69 баллов и ниже).

У $n=138$ (5,4%) детей были выявлены по одной или более стигм (малых аномалий развития без нарушения функции), пороков развития или симптомов нарушения функций других органов или систем. Были выявлены следующие симптомы: Дисплазия почек $n=15$ (0,6%), патология зрительного нерва и сетчатки $n=48$ (1,9%), патология радужной оболочки $n=15$ (0,6%), аномалии наружного уха $n=5$ (0,2%), короткое нёбо $n=2$ (0,1%), гипертелоризм $n=31$ (1,2%), микрогнатия $n=7$ (0,3%), пигментные пятна кожных покровов $n=35$ (1,4%) и другие. По заключениям генетика окончательных диагностированных синдромальных типов сенсоневральной тугоухости в данной группе детей не было установлено (по причине не достаточности клинического симптомокомплекса и ограничения возможностей генетических исследований).

Далее для сопоставления результатов исследований были выделены группы детей с интеллектуально-мнестическими расстройствами $n=384$ (15%) и без расстройств развития $n=2166$ (85%). При сопоставлении частот встречаемости других неврологических синдромов и симптомов поражения других органов были выявлены следующие: встречаемость церебро-астенического синдрома и синдрома мозжечковых нарушений достоверно отличались в выделенных группах. ($p=0,016$ и $0,018$ соответственно). Достоверных различий во встречаемости других синдромов и наличия отдельных симптомов поражения других органов не было выявлено ($p>0,05$). На диаграмме ниже наглядно изображены сопоставления данных.

Встречаемость неврологических синдромов и симптомов нарушения других органов в группах детей с интеллектуально-мнестическими расстройствами и без нарушения развития



ВЫВОДЫ

Наличие цереброастенического синдрома и синдрома мозжечковых нарушений чаще встречается у детей с нарушениями развития при сенсоневральной тугоухости, они могут быть как и факторами усугубляющими развитие ребёнка так и являться синдро-

мом имеющим общую этиопатогенетическую основу с тугоухостью.

Выявленные отдельные синдромы или симптомы поражения нервной системы, других органов и систем указывают на необходимость более тщательного системного обследования детей с сенсоневральной

тугоухостью с целью дифференциации этиопатогенеза для выбора тактики ведения и прогнозирования течения тугоухости, оценки операционных вмешательств и реабилитационных мероприятий, а так же для принятия мер по коррекции сопутствующих симптомов влияющих на качество жизни детей. Необходимо обеспечить доступность генетических методов исследований для раннего установления синдромальных генетических случаев тугоухости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Павлова П.А., Бакушкина Н.И. Апробация методики «Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition» // Российский психологический журнал. – 2020. – № 4. – С. 49–64.
2. Тавакиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии [Журнал]. - Москва: М.: Медицина. – 2013. – С. 674.
3. Чибисова С.С. и Маркова Т. Г. Эпидемиология нарушений слуха среди детей первого года жизни // Вестник оториноларингологии. – 2018. – №4. – С. 37-42.
4. Юрьева Д.С., Пальчик А.Б., Юлдашев З.А, Машевский Г.А. Закономерности психомоторного развития у детей с тугоухостью // ПЕДИАТР. – 2017. – С. 67-73.
5. Cejas I, Mitchell CM, Barker DH, Sarangoulis C, Eisenberg LS, Quittner AL. Parenting Stress, Self-Efficacy, and Involvement: Effects on Spoken Language Ability Three Years After Cochlear Implantation. *Otol Neurotol.* – 2021 Dec 1;42(10S). – P.11-18. doi: 10.1097/MAO.0000000000003374. PMID: 34766939; PMCID: PMC8597911.
6. De Giacomo A, Craig F, D’Elia A, Giagnotti F, Matera E, Quaranta N. Children with cochlear implants: cognitive skills, adaptive behaviors, social and emotional skills. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2013Dec. – 77(12):1975-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.09.015. PMID: 24466572.
7. Laccourreye L, Ettienne V, Prang I, Couloigner V, Garabedian EN, Loundon N. Speech perception, production and intelligibility in French-speaking children with profound hearing loss and early cochlear implantation after congenital cytomegalovirus infection. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2015 Dec. – 132(6):317-20. doi: 10.1016/j.anorl.2015.08.020. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26363600.
8. Li G, Zhao F, Tao Y, Zhang L, Yao X, Zheng Y. Trajectory of auditory and language development in the early stages of pre-lingual children post cochlear implantation: A longitudinal follow up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020 Jan. – 128:109720. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109720. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31634650.
9. Li MM, Tayoun AA, DiStefano M, Pandya A, Rehm HL, Robin NH, Schaefer AM, Yoshinaga-Itano C; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. Electronic address: documents@acmg.net. Clinical evaluation and etiologic diagnosis of hearing loss: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* – 2022 Jul. – 24(7). – P. 1392-1406. doi: 10.1016/j.gim.2022.03.018. Epub 2022 May 10. PMID: 35802133.
10. Omidvar S, Jeddi Z, Doosti A, Hashemi SB. Cochlear implant outcomes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Comparison with controls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020 Mar. – 130:109782. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109782. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31785496.

ПРИНЦИП РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕСТИБУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГНОЙНЫМИ СРЕДНИМИ ОТИТАМИ

Разаков А.Д., Абдукаюмов А.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,

Отделение врожденных и приобретенных ЛОР заболеваний

XULOSA

Surunkali yiringli o'rta otit (SYO'O) bilan kasallangan 6 yoshdan 18 yoshgacha bo'lgan 80 bemor tekshirildi. Barcha bemorlarda vestibulyar buzilishlar bilan eshitish qobiliyati va quloqdan shovqin, otorreya, bosh aylanishi, doimiy shovqin kuzatildi.

SYO'Oning koxleovestibulyar buzilishlarda diagnostikasi uchun VNGning qo'llanishi va vestibulyar gimnastikaning birga qollanishi bosh aylanishining periferik va markaziy shaklining farqlash imkonini beradi, bu kasallikning erta aniklash imkonini beradi.

Natijalar: audiologik tekshiruvda (53,8%) bemorlarda aralash eshitish, (46,2%) bemorlarda konduktiv eshitish pasayishi aniqlandi. Qolgan barcha bemorlarda kompyuter videonistagmografiya o'tkazilgandan keyin 61,5% holatda, surunkali yiringli otitli bemorlarda yashirin nistagm aniqlandi.

Xulosa. Yashirin vestibulyar buzilishlarni erta tashhislash va uning asoratlarini o'z vaqtida oldini olish maqsadida SYO'O bilan og'rig'an barcha bemorlarga ob'ektiv kompyuter videonistagmografiyasidan foydalangan holda kompleks vestibulometriya tavsiya etiladi.

Kalit so'zlar: surunkali yiringli otit, videonistagmografiya.

SUMMARY

80 patients aged 6 to 18 years with chronic suppurative otitis media (CSOM) were examined. All patients with CHSO manifestations had hearing loss with vestibular impairment, for hearing loss and periodic discharge from the ear were in almost all patients - 80 people. Otorrhea dizziness, noise in the ear at the moments of exacerbation, complained of constant noise in the ear.

The use for the diagnosis of VNG with CHSO allows you to reliably differentiate the peripheral and central genesis of dizziness, which contributes to a positive prognosis of the disease and improves the quality of life of patients.

Results: audiological examination revealed mixed hearing loss in (53.8%) patients, conductive hearing loss in (46.2%) patients. In the remaining patients, after computer videonystagmography (VNG 61.5%), hidden nystagmus was detected in patients with chronic purulent otitis media.

Conclusion: comprehensive vestibulometry with the use of objective computer videonystagmography is recommended for all patients with CHSO for the purpose of early diagnosis of hidden vestibular disorders and timely prevention of its complications.

Keywords: Chronic suppurative otitis media, videonystagmography.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение современных методов диагностики вестибулярных нарушений при хронических гнойных средних отитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В РСНПМЦ педиатрии в отделении врожденных и приобретенных патологий ЛОР-органов были обследованы 80 больных с ХГСО различной формы и длительностью заболевания. Из 80 пациентов, были -37 женского пола, мужского пола -43. Распределение

больных по возрасту: дошкольный возраст- 8.8 %, младший школьный возраст- 16.2 %, подростковый возраст- 37.5%, взрослые 32.5 %. 13 больных с ХГСО с осложнением фистулы лабиринта. Поступивших всем больным в отделение врожденных и приобретенных ЛОР заболеваний при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии было проведено оперативное вмешательство и исследовано функционирование вестибулярного анализатора.

Таблица 1

Биологический возраст	Количество больных %
дошкольный возраст 3 года — 6—7 лет	8,8%
Младший школьный возраст: 6—7 — 10/12 лет	16,2%
Подростковый возраст: 10 — 17—18 лет	37,5%
Зрелый возраст 20—35 лет	32,5%

По длительности ХГСО : в течении до 5 лет -38 пациентов (47,5%), до 10 лет 22 пациента (27.5 %), более 10 лет - 20 (25%). Односторонний процесс -56 пациентов, двусторонний процесс -24 пациента.

Сбору анамнеза придавалось особое значение. Для детального изучения вестибулярного анамнеза нами была разработана анкета (опросник) с перечнем вопросов. Образец анкеты приведен на рис. 2.

	ПРОТОКОЛ № 2929/338 комплексного обследования пациента с <u>вестибулярными</u> <u>нарушениями</u>
ФИО: Курбанов Даврон год рождения: 20 / 05 / 2009 г. Возраст: 8 Дата поступления (обращения): 15.03.2017 Дата выписки: 25.03.2017 Адрес: Ташкентская область, район: телефон: (+998 90 - 3961934) Жалобы: На снижение слуха слева, выделения из уха слева, шум в ушах с головокружениями Анамнез болезни Когда впервые заболел (срединых отцов(примечание) указать 5 лет Как часто были рецидивы: (в год) указывать часто Есть ли выделения из уха и какого цвета: Да (+) / Нет (-) Какой характер выделения: (+) с запахом / (-) без запаха Есть ли боль в области уха? Да (+) / Нет (-) Есть ли у вас головокружения? Да (+) / Нет (-) Есть ли у вас шум в ушах? Да (+) / Нет (-) Выявляет ли тошнота рвота? Да (+) / Нет (-) Снижался ли у вас слух? Да (+) / Нет (-) Сопутствующие заболевания: Да (+) / Нет (-) Дополнительная информация:	

Рис. 2.

При сборе жалоб пациентов в динамике получены следующие результаты

Таблица 2

Жалобы	Головокружения	Шум в ушах	Тошнота	Выделения из уха	Снижения слуха
Пациент предъявляет самостоятельные жалобы	24(30%)	73.75(53.8%)	23(28,75%)	80(100%)	80(100%)
Выявлены активным расспросом больного	8(61.5%)				

Всем пациентам исследуемой группы проводился комплекс стандартного обследования: ЛОР осмотр, отоскопия с видеофиксацией, статокординационные тесты, комплексная вестибулометрия с применением современной компьютерной видеонистагмографии «Interacoustics» VNG 405, ротационное кресло RotateChair, очки Френзеля, комплекс аудиологических тестов (пороговая тональная аудиометрия), компьютерная томография височной области.

При аудиологическом обследовании смешанная тугоухость выявлена у (53.8%) пациентов, кондук-

тивная тугоухость у (46.2%). Смешанная тугоухость свидетельствует о поражении не только среднего, но и внутреннего уха. При проведенном статокординационном тесте обнаружены следующие нарушения: при ходьбе с закрытыми глазами (тандемная походка) и сенсibilизированной позы Ромберга у 30.7% пациентов (рис. 4) были выявлены отклонения в сторону пораженного уха. У остальных пациентов при отоневрологическом осмотре никаких изменений не выявлено.

