

ЖУРНАЛ гепато-гастроэнтерологических исследований



Ежеквартальный
научно-практический
журнал

№1 (Том I) 2020 год





ISSN 2181-1008 (Online)

Научно-практический журнал
Издается с 2020 года
Выходит 1 раз в квартал

Учредитель

Самаркандский государственный
медицинский институт

Главный редактор:

Н.М. Шавази д.м.н., профессор.

Заместитель главного редактора:

М.Р. Рустамов д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Д.И. Ахмедова д.м.н., проф.;
Л.М. Гарибулина к.м.н., доц.
(ответственный секретарь);
Ш.Х. Зиядуллаев д.м.н., доц.;
Ф.И. Иноятова д.м.н., проф;
М.Т. Рустамова д.м.н., проф;
Б.М. Тожиев д.м.н., проф.;
Н.А. Ярмухamedова к.м.н., доц.

Редакционный Совет:

Р.Б. Абдуллаев (Ургенч)
М.Дж. Ахмедова (Ташкент)
М.К. Азизов (Самарканд)
Н.Н. Володин (Москва)
Х.М. Галимзянов (Астрахань)
С.С. Давлатов (Самарканд)
Т.А. Даминов (Ташкент)
М.Д. Жураев (Самарканд)
А.С. Калмыкова (Ставрополь)
А.Т. Комилова (Ташкент)
М.В. Лим (Самарканд)
Э.И. Мусабаев (Ташкент)
В.В. Никифоров (Москва)
А.Н. Орипов (Ташкент)
Н.О. Тураева (Самарканд)
А. Фейзоглу (Стамбул)
Б.Т. Холматова (Ташкент)
А.М. Шамсиев (Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации

Адрес редакции: 140100, Узбекистан, г. Самарканд, ул. А. Темура 18.
Тел.: +998662333034, +998915497971
E-mail: hepato_gastroenterology@mail.ru.

СОДЕРЖАНИЕ/ CONTENT

Обращение ректора Самаркандинского государственного медицинского института, профессора Ж.А. Ризаева и главного редактора профессора Н.М. Шавази.....	5
--	---

ВЕДУЩАЯ СТАТЬЯ

1. Рустамов М.Р., Шавази Н.М. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕТСКОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ.....	6
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

2. Абдуллаев Р.Б., Якубова А.Б. ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ХОРЕЗМСКОМ ВИЛОЯТЕ.....	9
---	---

3. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Абдурасулов Ф.П. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ.....	12
---	----

4. Волкова Н.Н., Ярмухамедова Н.А. ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО МАРКЕРА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ WFA+-M2BP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	16
---	----

5. Гарифуллина Л.М., Тураева Д.Х. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ТЕРАПИЯ.....	20
--	----

6. Давлатов С.С., Раҳмонов К.Э., Сайдуллаев З.Я. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕИСТЕЧЕНИЕМ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ.....	23
--	----

7. Девятов А.В., Рузibaев С.А., Бабаджанов А.Х. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	28
--	----

8. Дусанов А.Д., Мамурова Н.Н. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА.....	34
---	----

9. Закирова Б.И., Шавази Н.М., Атаева М.С, Лим М.В., Азимова К.Т. КИШЕЧНЫЙ ДИСБИОЗ У ДЕТЕЙ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	38
--	----

10. Кадиров Р.Н. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КРОВОТЕЧЕНИЕМ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА.....	43
--	----

11. Камилова А.Т., Ахмедова И.М., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Султанходжаева Ш.С., Геллер С.И. БАРЬЕРНАЯ ФУНКЦИЯ КИШЕЧНИКА ПРИ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ ФОРМАХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ.....	50
--	----

12. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Арипов А.Н., Худоёрова З.С. АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ СМЕШАННОЙ ФОРМЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ.....	56
---	----

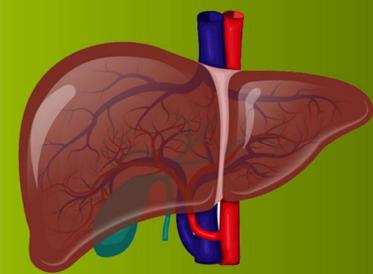
13. Мустафакулов И.Б., Карабаев Х.К., Мизамов Ф.О., Элмуродов Г.К., Умедов Х.А. ТЯЖЕЛАЯ СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА ЖИВОТА.....	63
---	----