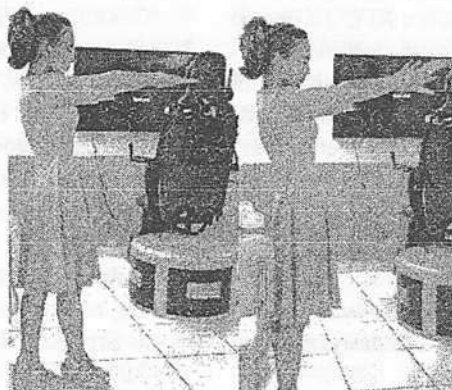


Рис. 3.

Компьютерная видеонистагмография (ВНГ) проводилась на базе «Interacoustics» VNG 405 ротационное кресло RotateChair, очки Френзеля. Больному перед проведением ВНГ проводился доскональный

инструктаж по методике и предупреждалось о возможности появления головокружения на фоне провокационных тестов ВНГ. Принцип ВНГ исследования основан на видеофиксации движений одного или

обоих глаз с использованием инфра-красных камер, закрепленных на специальных очках-Френзеля. В дальнейшем с помощью компьютерной системы проводилось автоматическое распознавание зрачка с восстановлением траектории его движения. Алгоритмы распознавания зрачка основаны на контрасте между зрачком и радужкой, который более выражен в инфракрасном свете. В зависимости от конкретного метода обработки видеоданных определяется либо центр зрачка, либо его границы. Использование инфракрасных камер позволяет также исследовать движения открытых глаз в темноте, при устранении фиксации взгляда. Полученные данные представляются графически, по отношению ко времени теста и амплитуде движения. ВНГ тесты включали: спонтанный нистагм, взор индуцированный нистагм, тест встряхивания головы, саккады, тест плавного слеже-

ния, оптокинетический тест, вращательный тест, при отсутствии противопоказаний калорический тест воздушным ирригатором.

Наличие спонтанного нистагма при стандартном осмотре было выявлено у 1 больного который поступил с диагнозом левосторонний гнойный эпителимпанит с экстрадуральным абсцессом, состояние после антростомастотомии в 2015 году. Проведена левосторонняя расширенная радикальная операция с открытием средней черепной ямки. У остальных больных, после проведения компьютерной видеонистагмографии (ВНГ 61.5%), были выявлены спонтанный нистагм, что указывало на необходимость исследования спонтанного нистагма у пациентов с хроническим гнойным средним отитом, при исключении фиксации взгляда.

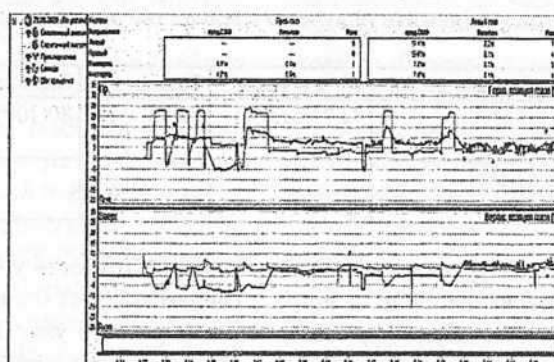


Рис. 4. Регистрация спонтанного нистагма методом ВНГ.

Нарушение теста саккад, оптокинетический нистагм, плавного слежения не выявлено. Положительная фистульная проба установлена у 5 интра операционных пациентов (38,4%). По результатам КТ в 2 случаях наблюдалось истончение костной стенки горизонтального полукружного канала.

Таким образом полученные результаты позволяют сделать вывод, что всем больным с ХГСО с целью ранней диагностики скрытых вестибулярных нарушений своевременной профилактики ее осложнений рекомендуются комплексная вестибулометрия с применением объективной компьютерной видеонистагмографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дадамухамедов А.Н. Комплексное консервативное лечение хронических гнойных средних отитов у детей: Обзор/А.Дадамухамедов, В.Н.Кирсанов//Педиатрия (узб.).- 2002.- №2.- С.126-132.
2. Дискаленко В.В., Никитин К.А. ХРОНИЧЕСКИЕ ГНОЙНЫЕ СРЕДНИЕ ОТИТЫ Пособие Санкт-Петербург 2002. Пособие для врачей
3. Каспранская Галина Рустемовна, Лопатин А.С., and Морозова С.В.. «Влияние хирургического лечения хронического гнойного среднего

- отита на вестибулярную функцию» Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова, vol. 6, no. 3.- 2011.- С. 59-61.
4. Омонов Ш.Э., Мухитдинов У.Б., Бабаханов Г.К. Влияние патологии ЛОР-органов на течение хронического гнойного среднего отита. // Материалы, посвященные 80-летию проф. Зохидова Х.З.-Т. - 2007.- С. 84.
5. Оториноларингология. Руководство Косяков С.Я. В.Т. Палчун. - «ГЭОТАР-Медиа».- 2009. - С. 57.
6. Яковлев В. Н., Крюков А. И., Гаров Е. В. и др. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом и лечение этой нозологии в Москве // Вестник оториноларингологии. - 2010.- 6.- С. 31-33.
7. Babish. B., Arsović N. Assessment of senses of hearing and balance in chronic suppurative otitis media // Srp. Arh. Celok. Lek. - 2008. - 136 (5-6).- P. 307-312.
8. Cureoglu S., Schachern P., Paparella M. et al. Cochlear changes in chronic otitis media // Laryngoscope. - 2004.- 114 (4).- P. 622-626.
9. Gerard J. Gianoli and James S. Chronic Suppurative Otitis Media, Caloric Testing, and Rotational Chair Testing Soileau Otolaryngology & Neurotology 29:13Y15 2007, Otolaryngology & Neurotology

10. Honaker JA, Boismier TE, Shepard NP, Shepard NT. Fukuda stepping test: sensitivity and specificity. *J Am Acad Audiol.* – 2009. – 20(5). – P. 311-335. doi:10.3766/jaaa.20.5.4
11. Szirmai A. Vestibular disorders in childhood and adolescents. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2010. – 267(11). – P. 1801-1804. doi:10.1007/s00405-010-1283-2
12. Kim CH, Yang YS, Im D, Shin JE. Nystagmus in patients with unilateral acute otitis media complicated by serous labyrinthitis. *Acta Otolaryngol.* – 2016. – 136(6). – P. 559-563. doi:10.3109/00016489.2015.1132845
13. Lee IS, Park HJ, Shin JE, Jeong YS, Kwak HB, Lee YJ. Results of air caloric and other vestibular tests in patients with chronic otitis media. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* – 2009. – 2(3). – P. 145-150. doi:10.3342/ceo.2009.2.3.145
14. Monsanto RDC, Schachern P, Paparella MM, Cureoglu S, Penido NO. Progression of changes in the sensorial elements of the cochlear and peripheral vestibular systems: The otitis media continuum. *Hear Res.* – 2017. – 351. – P. 2-10. doi:10.1016/j.heares.2017.05.003
15. Mostafa, Badr & Shafik, Amr & El-Makhzangy, Aly & Taha, Hesham & Mageed, Heba. (2014). Evaluation of Vestibular Function in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties.* 75. 357-360. doi:10.1159/000357475

УДК : 616.833.17-001-06:616.28-008.14

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛИЦЕВОГО НЕРВА КАК ОСЛОЖНЕНИЯ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ: ОПИСАНИЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Олимов Ж.А., Иноятова Ф.И., Абдукаюмов А.А., Наджимутдинова Н.Ш., Мусаев А.А., Разаков А.Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

XULOSA

Koxlear implantatsiya paytida yuz nerviga yatrogen ta'sir ko'rsatishi nisbatan yuqori bo'lishi mumkin. Ushbu asorat mastoid jarayonining hujayralarida va timpanik bo'shliqda patologik tarkibning mavjudligi bilan osonlashadi. Yuz nervining atipik joylashuvi bilan ichki quloqning rivojlanishida anomaliya mavjudligi KI vaqtida yuz nervining shikastlanish xavfini oshiradi. Biroq, KT va MRI ma'lumotlarini batafsil o'rganish va chakka suyakning barcha strukturaviy xususiyatlarini hisobga olgan holda jarrohlik taktikasini aniqlash operatsiyadan keying asoratlar xavfini kamaytirishi mumkin. Yuz nervini rekonstruksiya qilish uchun adekvat texnikadan foydalangan holda o'z vaqtida revision operatsiya qilish uning tiklanishida yaxshi natijalarga erishishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: yuz nervi, koxlear implantatsiya.

Частота ятрогенного воздействия на лицевой нерв во время кохлеарной имплантации может быть относительно высокой. Данному осложнению способствуют наличие патологического содержимого в клетках сосцевидного отростка и в барабанной полости. Наличие аномалии развития внутреннего уха с атипичным расположением лицевого нерва повышает риск повреждения лицевого нерва при проведении КИ. Однако детальное изучение данных КТ и МРТ

SUMMARY

The incidence of iatrogenic effects on the facial nerve during cochlear implantation may be relatively high. This complication is facilitated by the presence of pathological contents in the cells of the mastoid process and in the tympanic cavity. The presence of an anomaly in the development of the inner ear with an atypical location of the facial nerve increases the risk of damage to the facial nerve during CI. However, a detailed study of CT and MRI data and the determination of surgical tactics, taking into account all the structural features of the temporal bone, can reduce the risk of postoperative complications. Timely revision surgery using an adequate technique for reconstruction of the facial nerve allows to obtain good results of its recovery.

Keywords: facial nerve, cochlear implantation

и определение хирургической тактики с учетом всех особенностей строения височной кости позволяет уменьшить риск возникновения послеоперационных осложнений. Своевременная ревизионная операция с применением адекватной техники реконструкции лицевого нерва позволяет получить хорошие результаты его восстановления.

Кохлеарная имплантация (КИ), как единственный метод слухоречевой реабилитации пациентов с

IV степенью двухсторонней тугоухости или глухоты существует уже на протяжении 40 лет. В настоящее время в мире выполнено более 324000 КИ (Egilmaz O.K., Kalciglu M.T., 2015; Lee K.H. и соавт., 2014). Однако, обладая несомненным достоинством – восстановление способности слышать, КИ, как и другие методы медицинской реабилитации, не во всех случаях позволяют достичь желаемого результата. Во многом данное обстоятельство объясняется осложнениями, возникающими при ее выполнении. По данным разных авторов осложнения КИ варьируют в достаточно широких пределах: 4,7%-40%. Причины этих осложнений очень разнообразны и не во всех случаях ясны, а кроме того, не имеют явной тенденции к снижению (Brito R. и соавт., 2012). Такой широкий диапазон разброса данных, представленных в специальной литературе по изучаемому предмету, свидетельствует об отсутствии единой их классификации и терминологии.

Не вызывает сомнений, что для выполнения КИ, тем более с использованием хирургических приемов в модернизированных вариантах, от оператора требуется серьезная подготовка в области отохирургии. Данный факт объясняется тем, что хирургический этап КИ сочетает в себе риски развития осложнений, связанных как с любой отиатрической операцией, так и с ее спецификой – с имплантацией инородного тела в периферическую часть слухового анализатора. Вероятность развития осложнений при КИ зависит от сложности самого хирургического вмешательства, мастерства хирурга и его опыта. Хирургическая травма, наносимая во время КИ, является ятрогенной и включает в себя не только повреждения органов и тканей, но и последствия вмешательства, а также тяжесть послеоперационного периода.