14. Мухамаддиева Л.А., Рустамова Г.Р., Гарифуллина Л.М. ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	69
--	----

15.	Назиров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Рузибаев С.А. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОРТОСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	74
16.	Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А. ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С.....	79
17.	Шамсиев Ж.А., Шамсиев А.М., Зайнисев С.С. ГИПОАЦИДНОЕ СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА У ДЕТЕЙ КАК СУЩЕСТВЕННЫЙ ФАКТОР РИСКА ЗАРАЖЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗОМ.....	83
18.	Шеховцев С.А., Курбаниязов З.Б ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ БЕТАИНА, ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И НИКОТИНАМИДА, КАК СОСТАВНОЙ ЧАСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ.....	87
19.	Эргашева М.Я., Ярмухамедова М.К., Локтева Л.М., Гарифуллина Л.М. РОЛЬ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	91
20.	Якубова А.Б., Абдуллаев Р.Б. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕТОТЕРАПИИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ ПРИАРДАЛЬЯ.....	94

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

21.	Уралов Ш.М. ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ МЛАДЕНЦЕВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19.....	98
22.	Ураков Ш.Т., Кенжаев Л.Р. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ К ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	104



JOURNAL OF HEPATO-GASTROENTEROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ ГЕПАТО-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Камилова Алтиной Турсуновна

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Умарназарова Зульхумор Ерназаровна

д.м.н., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Абдулаева Дильрабо Абдуазизовна

к.м.н., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Геллер Светлана Игоревна

младший научный сотрудник, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Султанходжаева Шозода Сайдбакиевна

младший научный сотрудник, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Арипов Абдумалик Нигматович

д.м.н., профессор, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Худоёрова Зухра Сайдмуратовна

младший научный сотрудник, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ СМЕШАННОЙ ФОРМЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ

For citation: Kamilova Altinoy Tursunovna, Umarnazarova Zulkhumor Ermazarovna, Abdullaeva Dilrabo Abduazizovna, Geller Svetlana Igorevna, Sultankhodjaeva Shozoda Saidbakievna, Aripov Abdumalik Nigmatovich, Khudoyorova Zuhra Saidmuratovna. The activity of antimicrobial peptides and pro-inflammatory cytokines in the mixed form of cystic fibrosis in children. Journal of hepato-gastroenterology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.56-62



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2020-1-12>

АННОТАЦИЯ

Цель работы. Определить активность фекальных β -дефензина-2 и кальпротектина и провоспалительных цитокинов у детей раннего возраста при смешанной форме муковисцидоза. Обследованы 37 детей, больных муковисцидозом в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦП. Результаты. Было установлено четырехкратное повышение фекального кальпротектина у детей с муковисцидозом по сравнению с контролем ($p<0,001$). Показатели фекального β -дефензина-2 были увеличены у больных с муковисцидозом в 1,6 раза ($p<0,05$). Результаты измерения активности фактора некроза опухоли альфа у детей с муковисцидозом продемонстрировали повышение его значений у пациентов с муковисцидозом - $6,9+2,3$ нг/мл при норме $4,3+0,7$ нг/мл ($p<0,05$). Наиболее высокие результаты отмечены у ИЛ1 $10,4+3,9$ нг/мл ($p<0,001$), что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса. Таким образом, есть явные доказательства воспаления кишечника у детей со смешанной формой муковисцидоза, что может негативно повлиять на

состоение питания пациента, это, в свою очередь, отрицательно влияет на легочную функцию и выживание. Полученные данные являются основанием для оптимизации терапии, направленной на улучшение функции кишечника.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, фекальный β -дефензин-2, фекальный кальпротектин, провоспалительные цитокины.

Komilova Altinoy Tursunova

Tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston..

Umarnazarova Zulkumor Ernazarovna

Tibbiy fanlar doktori, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

Abdullaeva Dilrabo Abduaizizovna

Tibbiyot fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

Geller Svetlana Igorevna

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

Sultonxodjaeva Shozoda Saidbakieva

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

Aripov Abdumalik Nigmatovich

Tibbiyot fanlari doktori, professor, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

Xudoyorova Zuxra Saidmuratovna

Kichik ilmiy xodim, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya ilmiy amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,O'zbekiston.