Важно знать риски, связанные с операцией, особенности строения височной кости и внутреннего уха. Осложнения при КИ разделяются на большие и малые (Bhatia K, Gibbin KP, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM 2004), часто наблюдаются при анатомических аномалиях среднего и внутреннего уха. К одним из больших осложнений относятся пара-

лич лицевого нерва, который по данным литературы встречается относительно редко, по различным данным от 0,3% (Jonas Jeppesen, Christian Emil Faber, 2013) до 3,8% (Elfeky, A.E.M., Tantawy, A.A., Ibrahim, A.M. et al., 2021). Так же осложнения напрямую зависят от навыков хирурга и клинического опыта клиники в проведении кохлеарной имплантации при различных случаях анатомической аномалии, которые улучшаются по мере накопления опыта. При этом частота осложнений должна снижаться или предотвращаться уже интраоперационно.

Задачей хирурга, выполняющего КИ, является максимальное исключение послеоперационных осложнений и хороший результат слухоречевой реабилитации.

Методы устранения осложнений КИ, представленные в изучаемой литературе, носят во многом описательный характер без их детализации и указания причин, вызвавших эти осложнения. Отсутствуют публикации о профилактике данных осложнений.

Таким образом, отсутствие тенденции к сокращению числа осложнений КИ, несовершенство рабочей классификации, а также необходимость в разработке профилактических мероприятий на различных этапах выполнения КИ побудили провести детальный анализ и описание трех клинических случаев осложнений связанные с КИ.

Первый случай: ребенок 1,7 лет с врожденной двухсторонней аномалией внутреннего уха, сенсоневральная тугоухость IV степени с двух сторон. Пороги слуха по данным КСВП AD/AS -85/90 дБ. По данным магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ) была выявлена – аномалия внутреннего уха – неполное разделение улитки первого типа (IP I) с обеих сторон. Операция выполнена слева – установлен специальный электрод – compressed, длиной 15 мм. Интраоперационное тестирование импланта показало при телеметрии – импеданс в пределах 5,66-9,23кОм, по auto-ART показал отсутствие нервного ответа, при подключении речевого процессора - отсутствие нервного ответа (рис.1, 2).

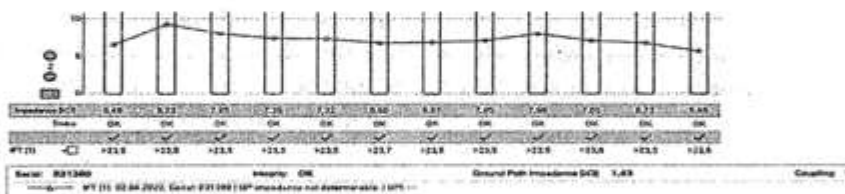


Рис. 1. Телеметрия (случай 1 после операции).



Рис. 2. Регистрация auto-ART (случай 1 после операции).

После операции у ребенка сразу появилось нарушение функции мимической мускулатуры – паралич лицевого нерва слева: по шкале Янагихары – 5 баллов, V степень по Хаусу-Бракманну. Послеоперационная рентгенография височных костей показала неправильное расположение электродной решетки в улитке. Электрод находится частично и в области

преддверия, и в проекции апикальной части улитки. Пациенту проведено консервативное лечение инъекционным преднизолоном в постепенно уменьшающихся дозах в течение 10 дней. Осмотр через 2 месяца признаки паралича лицевого нерва оставались на прежнем уровне без положительной динамики (VI степень по Хаусу-Бракманну) (фото 1).



Фото 1. Паралич лицевого нерва (случай первый) после первой операции.

Динамика ауто-арт не выявила нервного ответа при нормальном импедансе. В связи с отрицательной динамикой проведена компьютерная томография (КТ) височных костей, которая показала что электродная решетка проходила через канал лицевого нерва (в тимпанальном его сегменте) в полость преддверия внутреннего уха формируя один оборот (рис. 3,4).

Проведена повторная операция – ревизия показала повреждение канала лицевого нерва с его полным обрывом и дефектом в 0,7-1,0 см электрод импланта. Выполнена эксплантация, мобилизация лицевого нерва с обнажением из костного канала от колена до уровня шилососцевидного отверстия, в связи с большим разрывом нерва и невозможно-

стью сопоставления дистального и проксимального его культы по технике (анастомоза конец-в-конец) была проведена его реконструкция с использованием аутографта икроножного нерва (suralis graft). Одномоментно была произведена кохлеарная имплантация на правое ухо с применением электродной решетки medium 24 мм– интраоперационное тестирование импланта показало мониторинг auto-ART показал нервный ответ по 6 каналам. Компьютерная томография (КТ) выявила – 2,5 оборота электрода в улитке (рис.5). Послеоперационный период протекал без осложнений. Функция мимической мускулатуры справа норма, слева через 7 дней после операции по шкале Янагихары – 8 баллов, V степень по Хаусу-Бракманну.



Рис. 3. Электрод импланта слева в проекции канала лицевого нерва (после первой операции).



Рис. 4. Электрод импланта слева в преддверии внутреннего уха (после первой операции).



Рис. 5. Электрод импланта справа правильно расположен в 2,5 оборота (после второй операции).

Через 1 месяц после операции пациент в нормальном состоянии и имплант справа подключен, при регистрации телеметрии импеданс 5,23-8,46кОм, auto-ART – 6 каналов регистрируются.

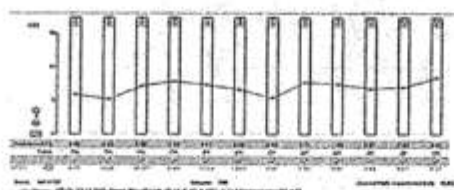


Рис. 6. Телеметрия случай 1 после повторной операции



Рис. 7. Регистрация auto-ART случай 1 после повторной операции.

Отмечается положительная динамика функции мимической мускулатуры слева (улучшение мышечного тонуса лица слева)



Фото 2. Паралич лицевого нерва (случай первый) через 1 месяц после повторной операции.



Фото 3. Паралич лицевого нерва (случай первый) через 1 месяц после повторной операции.

Второй случай: ребенок 2,1 год с врожденной двухсторонней нейросенсорной тугоухостью IV степени с двух сторон. Пороги слуха по данным КСВП AD/AS -85/75 дБ. Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (КТ) выявили – улитка нормального строения, наличие гиперплазии в полости среднего уха. Операция выполнена справа – установлен стандартный электрод длиной 31,2мм, интра-

операционные особенности – высокое расположение канала лицевого нерва, грануляции в полости среднего уха, для установки электродной решетки наложено кохлеостомы. Интраоперационное тестирование показало при телеметрии импеданс в пределах 4,92-7,55 кОм, по auto-ART – выявил нервный ответ по 8 каналам, 10-11-12 каналы вне улитки (рис.8,9).

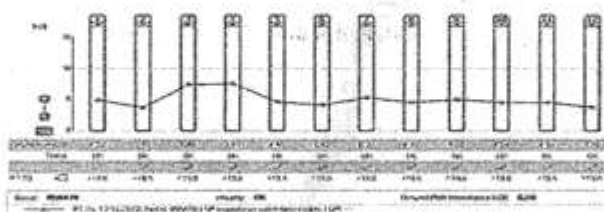


Рис. 8. Телеметрия случай 2 после первой операции.

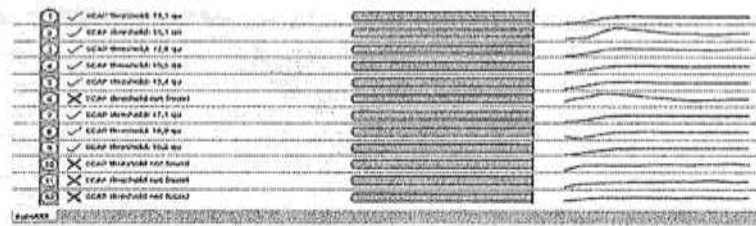


Рис. 9. Регистрация auto-ART случай 2 после первой операции.

После операции у ребенка сразу появилось нарушение функции мимической мускулатуры – паралич лицевого нерва справа: по шкале Янагихары – 0 баллов, VI степень по Хаусу-Бракманну (фото 4).



Фото 4. Случай 2. Паралич лицевого нерва справа после первой операции на 5 сутки.

Послеоперационная рентгенография выявила 2 оборота электрода в улитке, электрод частично находится вне улитки (рис 10).



Рис. 10. Рентгенография височных костей – визуализируется электродная решетка в проекции улитки, частично дистальная часть вне улитки.

Проведена повторная операция – ревизия показала повреждение канала лицевого нерва с его полным обрывом и дефектом 0,3 см. Выполнена операция – эксплантация, мобилизация лицевого нерва с обнажением из костного канала от второго колена до шилососцевидного отверстия, края дистальной и проксимальной культы нерва сопоставлены, проведена его реконструкция по технике «конец-в-конец». Лицевой нерв в области реконструкции покрыт фасцией височной мышцы с лоскутом хряща из ушной раковины. Проведена реимплантация справа. Интраоперационное тестирование показало при телеметрии импеданс 3,33-5,08 кОм, мониторинг по auto-ART – выявил нервный ответ по 10 каналам (рис.11, 12). Компьютерная томография (КТ) выявила – 2,5 оборота электрода в улитке (рис.13). После операционная диагностика паралича лицевого нерва через 7 дней показала по шкале Янагихары – 7 баллов, V степень по Хаусу-Бракманну.

ной раковины. Проведена реимплантация справа. Интраоперационное тестирование показало при телеметрии импеданс 3,33-5,08 кОм, мониторинг по auto-ART – выявил нервный ответ по 10 каналам (рис.11, 12). Компьютерная томография (КТ) выявила – 2,5 оборота электрода в улитке (рис.13). После операционная диагностика паралича лицевого нерва через 7 дней показала по шкале Янагихары – 7 баллов, V степень по Хаусу-Бракманну.

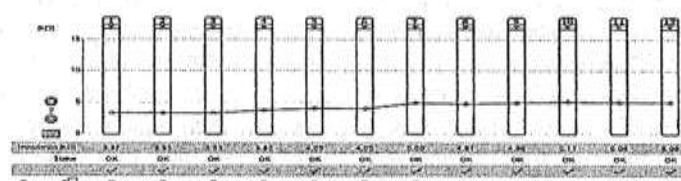


Рис. 11. Телеметрия случай 2 после повторной операции.

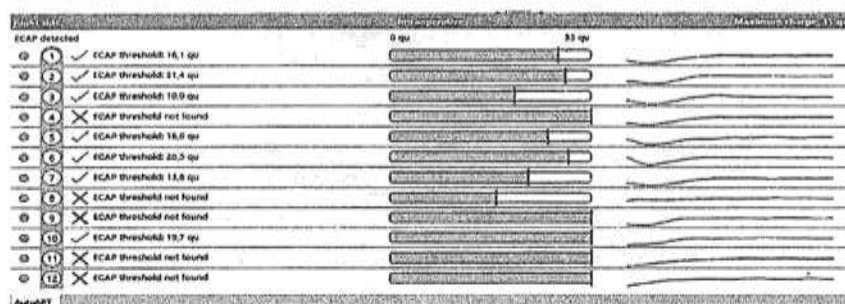


Рис. 12. Регистрация auto-ART случай 2 после повторной операции.



Рис. 13. Электрод импланта справа (после второй операции) правильно расположен в 2,5 оборота.

Через 1 месяц после операции пациент в нормальном состоянии и имплант справа подключен (рис. 11, 12).

Отмечается положительная динамика функции мимической мускулатуры справа (улучшение мышечного тонуса лица справа) (фото 5, 6).



Фото 5. Второй случай после повторной операции через 1 месяц.



Фото 6. Второй случай после повторной операций через 6 месяцев.

Третий случай: ребенок 2,3 лет с врожденной двухсторонней нейросенсорной тугоухостью IV степени с двух сторон. Пороги слуха по данным КСВП AD/AS -85/85 дБ. По данным магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии (КТ) выявили – улитка нормального строения развернута внутрь, высокое расположение синуса. Операция выполнена справа – интраоперационно возникли сложности с потерей ориентиров и невозможностью определения просвета улитки с обнажением канала сонной артерии. Ввиду невозможности установки импланта на правое ухо, имплант установлен на противоположную сторону (слева) - стандартный электрод длиной 31,2 мм, интраоперационные особенности – высокое расположение канала лицевого нерва. Интраоперационное тестирование импланта показала телеметрию – импеданс в пределах 3,39-8,82 кОм, по auto-ART – определил наличие нервного ответа по

9 каналам.

Послеоперационная компьютерная томография (КТ) выявила 2,5 оборота электрода в улитке слева, справа – частично разрушенная улитка, высокое расположение канала лицевого нерва.

После операции у ребенка сразу появилось нарушение функции мимической мускулатуры – паралич лицевого нерва справа: по шкале Янагихары – 16 баллов, IV степень по Хаусу-Бракманну. Больному проведено консервативное лечение инъекционным преднизолоном в постепенно уменьшающихся дозах в течение 10 дней, реабилитационные упражнения в течении полугода. Осмотр через 4 месяца выявил - нарушение функции мимической мускулатуры – паралич лицевого нерва справа сохраняется без улучшений: по шкале Янагихары – 22 балла, V степень по Хаусу-Бракманну (фото 7).

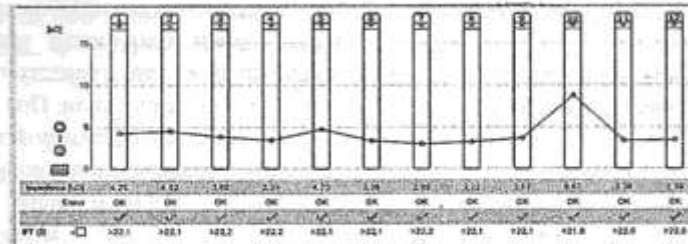


Рис. 14. Телеметрия случай 3 (имплант слева).



Рис. 15. Регистрация auto-ART случай 3 (имплант слева).



Фото 7. Паралич лицевого нерва справа (случай 3) через 4 месяца после первой операции.

Осмотр состояния уха выявил справа: перфорация барабанной перепонки, развитие гнойного среднего отита. Компьютерная томография (КТ) выявила наличие патологического содержимого в полости

среднего уха с отсутствием части улитки справа, слева – правильное расположение импланта с 2,5 оборота электрода в улитке (рис 16).

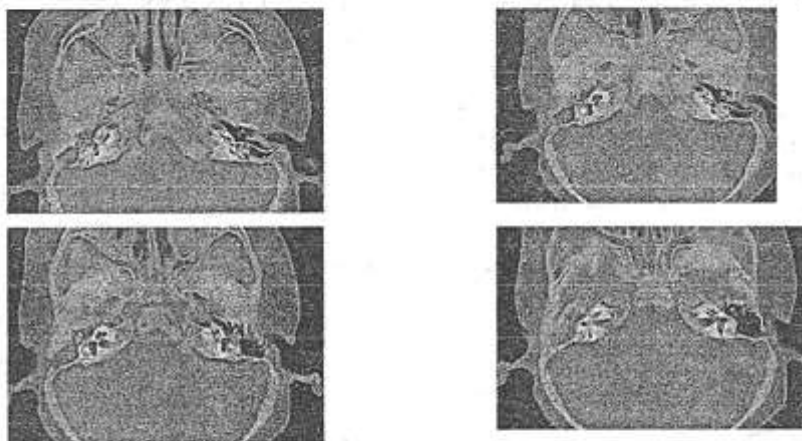


Рис. 16. КТ картина случай 3 после имплантации слева, справа- ревизия улитки.

Проведена повторная операция справа – ревизия среднего и внутреннего уха, интраоперационно - обильные грануляции, в барабанной области канала лицевого нерва определяется дефект канала через которое выявлено выпячивание лицевого нерва с его частичным повреждением и формированием невро-

мы лицевого нерва, выявлено также обнажение канала сонной артерии. Выполнена операция – санация полости среднего уха, мобилизация лицевого нерва с освобождением из костного канала от барабанного отдела до сосцевидного отдела височной кости с удалением невромы. Перфорация барабанной пере-

понки закрыта лоскутами хряща ушной раковины и надкостницы височной кости.

Через 1 месяц после операции пациент в нормальном состоянии, в динамике улучшение функции мимической мускулатуры справа (улучшение мышечного тонуса лица справа) (фото 8, 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Есть несколько известных осложнений операции кохлеарной имплантации, среди больших осложнений наиболее инвалидизирующим считается паралич лицевого нерва, который однако встречается относительно редко. Ятрогенное повреждение лицевого нерва является одним из наиболее опасных осложнений кохлеарной имплантации. Интраоперационный мониторинг лицевого нерва используется при кохлеарной имплантации в качестве дополнительного метода профилактики его повреждений. При отсутствии мониторинга нервов теоретически существует более высокий риск ятрогенного расхождения фаллопиевых каналов с обнажением лицевого нерва, особенно в области мастоидального его сегмента. Однако по данным Mandour MF et al. (2019) дополнительного

риска послеоперационного паралича лицевого нерва при условии сохранения целостности невралной оболочки даже при отсутствии интраоперационного мониторинга не выявили. При этом частота ятрогенного воздействия на лицевой нерв составляла 0,73%, при использовании интраоперационного мониторинга лица ($P = 0,99$). В наших случаях повреждение наблюдалось при высоком уровне специалистов отоларингов: двое специалистов обладали опытом проведения кохлеарных имплантаций и операций на среднем и внутреннем ухе более 15 лет. При этом мы считаем способствующими факторами таких тяжелых повреждений лицевого нерва в описанных случаях служили наличие грануляций, в клетках сосцевидного отростка и в барабанной полости, повышенная кровоточивость во время операции и самым важным фактором на наш взгляд это наличие аномалия развития внутреннего уха с атипичным расположением канала лицевого нерва. При этом частота во время кохлеарной имплантации может быть относительно высокой.



Фото 8. Третий случай после повторной операции через 1 месяц.



Фото 9. Третий случай после повторной операции через 6 месяцев.

При значительных дефектах используют различные методики реконструкции лицевого нерва. Нами применена методика реконструкции при невозможности сопоставления конец в конец с использованием аутографта икроножного нерва. Икроножный нерв является чисто чувствительным нервом. Его основная функция заключается в обеспечении чувствительности заднелатеральной поверхности дистальной трети голени, латеральной поверхности стопы, пятки и лодыжки.

Декларации

Этическое одобрение и согласие на участие

Совет по этике исследований нашего учреждения не требует рассмотрения или утверждения отчетов о случаях заболевания.

Наше исследование проводится в соответствии с Кодексом этики Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация).

Источник финансирования

Каждый из авторов рассмотрел и одобрил эту рукопись. Ни у одного из авторов нет конфликта интересов, финансового или иного. Эта рукопись является

оригинальной, ни одна ее часть ранее не публиковалась и не рассматривается для публикации в другом месте. Соответствующий автор обязуется принять на себя всю ответственность за авторство на этапах подачи и рецензирования рукописи.

Декларация о конкурирующих интересах.

Авторы не имеют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeppesen J, Faber CE. Surgical complications following cochlear implantation in adults based on a proposed reporting consensus. Acta Otolaryngol. 2013 Oct;133(10):1012-21. doi: 10.3109/00016489.2013.797604. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23768013; PMCID: PMC3793264.
2. Elfeky, A.E.M., Tantawy, A.A., Ibrahim, A.M. et al. Complications of cochlear implantation surgery in Zagazig University Hospitals. Egypt J Otolaryngol 37, 71 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43163-021-00136-3>
3. Bhatia K, Gibbin KP, Nikolopoulos TP, O'Donoghue GM (2004) Surgical complications and their man-

agement in a series of 300 consecutive pediatric cochlear implantations. *Otol Neurotol* 25(5):730–739. <https://doi.org/10.1097/00129492-200409000-00015>

4. Mandour MF, Khalifa MA, Khalifa HMA, Amer MAR. Iatrogenic facial nerve exposure in cochlear

implant surgery: incidence and clinical significance in the absence of intra-operative nerve monitoring. *Cochlear Implants Int.* 2019 Sep;20(5):250-254. doi: 10.1080/14670100.2019.1625126. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188716.

616.284-089.874-07:616-089

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТИМПАНОСКЛЕРОЗА

¹Исматова К.А., ²Амонов Ш.Э., ³Маматова Ш.Р., ⁴Азимова Н.Д.

^{1,2,3}Ташкенский педиатрический медицинский институт,

⁴Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади. Тимпаносклерозли (ТСК) беморларни комплекс даволаш натижаларини такомиллаштириши.

Тадқиқотнинг текширув объекти. Муаллифлар томонидан ТСКни турли хил шакллари билан касалланган 70 нафар беморларни жарроҳлик аралашувидан сўнг ўртақулоқ ва унинг таркибий қисимларида иккиламчи фиброзланиш жараёнини олдини олиш мақсадида қўлланилган даволаш натижалари таҳлил этилди.

Тадқиқотнинг натижалари. Ушбу беморларда ультратовуш терапияси, ҳамда қайта фиброзланишни олдини олувчи дори воситасини қўллаган ҳолда, даволаш самарадорлигини баҳолаш ва ўртақулоқ ва унинг таркибий қисимларида иккиламчи фиброзланиш жараёнини олдини олиш, даволаш муддатини қисқартиришдан иборатдир.

Хулоса. Тимпаносклероз учун тавсия этилган комплекс даво патогенетик жиҳатдан асосланган, ушбу даво жарроҳликдан сўнг беморларнинг ҳолатини тезда яхшилланишига олиб келади ва жарроҳлик ўтказилган соҳаларда ушбу касалликнинг қайталаншини камайтиришига ижобий таъсир кўрсатади.

Калит сўзлар: ультратовуш терапияси, тимпаносклероз, сурункали ўрта отит, цитокин.

Тимпаносклероз относится к довольно распространенным отиатрическим заболеваниям. Частота данного заболевания составляет 19-43% от общего число заболеваний среднего уха [1,2,6,7]. Не менее важна и социальная сторона этой проблемы [4,5]. Рецидивы после операции данного заболевания среднего уха способствуют развитию тугоухости и приводят к ограничению жизнедеятельности человека: способности к общению, обучению и трудовой деятельности.

SUMMARY

The aim of the study. To optimize the results of complex treatment of patients with tympanosclerosis.

Materials and research methods. The authors analyzed the results of treatment of 70 patients with various forms of TSC after surgery to prevent the process of secondary fibrosis in the middle ear and its components.

Research results. Assessing the effectiveness of ultrasound therapy and preventing observed complications, that is, preventing the process of secondary fibrosis in the middle ear and its components, as well as reducing the duration of treatment.