BOLALARDA MUKOVISSIDOZ ARALASHGAN ShAKLIDAGI ANTIMIKROB PEPTIDLAR VA YALLIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLAR FAOLLIGI

ANNOTASIYA

Tadqiqot maqsadi. Kichik yoshli bolalarda mukovissidozni aralash shaklida fekal β -defenzin 2, fekal kal'protektin va yallig'lanishgacha sitokinlar miqdori faolligini aniqlash. RIPIATM gastroenterologiya bo'limida davolanayotgan mukovissidozli 2 oylikdan 3 yoshgacha 37 nafar bolalar tekshirildi. Mukovissidozli bolalarda fekal kal'protektin miqdorini ko'rsatkichlaridan 4,4 baravarga ortishi kuzatildi ($r<0,001$). Mukovissidozli bemorlarda fekal V defenzin 2 miqdori 1,6 baravarga oshganligini ko'rsatdi ($>0,05$). Mukovissidozli bemorlarda al'fa nekroz o'sintiasi omili faolligini o'lchash, ushbu bemorlarda ko'rsatkichlar, normadagi 4,3+0,7 yed ($r<0,05$) dan 6,9+2,3 gacha oshganligini ko'rsatdi. Eng yuqori oshgan ko'rsatkichlar IL1 10,4+3,9 ($r<0,001$) da qayd etildi, bu yallig'lanish jarayonini qo'llab-quvvatlashda ishtirot etuvchi makrofaglar faolligini oshganligini ko'rsatadi. Shunday qilib, mukovissidozni aralash shaklida bolalarda ichaklar yallig'langanligini yaqqol isboti mavjud, buni bemorni ovqatlanishiga negativ ta'sir ko'rsatishi natijasida, o'pka funksiyasiga va yashab ketishga salbiy ko'rsatadi. Olingan natijalar ichaklar funksiyasini yaxshilashga qaratilgan davolashni optimallashtirish uchun asos bo'lib hisoblanadi.

Kalit so'zlar: bolalar, pufakchali fibroz, najas β -defensin-2, najasli kalprotektin, yallig'lanishga qarshi sitokinlar.

Kamilova Altinoy Tursunova

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Umarnazarova Zulkhumor Ernazarovna

Doctor of Medical Sciences, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Abdullaeva Dilrabo Abduaizizovna

PhD, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Geller Svetlana Igorevna

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and

Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Sultonkhodzhaeva Shozoda Saidbakieva

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the
Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Aripov Abdumalik Nigmatovich

Doctor of Medical Sciences, Professor, Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health
of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

Khudoyorova Zukhra Saidmuratovna

Junior Research Fellow, Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

THE ACTIVITY OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE MIXED FORM OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

ABSTRACT

Determine the activity of fecal β -defensin-2 and calprotectin and pro-inflammatory cytokines in young children with a mixed form of cystic fibrosis. The study involved 37 children with cystic fibrosis aged 2 months to 3 years, who were hospitalized in the Department of Gastroenterology RSSPMC of Pediatrics. It was found a four-fold increase in fecal calprotectin in children with cystic fibrosis compared with the control ($p < 0.001$). Fecal β defensin-2 was increased 1.6 times in patients with cystic fibrosis ($p < 0.05$). The results of measuring the activity of tumor necrosis factor alpha in children with cystic fibrosis showed an increase in its values in patients with cystic fibrosis - $6.9 + 2.3 \text{ ng / ml}$ at a rate of $4.3 + 0.7 \text{ ng / ml}$ ($p < 0.05$). The highest results were observed in IL1 $10.4 + 3.9 \text{ ng / ml}$ ($p < 0.001$), which reflects the increased activity of macrophages involved in maintaining the inflammatory process. Thus, there is clear evidence of intestinal inflammation in children with a mixed form of cystic fibrosis, which can negatively affect the patient's nutritional status, which in turn adversely affects pulmonary function and survival. The data obtained are the basis for optimizing therapy aimed at improving bowel function.

Key words: children, cystic fibrosis, fecal β -defensin-2, fecal calprotectin, pro-inflammatory cytokines.

Актуальность: Муковисцидоз (МВ) — моногенно наследуемая патология у детей, которая является важной медико-социальной проблемой в большинстве развитых стран. Социальная значимость в первую очередь связана с ранней инвалидизацией больных, и трудностями диагностики. Распространенность муковисцидоза в Республике Беларусь составляет 1:8000 новорожденных, в России – 1:4900, в большинстве стран Европы эти цифры колеблются от 1:2000 до 1:5000 [4, 14].

По статистическим данным отделения гастроэнтерологии Республиканского специализированного медицинского центра педиатрии удельный вес больных с муковисцидозом вырос в 5 раз за последние 5 лет.

Антибиотические пептиды представляют собой пептидные антибиотики, которые действуют как важный эффектор врожденного иммунитета, и экспрессируются, в слизистой оболочке кишечника при постоянном контакте с кишечной микробиотой. [23, 16, 20]. Важными компонентами иммунной системы человека и животных являются β -дефензины-2. [6, 12]. β -дефензины-2 действуют антибактериально, связываясь с наружной оболочкой бактерий и образуя в ней микропоры, что в итоге нарушает ее целостность и ведет к их гибели [9].

Дефензины человека представлены 2 субсемействами: α - и β -дефензины. Альфа-дефензины, в своем большинстве, находятся в гранулах нейтрофилов. Поэтому, их назвали пептидами нейтрофилов человека. На данный момент у человека известно 6 β -дефензинов: hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4, hBD-5, hBD-6 [1, 5].

Известно, что β -дефензины образуются в эпителии слизистых во всех отделах ЖКТ, поджелудочной и слюнных железах, коже и в некоторых субпопуляциях лейкоцитов [24]. У здоровых людей в плазме

обнаруживается очень низкий уровень дефензинов (от неопределенных величин до 50-100 нг/мл). В условиях воспалительных процессов в организме, например, сепсиса, содержание дефензинов может многократно возрастать [24]. В кишечнике β -дефензины-2 контролируют процессы прикрепления и проникновения микробов [9]. β -дефензины-2 соединяются с дендритными клетками кишечника, экспрессируют хемокиновый receptor и, наряду с Т-лимфоцитами, регулируют хемотаксис к микробам. Таким образом, они принимают участие в адаптивной фазе иммунного ответа. Кроме того, стимулируют продукцию интерлейкина-8 и хемотаксис нейтрофилов, вызывая дегрануляцию тучных клеток. β -Дефензины-2 тормозят фибринолиз, способствующий распространению инфекции. β -Дефензин-2 представляет собой основной защитный фактор кишечного эпителия, предупреждая адгезию микроорганизмов в отсутствии воспаления. Его экспрессия является реакцией только на воспалительные и инфекционные стимулы [21]. Дефензины играют значительную роль в качестве регуляторного механизма, гармонизирующего отношения между макроорганизмом и микроорганизмами, обладают антибактериальным, противовирусным, антифунгальным, противовоспалительным, ранозаживляющим действием. Более того, β -дефензины-2 в современной литературе рассматриваются как лекарства нового поколения, которые можно будет использовать, как антибактериальные средства, как модуляторы воспаления и, возможно, при терапии рака. Кроме того, β -дефензины-2 играют важную роль в генезе аутоиммунных заболеваний [5].

Фекальный кальпротектин относится к эндогенным АМП и представляет собой цитозольный нейтрофильный кальций-связывающий белок S100, характеризуется

низким молекулярным весом (36 кДа). Фекальный кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации или гибели и вовлекается в активный воспалительный процесс. Кроме того, он обнаруживается в моноцитах и в илеальных эозинофилах. Кальпротектин был впервые обнаружен в 1980 году М. К. Fagerhol с соавторами, которые первоначально называли его "белок L1". Он составляет до 60 % от внутриклеточной жидкости в нейтрофилах, ответственных за первичную иммунную реакцию лейкоцитов, а также обладает противомикробными, фунгицидными и антипrolиферативными свойствами [18]. При иммунном ответе на воспалительный процесс в кишечнике с участием нейтрофилов, фекальный кальпротектин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [3]. Фекальный кальпротектин является стабильным химическим веществом и медленно разлагается протеазами микроорганизмов. В результате прямое обнаружение кальпротектина в кале проясняет степень воспалительного иммунного ответа в различных регионах ЖКТ [10,7].