Conclusion. The proposed complex therapy for tympanosclerosis is pathogenetically justified, as it leads to a rapid improvement in the condition of patients after surgery and surgical areas, and has a positive effect on reducing the relapse of this disease.

Keywords: ultrasound therapy, tympanosclerosis, chronic otitis media, cytokine.

Эффективным способом лечения тугоухости при ТСК является только хирургическое вмешательство, несмотря на проведенную оперативную терапию в течение года после оперативного вмешательства у 45% пациентов повторно формируются ТСК бляшки [7,8]. Увеличивающийся объем и количество выполняемых оперативных вмешательств, определяет увеличение количества повторных хирургических операций по поводу осложнений адгезивной природы. В развитии формирования склеротических бляшек немаловажную роль играет иммунная система,

и поддержание длительное время воспалительного процесса, что проявляется повышением уровня провоспалительных интерлейкинов, в частности, ИЛ-1 β [3,4].

Таким образом, всестороннее углубленное исследование хронических средних отитов с тимпаносклерозом у взрослых, определяет актуальность поиска рациональных методов хирургического лечения и профилактики рефиксации после хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать результаты комплексного лечения больных с тимпаносклерозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены при ТашПМИ на базе клиники ООО «Happy life» medical center за период 2021 - 2022 гг. Клиническое исследование охватывает 70 больных тимпаносклерозом (нозологические формы заболеваний H74.0) в возрасте от 18 до 69 лет.

Нами были обследованы 437 пациента, все они обратились в ООО «клиника Бахтли хает» для хирургического лечения с диагнозом: хронический гнойный средний отит с тимпаносклерозом в стадии ремиссии. Практически во всех случаях диагноз «тимпаносклероз» был поставлен во время операции, с помощью данных отомикроскопии. Следует отметить, что число заболевших женщин превалирует, доля которых составила 43 пациентов (61,4%), против 27 (38,6%).

При сборе анамнеза мы пришли к выводу что, возникновение этой нозологии у больных было связано с перенесенным ОРВИ или травмой барабанной перепонки, после шунтирования барабанной перепонки, а также острым средним отитом, и т.д. В свою очередь заболевание длилось от 2 до 25 лет и более. Основной жалобой в нашем исследовании была жалоба на снижение слуха. Исходя из наших данных приведенных выше отмечалось наличие постоянного или же периодического шума, гул в больном ухе (51,4%). В свою очередь жалобы на выделение из уха составило 49 (70%) больных и кратковременность подобных эпизодов (15; 21,42%). 6/8,6% больных выделения из уха не беспокоили. Каждый третий больной (22; 31,4%) жаловался на боль и дискомфорт в больном ухе. Головная боль различной интенсивности наблюдалась у 25 (35,71%) пациентов и вестибулярная дисфункция- 3 (4,3%) пациентов.

Изучали иммунологические показатели (определение уровня цитокинов ИЛ-1 β) в сыворотке крови и локально (операционный материал, ушные смывы) методом ИФА. Кровь для исследования (уровень интерлейкина-1 β в сыворотке крови) у пациентов брали однократно при поступлении в стационар, до и после операционных вмешательств натощак до проведения операции в асептических условиях. Всем больным была проведена операция. Физиотерапевтическое лечение с препаратом Лонгидаза начинали после операционного вмешательства на 3-е сутки. После каждой процедуры перевязки прооперированного уха выполняли в хирургической перевязочной с соблюдением правил асептики и антисептики в положении больного лежа на перевязочном столе. Производили обработку швов, наложенных на операционную рану, и смену асептической повязки.

Все пациенты (n=70) в зависимости от способов лечения были разделены на 2 группы.

Первую основную группу составили 35 больных, которые в комплексе лечебных мероприятий включали УЗТ с применением препаратов Лонгидазы (3. 000 ME). Облучение проводили через околовисочную область в проекции пораженного уха ежедневно 1 сеанс, длительность 15 минут, курс лечения 10 сеансов и результаты лечения основной группы сравнивали с контрольной группой, состоящей из 35 больных, у которых проводили традиционное стандартное лечение – противовоспалительную, антибактериальную терапию, ушные капли и перевязки оперированного уха.

Клиническое состояние пациентов оценивалось по нескольким критериям: боль, гиперемия, отёк, после операции общая слабость, снятие швов после операции и другие. Более выражено проявлялись субъективное уменьшение боли, гиперемия, отек и общая слабость, послеоперационное прекращение экссудации и динамика диагностических критериев (клинических и лабораторных), а также параметры провоспалительного цитокина (табл.1); (табл.2).

Количественные результаты были обработаны статистически, результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Эффективность и переносимость комплексного лечения оценивали после 10 дней курса лечения по динамике следующих показателей ($M \pm m$) – уровня лейкоцитов в крови, скорости оседания эритроцитов и уровня ИЛ-1 β .

Таблица 1

Динамика гемограммы и уровень интерлейкина-1 β в динамике

Показатели	Основная группа (n=35)		Контрольная группа (n=35)	
	До	После	До	После
СОЭ, мм/час	13,2 $\pm$ 1,9	5,7 $\pm$ 0,44*	14,1 $\pm$ 0,95	10,7 $\pm$ 1,34*
ИЛ-1 β , пг/мл	27,5 $\pm$ 0,43	15,04 $\pm$ 0,6*	37,9 $\pm$ 0,6	35,95 $\pm$ 1,5
Лейкоцит	13,3 $\pm$ 1,6	5,45 $\pm$ 2,1	13,9 $\pm$ 2,4	9,3 $\pm$ 1,2

Примечание: * – достоверность различий до и после терапии- $p < 0,001$, ** - достоверность различий до и после терапии $p < 0,05$.

Как видно из таблицы, отмечалось достоверное уменьшение воспалительной активности на гемограмме, что проявлялось снижением уровня лейкоцитов ($P<0,05$) и СОЭ ($P<0,001$). В то же время уровень ИЛ-1 β достоверно снизился в группе пациентов основной группы ($P<0,001$). Одновременно отмечалось незначительное уменьшение содержания ИЛ-1 β в группе контроля.

Также проводили оценку терапевтической эффективности лечения самих пациентов с помощью вопросника (анкетирование). Опросы больных проводились при поступлении в стационар, и по-

сле завершения курса физиотерапии. По оценке самих пациентов с тимпаносклерозом окончательные результаты признаны “Неудовлетворительно”, “Удовлетворительно”, “Хорошо” и “Отлично” на основе суммирования баллов.

Также эффективность и переносимость комплексного лечения оценивали по динамике следующих клинических показателей – уменьшение боли, послеоперационное прекращение экссудации из операционной области, уменьшение гиперемии операционной области, и уменьшения местного отека.

Таблица 2

Динамика клинических показателей после лечения у пациентов в группах исследования

Показатели	I группа n=35	II группа n=35
Уменьшение боли в операционной области, на 2-3 сутки	31 (88,57%)	20 (57,14%)*
Послеоперационное прекращение экссудации из операционной области на 30 сутки	30 (85,7%)	19 (54,53%)*
на 33-35 сутки	5 (14,28%)	16 (45,7%)*
Уменьшение гиперемии операционной области, на 7 сутки	26 (78,8%)	19 (57,6%)
Уменьшение отека, на 4-5 сутки	27(77,14%)	19 (54,28%)**
на 7-8 сутки	8 (22,8%)	16 (45,7%)**
Уменьшение слабости после оперативных вмешательств, на 7 сутки	29 (82,8%)	20 (57,14%)
Качество жизни	удов.	3 (8,6%)
	хорошее	4 (11,42%)
	отличное	17 (48,6%)
Снятие швов после операции, на 6-7 сутки	15 (42,9%)	21 (60,0%)
на 8-9 сутки	8 (22,85%)	10 (28,6%)
	28 (77,14%)	19 (54,3%)**
	8 (22,85%)	16 (45,7%)**

Примечание: *- $P<0,005$, **- $P<0,05$ – разница достоверна относительно I группы.

Достоверно уменьшение боли в операционной области, на 2-3 сутки в основной группе отмечалось на 88,6% больных, (таб.2) а перед выпиской отличное и хорошее состояние отмечалось у 48,6% и 42,9% больных.

ВЫВОДЫ

1. Включение в комплекс лечебных мероприятий препарат Лонгидаза и ультразвуковую терапию у больных тимпаносклерозом способствуют коррекции воспаления после оперативного вмешательства и оказывает общее противовоспалительное, противофиброзное, противоотечное действие, нормализуют концентрацию ИЛ-1 β в крови и это предотвращает развитие вторичного фиброзного процесса среднего уха и его частей.

2. Предложенная комплексная терапия при тимпаносклерозе является патогенетически обоснованной, так как приводит к быстрому улучшению состояния больных после оперативного вмешательства и оказывает положительное влияние на сокращение рецидива данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миниахметова Р. Р. Сывороточные маркеры кост-

ного обмена при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом // Рос. оторинолар. – 2010. – №1. – С.78-86.

- Миниахметова, Р.Р. Клинико – иммунологическое обоснование хирургической тактики при тимпаносклерозе / Миниахметова Р.Р. // Рос. оторинолар. – 2011. – №1(50). – С.117-122.
- Проходная Виктория Александровна, Кипиани Шалва Гурабиевич, Миронычева Ксения Валерьевна, Максуюков Станислав Юрьевич, Максуюкова Екатерина Станиславовна, Пилипенко Константин Дмитриевич Диагностическая информативность лабораторного контроля тяжести течения воспалительных и остеодеструктивных процессов в пародонте // Казанский мед.ж.. 100.5 (2019): 844-849.
- Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас М. ГЭОТАР- Медиа. – 2011. – С. 624.
- Tukaj C, Kuczkowski J, Sakowicz-Burkiewicz M, et al. Morphological alterations in the tympanic membrane affected by tympanosclerosis: ultrastructural study. Ultrastruct Pathol. – 2014. – 38. – С. 69-73.
- The effect of stapes mobility on hearing outcome and which procedure to choose in fixed stapes in

- children tympanosclerosis / Z. Kizilkaya [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolar. – 2008. – Vol.72. – P.849-856.
7. Tympanosclerosis and our surgical results / H. Aslan [et al.] // Eur Arch Otorhinolar. – 2010. – Vol.267, №5. – P.673-677.
8. Üstündağ, Murat, et al. «Effect of topical dexamethasone for preventing experimentally induced myringosclerosis.» Turkish Archives of Otorhinolaryngology 55.1 (2017): 3.

УДК 616.89-0008.4-053.2-07

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСФОНИИ У ДЕТЕЙ

Алиева М.У., Наджимутдинова Н.Ш., Абдукаюмов А.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии

XULOSA

Maqsad. Bolalarda disfoniyaning keng qamrovli diagnostikasi bo'yicha tadqiqot o'tkazish, hiqildoqning ovoz boylamlarini endoskopik vizualizatsiya qilish, eshitish-idrok tahlili, ovozning spektral akustik tahliliga asoslangan AAG usuli va ovoz sifatini baholash mezonlarini ishlab chiqish.

Tadqiqot materiallari va usullari. 4 yoshdan 17 yoshgacha bo'lgan 93 nafar bola ovozi xirillash shikoyati bilan tekshirildi. Laringeal patologiyasi bo'lgan bemorni baholashda hiqildoqning vizual tekshirish va ovozning spektral akustik tahlili asosida ovozning akustik xususiyatlarini o'rganish kiradi.