В настоящее время известна роль цитокинов в развитии и поддержании хронического воспалительного процесса, в том числе при муковисцидозе. Цитокины, являясь начальным звеном активации иммунного ответа, определяют эффективность и тип иммунологического реагирования на инфекционные и неинфекционные агенты, принимают непосредственное участие в развитии и регуляции воспалительных, иммунных реакций. Характер воспалительного ответа зависит от индивидуального ансамбля высоко- и низкопродуцирующих вариантов генов про- и противовоспалительных цитокинов. [13, 11,8,15].

Некоторые вопросы клинической диагностики муковисцидоза требуют дальнейшего изучения, есть немало нерешенных проблем, касающихся дифференциальной диагностики и прогнозирования исхода заболевания. Необходимость дальнейшего изучения патогенетических звеньев муковисцидоза у детей, уточнение особенностей его течения, а также разработка эффективных методов лечения очевидны, актуальны и имеют научную и практическую значимость.

В связи с этим, целью исследования явилось определение активности фекального β -дефензина-2, фекального кальпротектина и провоспоспалительных цитокинов у детей раннего возраста при смешанной форме муковисцидоза

Материалы и методы. Нами обследовано 37 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 2 месяцев до 3 лет, находящихся на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии РСНПМЦП МЗ РУз. Показатели физического развития оценивались по стандартам физического развития детей, рекомендованными ВОЗ в 2006 г. Диагноз муковисцидоз был поставлен на основании типичной клинической картины заболевания, повышения трипсина в крови, установленного до 8 недель жизни, повышения хлоридов пота более 60 мэкв/л (по методу Гибсона-Кука), генетических исследований.

Общеклиническое обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования.

Существовал ряд вопросов, которые были разработаны для детей с муковисцидозом. В анамнезе внимание обращалось на сроки отхождения мекония, продолжительность неонатальной желтухи, проводился ли неонатальный скрининг, были ли эпизоды выпадения прямой кишки, случаи диссеменированного внутрисосудистого свертывания в раннем детстве, уточнялось наличие родственного брака, случаи летальных исходов предыдущих детей.

Также пациенты были проконсультированы узкими специалистами по мере необходимости (генетик, аллерголог, пульмонолог, невропатолог и т.д.). При необходимости выполнялось МСКТ-исследование органов брюшной полости.

Из параклинических методов исследования нами были использованы: общий анализ крови, кала, кал на скрытое кровотечение, анализ мочи, биохимия крови.

Определение β -дефензина-2 проводилось с помощью Иммуноферментного набора для количественного *invitro* определения β -дефензина в образцах кала производства фирмы Immundiagnostics (Германия). Принцип метода заключался в следующем: β -дефензин-2, содержащийся в стандартах и образцах, связывается с присутствующими в избытке поликлональными антителами к β -дефензину, отсорбированными в лунках микропланшета. При последующей промывке из лунок удаляются все не связавшиеся компоненты, а количественная оценка связавшегося β -дефензина-2 выполняется при добавлении биотинилированных поликлональных антител к β -дефензину 2. Эти антитела выявляют с помощью стрептавидина, конъюгированного с пероксидазой. Количество субстрата, конвертированного пероксидазой, прямо пропорционально количеству связавшегося β -дефензина -2 и может быть измерено фотометрически при длине волны 450 нм.

Измерение уровня фекального кальпротектина проводилось с использованием набора «Human Fecal Calprotectin» производства фирмы Hycult Biotech (Нидерланды) для его количественного определения в образцах кала. Метод – твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). При постановке анализа биотинилированные антитела захвата и конъюгированные с пероксидазой хрена меченные антитела будут связываться с кальпротектином, присутствующим в смеси стандарта и образца. Биотинилированные антитела захвата связываются с лунками, покрытыми стрептавидином, в комплексе со стандартом или образцами и конъюгированными с пероксидазой хрена мечеными антителами. Конъюгированное с пероксидазой хрена мечено антитело будет реагировать с субстратом, тетраметилбензидином (ТМБ). Ферментативную реакцию останавливают добавлением щавелевой кислоты.

Определение ФНО-альфа проводилось в сыворотке крови набором реагентов производства фирмы Вектор Бест (Россия). Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа.

Уровень интерлейкина 1 β определялся в сыворотке крови набором реагентов для иммуноферментного анализа производства Вектор Бест (Россия). Метод

определения основан на трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к ИЛ-1бета.

Результаты и обсуждение.

Одним из характерных симптомов муковисцидоза у наших пациентов являлся кашель с отделением вязкой мокроты, который наблюдался у 34 (91,0%) детей, частота кашля от возраста не зависела и между группами достоверной разницы не было (таблица 1). Учащенное дыхание и втяжение нижней части грудной клетки у детей до 1 года зарегистрировано в 1,7 раза чаще по сравнению с детьми старше 1 года. Деформация грудной клетки и тяжелая белково-энергетическая недостаточность (-3CO) в обеих возрастных группах были зарегистрированы с одинаковой частотой. В группе детей в возрасте до 1 года у каждого 4-го пациента наблюдался дефицит веса -4CO, у детей старше 1 года этот показатель встречался 1,4 раза реже 5(25,0%) и 3(17,6) соответственно. Дефицит МРИ выявлен у 100% детей, но МРИ -3CO и -4CO зарегистрирован у 33(89,2%).

Таблица 1

Клинические признаки детей с муковисцидозом в зависимости от возраста детей

Признаки	до 1 года n=20		1-3 года n=17		n=37	
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
Кашель с густой, вязкой мокротой	18	90,0	14	82,3	34	91,0
учащенное дыхание	12	60,0	6	35,3	18	48,6
Втяжения грудной клетки	12	60,0	6	35,3	18	48,6
Деформация грудной клетки	7	35,0	6	35,2	13	35,1
Дефицит веса:	20	100	17	100	37	100
-2CO	7	35,0	8	47,1	15	40,5
-3CO	8	40,0	6	35,2	14	37,8
-4CO	5	25,0	3	17,6	8	21,6
МРИ -2 CO	2	10,0	2	11,7	4	10,8
МРИ -3CO	10	50,0	9	52,9	19	51,4
МРИ -4CO	8	40,0	6	35,2	14	37,8
Низкий рост	3	15	5	29,4	8	21,6
Метеоризм выраженный	17	85	9	52,9	26	70,3
Рвота	5	25,0	9	52,9	14	37,8
Потливость	20	100	17	100	37	100
Увеличение печени	6	30,0	9	47,3	15	40,5
Замазкообразный жирный стул	20	100	17	100	37	100
Полифекалия	15	75,0	11	64,7	26	70,3
Оsmотическая диарея	17	85,0	14	82,3	31	83,8
Смешанная диарея (осмотическая +секреторная)	3	15,0	3	17,6	6	16,2

Метеоризм наблюдался у 100% детей, но выраженный метеоризм у детей в возрасте, до 1 года отмечался 1,6 раза чаще 17(85,0%) и 9(52,9%) соответственно. Рвота 2-3 раза в сутки, через 1-2 часа после приема пищи наблюдалась у каждого четвертого ребенка в возрасте до 1 года и более чем у каждого второго пациента старше 1 года - 5(25%) и 9(52,9%) соответственно. Выраженная потливость, замазкообразный жирный стул и стеаторея были

характерны для каждого ребенка с муковисцидозом. У 31(83,8%) детей диарея была осмотического характера, в обеих возрастных группах встречалась с одинаковой частотой 17(85,0%) и 14(82,3%).

Длительная физиологическая желтуха после рождения были отмечены у 19 детей (51,4%). При исследовании биохимических параметров сыворотки крови у детей с муковисцидозом существовало преимущественное повышение АСТ, которое мы наблюдали у 23(62,2%) пациентов, повышение АЛТ встречалось 2,3 раза реже в 10 (27,0%) случаев (табл 2). Повышение общего билирубина нами зарегистрировано почти у каждого третьего пациента в основном за счет его прямой фракции 4(40,0%).