Tadqiqot natijalari. Bemorlarni vizual tekshirishda barcha kasal bolalarda patologiya aniqlangan, xususan: xiqildoq membranasi bo'lgan bemorlar 8,6% (n=8); nafas yo'llarining qaytalanuvchi papillomatozi (RRP) bilan og'rigan bemorlar - 62,3% (n=58); ovoz boylami tugunlari bo'lgan bemorlar 19,3% (n=18); hiqildoqning chandiqli o'zgarishlari bo'lgan bemorlar 9,6% (n=9) ni tashkil qiladi.

Xulosa. Disfoniya - o'tkir yoki surunkali bo'lgan bolalarda hiqildoqning eng keng tarqalgan kasalliklaridan biri. Disfoniya bilan og'rigan bolalarda ovozning o'zgarishi turli darajadagi xirillash sifatida namoyon bo'ladi, yorqin ovozdan ovozning to'liq yo'qligigacha. Uzoq muddatli disfoniya psixotraumatik omil bo'lib, ko'pincha bolaning ijtimoiy moslashuvining buzilishiga olib keladi.

Disfoniya hiqildoqda o'tkazilgan jarrohlik operatsiyalari natijasida paydo bo'lishi mumkin. Disfoniya bolaning hayot sifatiga salbiy ta'sir qiladi va agar bolalarda og'iz bo'shlig'ida jiddiy buzilishlar bo'lsa, bu bolaning ijtimoiy moslashuvi va nutqining rivojlanishiga salbiy ta'sir qiladi.

Kalit so'zlar: disfoniya, ovozning xirillashi, nutq, hayot sifati, disfunktsiya.

SUMMARY

Objective. Conducting research on the comprehensive diagnosis of dysphonia in children using endoscopic visualization of the vocal folds of the larynx, auditory-perceptual analysis, the AAG method based on spectral acoustic analysis of the voice and the development of criteria for assessing voice quality.

Materials and methods of research. 93 children aged 4 to 17 years with complaints of hoarseness of voice were examined. The assessment of a patient with laryngeal pathology included a visual examination of the larynx and a study of the acoustic characteristics of the voice based on spectral acoustic analysis of the voice.

Research results. Visual examination of patients revealed pathology in all sick children, in particular: patients with laryngeal membranes accounted for 8.6% (n=8); patients with respiratory recurrent papillomatosis (RRP) – accounted for 62.3% (n=58); patients with vocal cord nodules accounted for 19.3% (n=18); patients with scar changes in the larynx accounted for 9.6% (n=9).

Conclusions. Dysphonia is one of the most common diseases of the larynx in children, having an acute or chronic character. Voice changes in children with dysphonia manifest themselves in the form of hoarseness of varying degrees, from a coherent voice to a complete absence of voice. Prolonged dysphonia is a traumatic factor that often leads to a violation of the child's social adaptation. Dysphonia can also occur as a result of surgical operations on the larynx. Dysphonia negatively affects the quality of life of a child, and if children have serious disorders of the larynx, it negatively affects the social adaptation and speech development of the child.

Keywords: dysphonia, hoarseness, hoarseness of voice, speech, quality of life, dysfunction.

Патология голоса - дисфония является одной из наиболее часто встречаемых заболеваний гортани ребенка с острым или хроническим характером [1].

При дисфонии происходит изменение голоса детей в виде охриплости различной степени выраженности от глухого голоса вплоть до полного отсутствия го-

лоса. Длительно развивающаяся дисфония является психотравмирующим фактором [2], часто приводящей к нарушению социальной адаптации ребенка [3]. В современном обществе с каждым годом возрастает патология гортани у детей, что обусловлено различными факторами: социальными (интенсивное обучение иностранным языкам детей при увеличении голосовой нагрузки), психогенными причинами, ухудшением экологической ситуации, увеличения патологии органов дыхания (респираторные аллергии, бронхиальная астма, патологии носоглотки и полости носа), распространение вирусных заболеваний (пандемия Covid-19). Одним из факторов, влияющих на развитие дисфонии является изменения, в глотке и гортани, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом [4]. Дисфония может возникнуть также в результате последствий хирургических операций на гортани [5]. Дисфония отрицательно влияет на качество жизни ребенка, в при выраженных нарушениях функций гортани у детей могут оказывать негативный эффект на социальную адаптацию и речевое развитие ребенка [6,7,8], поэтому диагностика и лечение заболеваний гортани остается актуальным разделом детской оториноларингологии [9].

Для диагностики дисфонии традиционно используют инвазивные методы: гибкая и жесткая фиброскопическая ларингоскопия, видеостробоскопия, которые включают введение гибкого и жесткого эндоскопов вниз горло больного ребенка с качественной оценкой состояния органа. Фиброскопическая ларингоскопия является эффективным, но интрузивным методом выявления дисфонии с ограниченным применением на практике.

Одним из эффективных методов диагностики дисфонии является ультразвуковое исследование гортани для оценки функции голосовых связок, который имеет чувствительность и специфичность 100% для выявления нормальной и нарушенной функции голосовых связок с помощью линейного датчика с частотным диапазоном 6–13 Гц и доплерография с фонационными пробами позволяет диагностировать патофизиологические процессы, происходящие в гортани при различных заболеваниях [10].

В настоящее время инновационным методом диагностики и лечения дисфонии является метод компьютерного спектрального акустического анализа голоса (ААГ), который является неинвазивным методом диагностики дисфонии основанный на субъективных и объективных данных голоса пациента [11], а акустические параметры голоса объективно отражают качественные и количественные характеристики голоса [12,13].

Для диагностики состояния гортани методом ААГ, в частности её функциональной характеристики важную роль играют опросники и имеются множество анкет и опросников о влиянии патологии голоса на качество жизни [14]. Наиболее часто используемым, достоверным и надежным опросником

является Voice Handicap Index (VHI) (индекс расстройства голоса) – отражающий полную характеристику качества голоса и его влияния на здоровье. В настоящее время для каждого языка и каждой страны созданы адаптированные его варианты опросников [15]. Методом ААГ диагностировать тип дисфонии и объективно оценить качество гортани достаточно сложно, потому что до настоящего времени не разработан алгоритм и критерии оценки качества голоса, которые чаще основываются на субъективных оценках.

Цель данной работы - проведение исследований по комплексной диагностике дисфонии детей методами эндоскопической визуализации голосовых складок гортани, слухово-перцепционного анализа, методом ААГ на основании спектрального акустического анализа голоса и разработка критериев оценки качества голоса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 93 детей в возрасте от 4 лет до 17 лет с жалобами на охриплость голоса. Оценка пациента с патологией гортани включала визуальное обследование гортани и изучение акустической характеристики голоса на основании спектрального акустического анализа голоса.

Больные дисфонией дети с различными патологиями гортани были обследованы с применением следующих методов: - эндоскопический метод визуализации голосовых складок гортани; - слухово-перцепционный анализ; - метод ААГ на основании спектрального акустического анализа голоса.

Визуализация гортани больных дисфонией детей была проведена эндоскопическим методом – фибриноларингоскопией с видеофиксацией (C-MAC, K.Storz, Ø-2,7мм), телеларингоскопией 700, прямой микроларингоскопией, МСКТ гортани в 3Д режиме с виртуальной ларингоскопией. Фибриноларингоскопию проводили гибким ларингоскопом с наименьшим размером дистального конца Ø=2,7мм, с камерой на дистальном конце и видеофиксацией, без дополнительной седатации и использования местных анестетиков. Время обследования составило от 3 до 5 минут, специальной подготовки больных детей не потребовалось, время последнего приема пищи было не менее за 3 часа до обследования. Обследование было проведено эндоскопией у детей младше 6 лет с хорошей визуализацией просвета гортани и диагностики патологических процессов, однако, у детей более старшего возраста при этом были трудности обследования гортани жесткой эндоскопией в связи с «чувством аппарата в горле» у больных детей. Видеотелеларингостробоскопией (VLS) с углом обзора 700 и 900 анализировали вибрацию голосовых связок, которую проводили у детей старше 7 лет. При этом использование метода VLS имело решающее значение для оценки состояния пациента с дисфонией и его использование увеличило диагностическую точность в 68,3% слу-

чаев охриплости. Прямая микроларингоскопия была проведена под общим наркозом с использованием микроскопа системы OPMI® Sensera™ Carl Zeiss (Германия) дополненной эндоскопами с углом обзора 00 и 300. МСКТ гортани в 3Д режиме с проведением виртуальной ларингострахеоскопии (Sensation16, Siemens, Германия) производилась при стандартном расстоянии между рентгеновской пленкой и источником излучения составляющую 100 см. Исследование проводили в прямой, боковой и косой проекциях, шаг томографа составил 2 мм, толщина среза составляла 2 мм. Полученные данные были обработаны по специальной программе с выводением 3Д снимков в режиме виртуальной эндоскопии.

Слухово-перцепционный анализ – проводили по шкале N. Yanagihara (1967), который является классическим методом определения степени дисфонии. Качество голоса оценивали в баллах от 0 до 5, при этом исследовали только одну характеристику голоса – звучность голоса или степень охриплости: 0 – нормальный голос; 1 – глухой голос; 2 – легкая степень охриплости; 3 – средняя степень охриплости; 4 – тяжелая степень охриплости; 5 – афония.

Методом ААГ исследовали акустические характеристики голоса на основании спектрального акустического анализа, который проводили в специальном кабинете с звукоизоляцией. Голос записывали с помощью микрофона, оснащенного встроенным из-

мерителем уровня шума. Микрофон располагали на расстоянии 30 см от рта ребенка. Оптимальным режимом для записи голоса определили уровень шума не более 40 дБ. В качестве тестового сигнала записывали протяжный звук «а» с частотой дискретизации Fs 44,1 кГц [16], а на микрофоне осуществляли запись звучания голоса детей на компьютере с аудио сигналами формата wav с частотой дискретизации 44100 Гц и типа mono в программной среде записи аудио данных «Audacity». При проведении метода ААГ были записаны голоса детей при произношении ими гласных звуков «А», «И», «У» с одинаковой силой голоса и получены соответствующие спектрограммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Визуальные обследования пациентов выявили патологию у всех больных детей, в частности: больные с мембранами гортани составили 8,6% (n=8); больные с респираторным рецидивирующим папиломатозом (РРП) – составили 62,3% (n=58); больные с узелками голосовых связок составили 19,3% (n=18); больные с рубцовыми изменениями гортани составили 9,6% (n=9).

Исследования показали, что 61,3% (n=57) больных детей были в возрасте до 6 лет, что свидетельствует о том, что хроническая патология гортани развивается именно в младшей возрастной категории (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст			Всего	
	4-6 лет	7-10 лет	11-17 лет	обследовано	%
Мужской пол	38	10	6	54	58,1
Женский пол	19	9	11	39	41,9
Всего обследовано	57	19	17	93	100,0

Основной жалобой детей с дисфонией были: охриплость голоса, одышка (затруднение дыхания), дисфагия, кашель (Таблица 2).

Таблица 2

Жалобы больного с патологией гортани

Признак	Показатель % (n=93)
Возраст появления первых симптомов дисфонии	2,7 лет
Симптомы дисфонии	Дисфония
	Одышка
	Дисфагия
	Кашель
	98,9 (92)
	44,1 (41)
	22,6 (21)
	8,6 (8)

Основными проявлениями заболевания явились: охриплость голоса – 98,9%, меньше – одышка – 44,1% и реже всего кашель, составивший 8,6%. Несмотря на то, что дети поступали в возрасте от 4 лет до 17 лет, в среднем, первые симптомы появились в возрасте 2,7 года, что подтверждается литературными данными [20] о позднем обращении на обследование при патологии гортани.