Снижение фибриногена в сыворотке крови установлено у 6(16,2%) пациентов. Анализ времени рекальцификации показал удлинение этого показателя у 14(37,8%) больных с муковисцидозом, у 6(16,2%) выявлена тромбоцитопатия.

Холестаз характеризовался увеличением в сыворотке крови коньюгированной фракции билирубина, что было зафиксировано у 15(40,5%) больных с муковисцидозом.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у детей с муковисцидозом

Признаки	Абс (%) n=37
Повышение АЛТ	10(27,0%)
Повышение АСТ	23(62,2%)
Повышение билирубина -общего -прямого	10(27,0%) 4(40,0%)
Снижение уровня фибриногена	6(16,2%),
Удлинение времени рекальцификации	14(37,8%)
Тромбоцитопения	6(16,2%)

Наши исследования продемонстрировали значимое повышение фекального кальпротектина у детей с муковисцидозом, у которых наблюдалось превышение его значений в 4,4 раза ($p<0,001$). Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования [17], которые были первыми исследователями, оценившими неинвазивные методы измерения кишечного воспаления с использованием фекального кальпротектина.

Показатели фекального β -дефензина- 2 были увеличены у больных с муковисцидозом в 1,6 раза (таб 3). Известно, что β -дефензины образуются в эпителии слизистых во всех отделах ЖКТ, поджелудочной и слюнных железах, коже и в некоторых субпопуляциях лейкоцитов [24]. Учитывая тот факт, что β -дефензины- 2 синтезируются эпителиоцитами слизистой желудочно-кишечного тракта, в том числе, желудка, в ответ на какой-либо повреждающий фактор, ученые считают, что β -дефензин-2 можно рассматривать в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки [25].

Таблица 3
Показатели АМП и провоспалительных цитокинов при синдроме мальабсорбции у детей

Показатели	Муковисцидоз n=37	Контрольная группа. n=20	Достоверность
Фекальный кальпротектин нм кг/кг	87,7+18,1	19,95+1,1	<0,001
Фекальный β-дефензин нг/мл	108,2+11,3	64,3+2,4	>0,05
Сывороточный фНО пг/мл	6,9+2,3	4,28±0,67	>0,05
Сывороточный ИЛ1 пг/мл	10,4+3,9	2,05+0,03	<0,001

Результаты измерения активности фактора некроза опухоли альфа у детей продемонстрировали повышение его значений у пациентов с муковисцидозом, которые составили 6,9+2,3 при норме 4,3+0,7 ед (р<0,05), но наиболее высокие цифры повышения отмечены у ИЛ1, что отражает повышенную активность макрофагов, участвующих в поддержании

воспалительного процесса. Таким образом, полученные данные демонстрируют, что кишечный микросудистый эндотелий слизистой оболочки кишечника может реагировать на локально генерируемые цитокины и продуцировать сильные провоспалительные медиаторы.

Высокая концентрация цитокинов в сыворотке крови свидетельствует о выраженной активности воспаления [2]. В связи с полученными данными представляет интерес результаты исследований [19,22].

Palomo J и соавт., которые предположили, что одним из факторов, объясняющих неоднородность тяжести заболевания легких при муковисцидозе, являются вариации в семействе генов, влияющих на биологию интерлейкина-1 (IL-1), который способствует обнаружению и поддержанию инфекции *Pseudomonas aeruginosa* на животных моделях муковисцидоза.

Выводы. Таким образом, есть явные доказательства воспаления кишечника у детей со смешанной формой муковисцидоза, которое может негативно повлиять на состояние питания пациента, что, в свою очередь, отрицательно влияет на легочную функцию и выживание. Полученные данные являются основаниям для оптимизации терапии, направленной на улучшение функции кишечника.