Визуальные исследования выявили патологию гортани у всех больных и была диагностирована следующая патология: мембраны гортани – 8,6% (n=8);

наибольшее количество составили больные с респираторным рецидивирующим папиломатозом (РРП) – 62,3% (58 ребенок); так же были выявлены больные с узелками голосовых связок (УГС), частота которых среди детей составила 19,3% (n=18), рубцовые изменения гортани, обусловленные причинами медицинского характера – 9,6% (n=9) (таб. 3).

Таблица 3

Характеристика больных с дисфониями по нозологии

Патология	Показатель	Показатель, %
Мембраны гортани	8	8,6
РРП	58	62,3
УГС	18	19,3
Рубцовые изменения в гортани обусловленные причинами медицинского характера	9	9,6

При исследовании дисфонии методом слухово-перцепционного анализа была выявлена дисфония тяжелой степени у 26,9% больных, при этом афония развивалась у 13,9% детей (дети после операций связанных с РРП и хирургических вмешательств по

поводу ликвидации стенозов гортани и врожденных мембран). Средняя степень развития у детей с РРП и голосовыми узелками выявленная с наибольшим удельным весом составила 44,1% (таблица 4).

Таблица 4

Показатели изменения голоса при образованиях гортани у детей (N. Yanagihara, 1967)

Степень дисфонии	Патология гортани				Всего, n/%
	РРП, n=58	УГС, n=18	Рубцовые стенозы обусловленные медицинскими причинами, n=9	Мембраны гортани n=8	
0 - нормальный голос	-	-	-	-	0
1 - глухой голос	-	-	-	-	0
2 - легкая степень охриплости;	-	10	2	2	14/15,0
3 - средняя степень охриплости;	29	8	3	1	41/44,1
4 - тяжелая степень охриплости;	25	-	-	-	25/26,9
5 - афония	4	-	4	5	13/13,9

Критериями РРП явились более тяжелые степени охриплости голоса от средней до афонии, которые имели постоянный характер, без периодов улучшения, при этом усиление степени охриплости сопровождалось появлением одышки и её усилением.

Критериями УГС – явилась дисфония от легкой степени до средней степени, имеющий непостоянный характер, которая менялась в течении дня, при этом утренний голос всегда был намного лучше вечернего голоса. Дисфония при этом никогда не сопровождалась одышкой и присоединением дисфагии.

Критериями мембраны голосовых связок явилась чаще всего дисфония выраженного характера, при продленных по глубине мембраны сопровождались полной афонией, при мембранах в виде «гусяной лапки» охриплость имела 3-4 степень.

Рубцовые стенозы обусловленные медицинскими причинами – приводили к дисфонии 2-3-4 степени, редко к афонии, так как чаще всего рубцовые изменения локализовались в подголосовой области частично захватывая нижнюю поверхность голосовых связок, в то время как при мембранах гортани – патология непосредственно располагалась в области формирования голоса, а именно на голосовых связках.

При проведении спектрального ААГ были изучены следующие 5 показателей акустических параметров голоса [17,18]: Energy of discrete signals, Entropy, Maximum signal value, Minimum signal value, Zero points number.

1) Энергия дискретных сигналов (Energy of

discrete signals) играет важную роль при обнаружении полезных сигналов на фоне помех, т.к. полезные компоненты сигналов имеют большую энергию, чем случайные помехи. Энергия дискретного сигнала формируется как сумма квадратов отсчетов на заданном отрезке:

$$E = \sum_{k=1}^{N-1} X^2(t) \quad (1)$$

Энергия характеризует силу затрачиваемую на выработку голоса.

2) Энтропия (Entropy) является мерой полезной информации голоса. Сигналы нужные и полезные для пациента являются информацией, а бесполезные сигналы являются шумом и помехами. Мерой количества информации Шеннон предложил считать функцию, названную им энтропией [19]:

$$H = - \sum_i P_i \cdot \log_2 P_i \quad (2)$$

где P_i это вероятность наступления i -го исхода.

Энтропия голоса не зависит от громкости записи голоса и не зависит от того с какой силой произнесен голос, так как энтропия является личностной индивидуальной характеристикой голоса.

3) Максимальное значение сигнала (Maximum signal value) - это наибольшее мгновенное значение сигнала на протяжении заданного интервала време-

ни. Значение $f(x_0)$ функции $y=f(x)$ в точке $x_0 \in X$ называют наибольшим значением функции $f(x)$ на множестве X , если для любой точки $x \in X$ выполнено неравенство $f(x) \leq f(x_0)$.

4) Минимальное значение сигнала (Minimum signal value) – это наименьшее мгновенное значение сигнала на протяжении заданного интервала времени. Значение $f(x_0)$ функции $y=f(x)$ в точке $x_0 \in X$ называют наименьшим значением функции $f(x)$ на множестве X , если для любой точки $x \in X$ выполнено неравенство $f(x) \geq f(x_0)$.

5) Количество нулевых точек (Zero points number) является акустическим параметром голоса, содержащий в себе информацию о количестве пересечений нуля (нулевой амплитуды). С точки зрения разработки программы, вводится понятие счетчика, который фиксирует количество нулевых точек и увеличение счетчика на один осуществляется, если в векторе значений сигнала встречаются положительное и следом отрицательное значений или наоборот. Количество нулевых точек является показателем зашумленности, как речевых, так и неречевых сигналов.

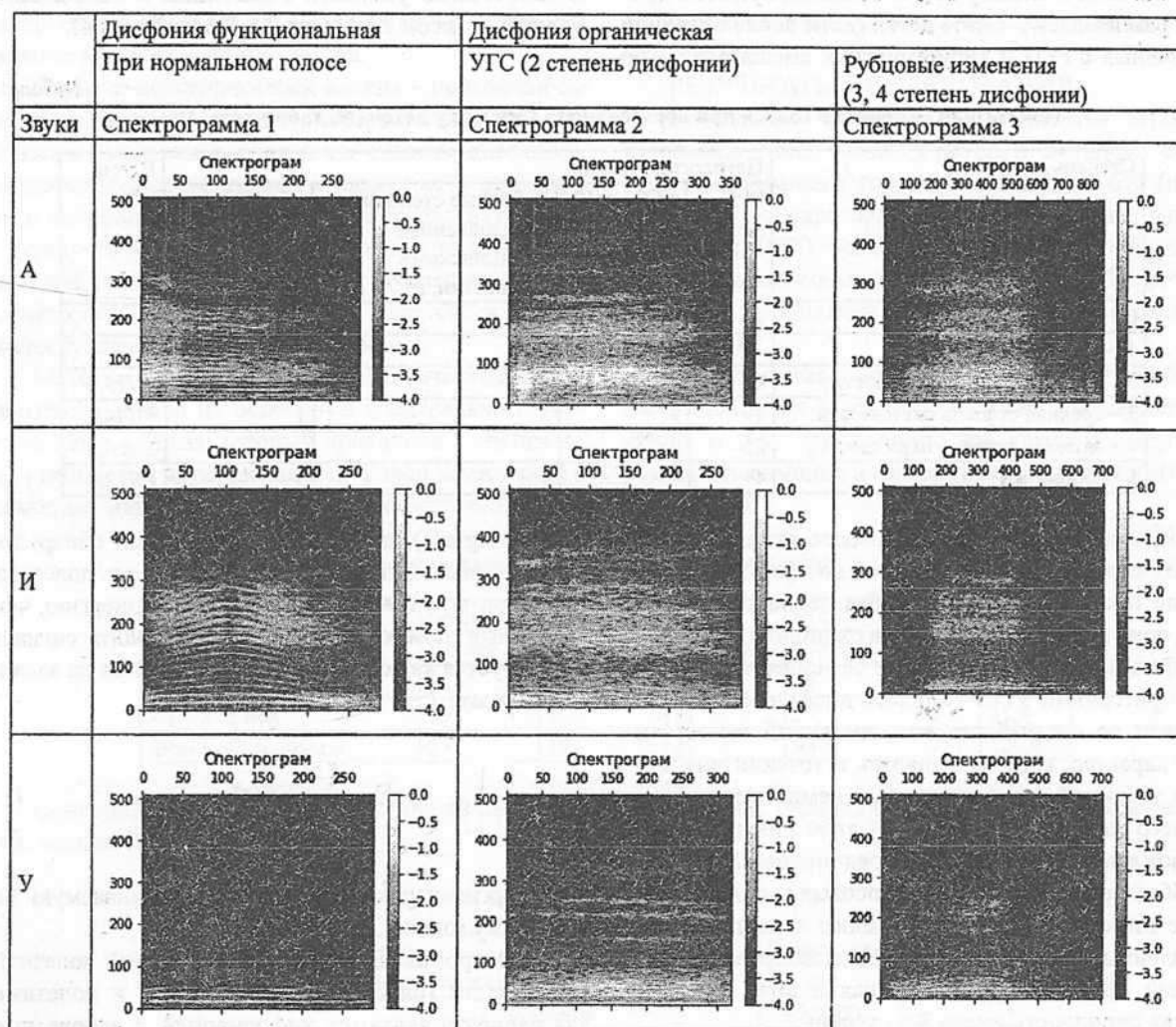


Рис. 1. Спектрограммы голоса.

При исследовании дисфонии методом ААГ и анализе показателей спектрограмм, в частности их акустические характеристики показали, что показатель энтропии как при дисфонии 2 степени так и при дисфонии 3, 4 степени не имел сильных колебаний, однако его составные minSV и maxSV отличались от группы контрольных значений: так в группе с более грубыми нарушениями (дисфония 3, 4 степени) – показатели отличались от 3,2 раза до 1,7 раз, в группе же с дисфонией 2 степени – от 3,8 раз до 2,02 раз. При этом показатель зего (показатель нулевых точек) был пропорционален возможности наличия шумов при

произнесении звуков обусловленных волнообразных движений голосовых связок – показатель полезных и бесполезных движений – чем более пропорционально эти движения тем меньше показатель нулевых точек. Так при дисфонии движения голосовых связок обусловленных нарушениями колебаний – дисфункцией волокон показатель был в 3,9 раза выше показателя контрольной группы. У больных же с рубцовыми изменениями показатель зего был выше всего лишь на 1,6 раз. Это скорее всего свидетельствует о том, что показатель нулевых точек является показателем возможности движения колебаний и особенно синхрон-

ного движения голосовых связок. На рис. 1 показаны спектрограммы голоса функциональной дисфонии (при отсутствии патологических изменений в гортани) и органической дисфонии (ларингиты, голосовые

узелки, рубцовые изменения). На спектрограммах по оси абсциссы показано реальное время фонации в секундах, а оси ординаты - сила преобразованного сигнала в милливольтах.

Таблица 5

Характеристика показателей акустического анализа

Показатели акустических характеристик	energy	entropy	min	max	zero
Контрольная группа	1744	5,035	36,8	69,7143	8,95
Параметры спектрограммы 1	1453,2	4,64	118,7	118,9	31,6
Параметры спектрограммы 2	2208,15	5,005	139,65	140,75	13,25

При этом асинхронные колебания при нормальных голосовых связках с нарушением формирования волны создают большую зашумленность с увеличением данного показателя. Наиболее информативными также являются показатели минимальных и максимальных значений и особенно показатель энергии

затрачиваемой на произнесение голоса – чем больше затрачивается энергии тем выше показатель и тем глубже патология. В диаграммах основных акустических характеристик голоса показано отсутствие различий показателей энтропии, показателей энергии и различий в показателе нулевых точек (рис. 2).