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателецидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7. – С. 161–171.
2. Акбыева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны//Современные проблемы науки и образования.- 2017. - №2.
3. Баранов А. А., Потапов А. С., Цимбалова Е. Г. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2011. - №6. - С. 36-41.
4. Бельмер С. В. и др. Болезни поджелудочной железы у детей / -М.:Медпрактика-М, 2015. -452 с.
5. Будниха, А. С. β-дефензины: свойства и функции / А. С. Буднихи, Б. В. Пинегин // Рос.аллергол. журн. – 2008. – № 3. – С. 15-21.
6. Ващенко, В. И. Противомикробное и противовирусное действие дефензинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В. И. Ващенко, В. Н. Вильянинов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 3-37.
7. Геллер С.И., Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Дустмухамедова Д.Х., Султанходжаева Ш.С. Диагностическая значимость антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей. Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 26–28 марта 2019 г. Стр. 157-159.
8. Иванова, О.Н. Муковисцидоз у детей / О. Н. Иванова // Успехи соврем. науки. -2017. -No 7. -С. 180-183.
9. Ильяшенко, М. Г. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у больных язвенным колитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Ильяшенко Мария Георгиевна; [Ростовский гос. мед. университет]. – Ростов-на-Дону, 2014. – 26 с
10. Камилова А.Т. Ахмедова И.М. Геллер С.И. Диагностическое значение фекального капротектина и лактоферрина при различных вариантах ААД у детей. Журнал теоретической и клинической медицины, 2018, №6, стр57-61.
11. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Российское общество медицинских генетиков Российское респираторное общество Союз педиатров России Общероссийская общественная организация «Всероссийская ассоциация для больных муковисцидозом». Москва,2016г.
12. Мамчур, М. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами / М. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврический мед.биол.вестн. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 315–321.
13. О. И. Симонова и др. Муковисцидоз [Электронный ресурс]: руководство для врачей / Москва :ПедиатрЪ, 2014. -84 с. -(Болезни детского возраста от А до Я; вып. 5). (616-056.7-053.2(035) М 90)
14. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Капранов Н.И. и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // Педиатр. -2016. -No 1. -С. 80-96.
15. Шерман В. Д., Каширская Н. Ю., Кондратьева Е. И. и др. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращением) // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. -2017. -No 2. -С. 90-98.

16. Antimicrobial peptides in clinical development: Peptide trends June 2016. Mode of access: <http://www.bakhem.com/service-support/newsletter/peptide-trends-june-2016/>.
17. E. Bruzzese, V. Raia, G. Gaudiello et al., "Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 20, no. 7, pp. 813–819, 2004
18. El-Badry A., Sedrak H., Rashed L. Faecal Calprotectin in Differentiating between Functional and Organic Bowel Diseases // *Arab Journal of Gastroenterology*. - 2010. - Vol.11. - P.70-73.
19. Hara Levy, MD1,2,3,* Amy Murphy, PhD2,4, Fei Zou, PhD5, Craig Gerard, MD, PhD1,2, Barbara Klanderman, PhD3, Brooke Schuemann, BS3 IL1B Polymorphisms Modulate Cystic Fibrosis Lung Disease Pediatr Pulmonol. 2009 June ; 44(6): 580–593.,
20. Heubi JE, Schaeffer D, Ahrens RC, Sollo N, Strausbaugh S, Graff G, Jain R, Witte S, Forssmann K. Safety and efficacy of a novel microbial lipase in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. *J Pediatr*. 2016; 176: 156-61.
21. J. Keohane, C. O'Mahony, S. O'Mahony et al. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – № 8. – P. 1788, 1789-1794; quiz 1795.
22. Palomo J, Marchiol T, Piotet J, Fauconnier L, Robinet M, et al. (2014) Role of IL-1 β in Experimental Cystic Fibrosis upon *P. aeruginosa* Infection. *PLoS ONE* 9(12): e114884
23. Pasupuleti M, Schmidtchen A, Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit Rev Biotechnol* 2012; 32:143-171.
24. Sumako, Y. Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts / Y. Sumako, M. Hiroshi, I. Hiroshi // *Life Sci.* – 2007. – № 20. – P. 1736–7817.
25. T. Ohara, T. Morishita, H. Suzuki et al. Investigation of the possibility of human-beta defensin 2 (hBD2) as a molecular marker of gastric mucosal inflammation // *Hepatogastroenterology*. – 2005. – № 52. – P. 1320–1324.

**ЖУРНАЛ ГЕПАТО-
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ**

НОМЕР 1, ВЫПУСК 1

**JOURNAL OF
HEPATO-GASTROENTEROLOGY
RESEARCH**
VOLUME 1, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000