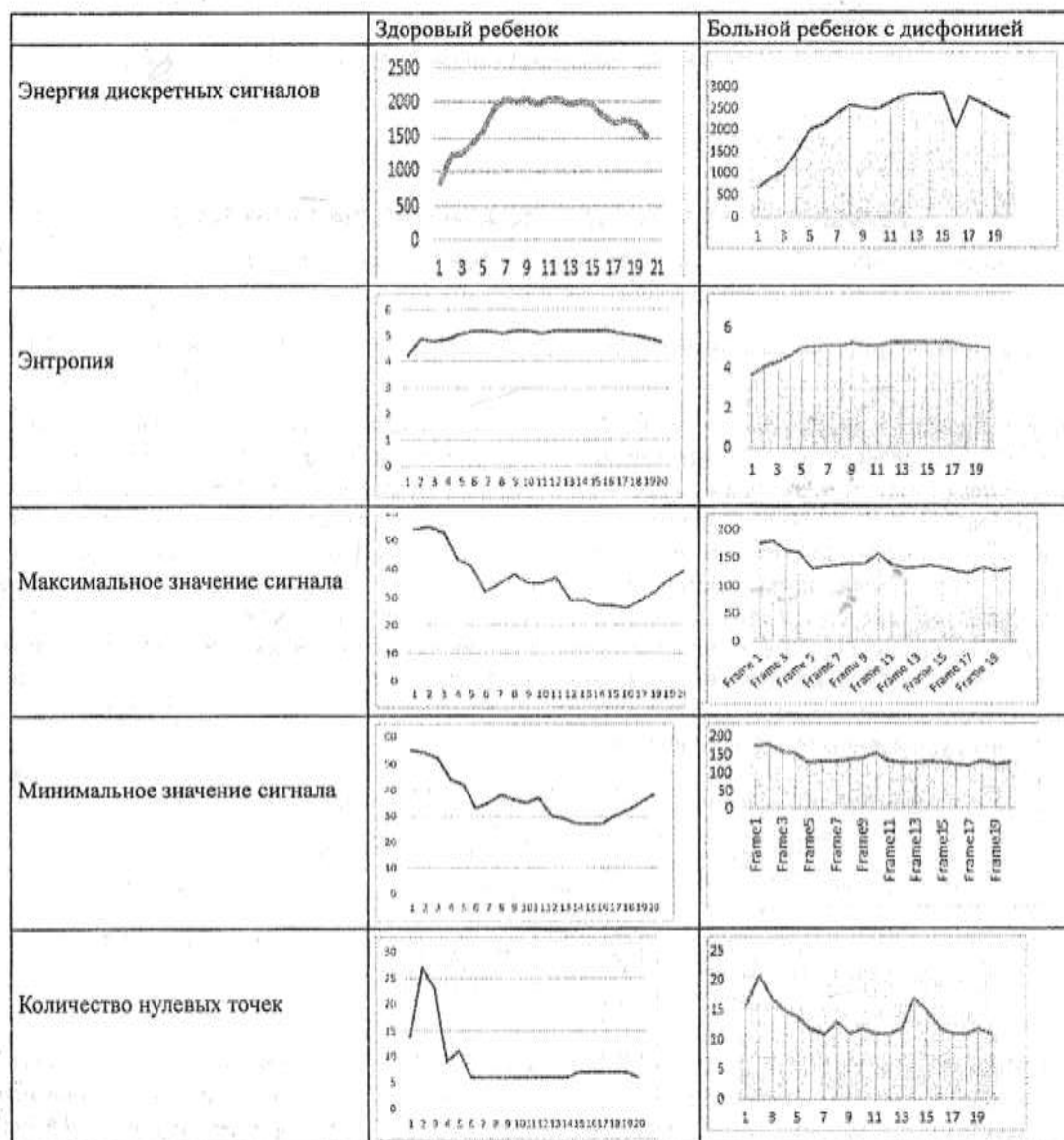
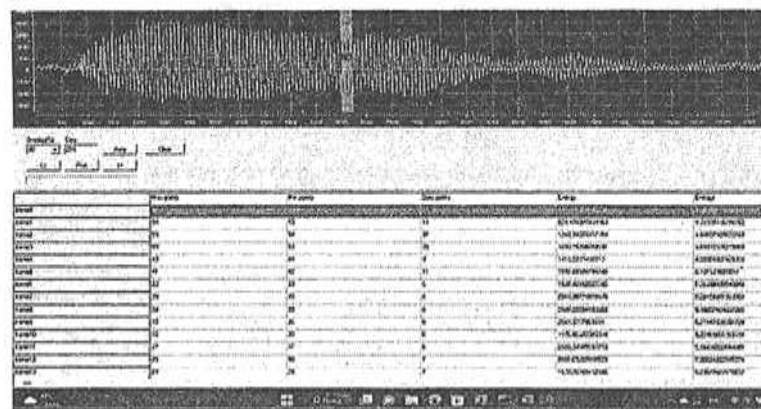
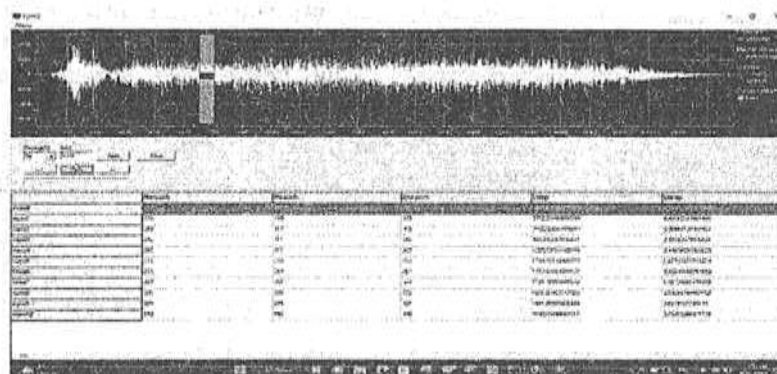


Рис. 2. Диаграммы основных акустических характеристик голоса в группе контроля и группе исследования.

На рисунке 4 показаны параметры аудио сигнала голоса здорового ребенка и ребенка больного с дисфонией.



А – здоровый ребенок



Б – больной ребенок (рубцовые изменения после операции восстановления просвета голосовой щели после рубцового стеноза гортани)

Рис. 4. Параметры аудио сигнала голоса здорового ребенка (А) и ребенка больного с дисфонией (Б).

Проведенный анализ акустических параметров при УГС до и после лечения показал, что характеристика показателя энергии (сила затрачиваемая на выработку голоса) как до так и после лечения достаточно высокая, что свидетельствует о силе затрачиваемой при УГС значительно превышающую необходимую для выработки голоса, выше эталона от 5,5 до 7,5 раз. В исследования показатель энтропии (показатель бесполезных шумов) до лечения был выше эталона, после лечения показатель был ниже энтропии, что означает улучшение голосовых индивиду-

альных характеристик голоса. Однако минимальные и максимальные значения сигнала значительно превышают показатели эталона, что свидетельствует о усилении работы голосовых связок для произведения голоса. Показатель zero после лечения улучшился по сравнению с показателем zero до лечения, однако не достиг эталона. Чем ниже показатель zero, тем более пропорциональны движения голосовых связок, тем более синхронны их колебания. Даже после лечения данный показатель выше эталона почти в 3 раза.

Таблица 6

Характеристика акустических показателей при УГС в динамике лечения

Показатели	energy	entropy	min	max	zero
Контрольная группа	1758 ±934,7	5,05±2,7	36,5±19,7	36,8±18,8	9,2±4,9
УГС до лечения	9582,9 ±2545,5	7,1±1,9	241,6±64,2	244,2± 64,9	43,8±12,3
УГС после лечения	13280,69 ± 7055,37	3,80±2,02	121,12±64,3	120,12 ± 63,8	27,58 ±14,6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенных исследований показал, что показатели акустических характеристик голоса являются объективными характеристиками, при этом их использование в диагностике дисфонии влияет на выбор тактики лечения. Результаты ААГ при дисфонии показали, что патология связана не с физически-

ми изменениями на слизистой, а с другими факторами такими как повышение нагрузки на голосовой аппарат (energy) и фактором асинхронности колебаний голосовых, что связано с психофизической нестабильностью. Это свидетельствует о том, что применение тактики лишь удаления патологического субстрата – узелков не приведет к улучшению голоса, а

необходимы мероприятия оказывающие действие на психическое и физиологическое состояние голосового аппарата – фонопедические и неврологическое воздействие. Таким образом, разработан алгоритм диагностики заболеваний гортани, являющийся обязательным при патологии гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в неотложной детской практике. М., – 2010. – С. 55-65.
2. Завикторина Т.Г., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Кириллов В.И., Шумейко Н.К., Солдатский Ю.Л., Стрыгина Ю.В. Фаринголарингеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей с хроническими заболеваниями гортани. РЖГГК. Том 18, № 3. – 2008. – С. 78–83.
3. Коротченко В.В. Акустический анализ голоса у детей в норме и при заболеваниях гортани. Диссертация кандидата медицинских наук. Ярославль. – 2012. – С.179.
4. Лидовский В. В. Теория информации: Учебное пособие. М.: Компания Спутник+. – 2004. – С.111.
5. Радциг Е.Ю., Булышко Я.Е., Орлова О.С. Нарушение голоса у детей на разных стадиях речевого развития. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 109-112.
6. Степанова Ю.Е. Дисфонии у детей и подростков. Россий. оторинолар. – 2004. – №6. – С. 84 – 86.
7. Фомина, М.В. Профилактика и лечение нарушений голоса у лиц голосоречевых профессий : метод. Указания. Оренбург : ГОУ ОГУ. – 2004. – С.19.
8. Шиленкова В.В. Акустический анализ голоса. Ярославль: Аверс Плюс, – 2015. –С. 176.
9. Behlau M., Madazio G., Oliveira G. Functional dysphonia: strategies to improve patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. – 2015. – Dec 1;6:243-53.
10. Brodnitz F.S. Psychological consideration in vocal rehabilitation. J. Speech Hear. Disord. V. 46, № 1. – 1981. – P. 21-26.
11. Dejonckere P.H., Bradley P., Clemente P. et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Eur. Arch. Otorhinolarygol. 258. – 2001. – P. 77-82.
12. Ford C.N. Clinical experience with inject able collagen for vocal fold augmentation. Laryngoscope. V.96, №7. – 1986. – P. 863-869.
13. G. Degroote 1, J. Simon, S. Borel, L. Crevier-Buchman. The French version of Speech Handicap Index: validation and comparison with the Voice Handicap Index. Фолиа Folia Phoniatr Logop (2011) 64 (1): 20–25. <https://doi.org/10.1159/000328982>
14. Liu X., Zheng Y., Yang J., Zou H. The impact of tonsillectomy with or without adenoidectomy on voice: acoustic and aerodynamic assessments. J. Voice. V. 29, № 3. – 2015. – P. 346-348.
15. Ma E., Yiu E. Multiparametric evaluation of dysphonic severity. J. Voice. 20. – 2006. – P.380-390.
16. Ohlsson A-C, Dotevall H. Voice handicap Index in Swedish. Logoped Phoniatr Vocol. – 2009. – 34:60 – 6.
17. Verdonck-de Leeuw IM, Kuik DJ, De Bodt M, Guimaraes I, Holmberg EB, Nawka T, et al. Validation of the voice handicap index by assessing equivalence of European translations. Folia Phoniatr Logop. – 2008. – 60:173 – 8.

Сдано в набор 01.11.2023. Подписано в печать 28.11.2023.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 65.
Усл. печ. л. 8,7. Уч. изд. л. 12,8.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

