

БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ БРУЦЕЛЛЁЗНИ КЛИНИК - ИММУНОЛОГИК ҲОЛАТИ

Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Беморларни 93,6% қишлоқ аҳолиси ва шахсий хўжалигида катта ва йирик шохли ҳайвонлари бўлиб, уларни парваришида фаол қатнашган. Барча беморлар охириги 4 ойдан 3-4 йилгача ўтган вақт ичида бруцеллезнинг ўткир ва ярим ўткир шакллари билан оғриган, лекин шифохонага кечикиб (2-3 ойдан 11 ойгача) мурожаат қилган ва тўлиқ даволанмаган. Натижада касалликнинг сурункали клиник шакли ривожланган. Беморлар шифохонага ҳар хил шикоятлар билан келган: тез-тез ҳароратнинг кўтарилиб туриши, беҳоллик, терлаш, уйқунинг бузилиши, асабийлашиш, оёқ ва қўл мушакларида, йирик ва майда бўғимларда, жигарда оғриқ ва ҳ. 94,6% беморларда серологик реакциялар мусбат бўлган. Иммунологик текширувда барча беморларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет тизимида етишмовчилик ва номутаносиблик борлиги аниқланган. Цитокинлар тизимида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар миқдорини назоратга нисбатан ишончли равишда ИФН-γ нинг камайиш фонида ошганлиги ва бу ҳолат организмда яллиғланиш жараёни кечаётганлигидан гувоҳ бераётганлиги аниқланган.

Калит сўзлари: сурункали бруцеллез, эпидемиология, иммунитет, иммуноглобулинлар, цитокинлар, иммунопатология.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

Атаходжаева Д.Р., Мирзаева М.А.,

Тошкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

93,6% больные были жителями села и в частном хозяйстве содержали крупные и мелкие рогатые скоти, а при уходе с ними были в контакте. Все больные от 4-х месяцев в последние 3-4 года перенесли острый и подострый бруцеллез. Однако они обратились в больницу поздно (от 2-3 месяцев до 11 месяцев) и недолечившись выписывались из больницы, в результате развивалось вторично-хронический бруцеллез. В больницу они обратились с различными жалобами: частое температура, слабость, потение, нарушение сна, нервозность, боли в мышцах, в руках и ногах, крупных и мелких суставах, в области печени и т.д. У 94,6% больных серологические реакции были положительными. При иммунологическом обследовании выявляли дисбаланс как в клеточном, так и в гуморальном звене иммунитета. В цитокиновом ряде концентрация провоспалительные и противовоспалительные интерлейкины достоверно были повышены по сравнению с контролем на фоне снижения ИФН-γ. Данное показание свидетельствовало о развитии воспалительного процесса в организме больных.

Ключевые слова: хронический, бруцеллез, эпидемиология, иммунитет, иммуноглобулины, цитокины, иммунопатология.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRUCELLOSIS

Atakhodjaeva D.R., Mirzaeva M.A.,

Tashkent Pediatrics Medical Institute.

✓ Resume,

93.6% of patients and in private households contained large and small cattle, as well as upon contact. All patients from 4 months in the next 3-4 years suffered acute and subacute brucellosis. Unexpectedly, they went to the hospital late (from 2-3 months to 11 months) and were left untreated from the hospitals, as a result of which secondary chronic brucellosis developed. They brought to the hospital with various complaints: frequent temperature, weakness, sweating, sleep disturbance, nervousness, pain in the muscles, arms and legs, large and small joints, in the liver, etc. In 94.6% of patients, serological reactions were positive. An immunological examination revealed an imbalance in both cellular and humoral immunity. In the cytokine series, the concentration of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins was significantly increased in comparison with the control against the background of a decrease in IFN-γ. This indication testified to the development of the inflammatory process in the body of patients.

Key words: chronic, brucellosis, epidemiology, immunity, immunoglobulin, cytokine, immunopathology.

Долзарблиги

Дунёда ҳозиргача бруцеллёз бўйича эпидемиологик ва эпизоотологик ҳолатларнинг кўп учраши айрим мамлакатлар учун жиддий ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб келмоқда, чунки бруцеллёз касаллиги, олиб борилаётган эпизоотологик ва эпидемиологик назоратга қарамасдан, нафақат иқтисодий ривожланмаган, балки иқтисодий ривожланган мамла-

катларда ҳам ветеринария ва тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (1,2). Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра, "...ҳар йили 500 000 дан ортиқ бруцеллёз билан касалланган беморлар рўйхатга олинади" ва ЖСС ташкилотининг баҳолаши бўйича бруцеллёз инсон ва ҳайвонлар учун умумий бўлган катта ижтимоий ва иқтисодий зарар келтирувчи зооноз касалликлари бешлигига киради [3]. Ушбу ҳолат, кўпчилик МДХ мамла-

катларида, шу жумладан Қозоғистон ва Ўрта Осиё республикаларида, айниқса эпидемик ўчоқлик минтақалар учун, амалий тиббиётда мураккаб муаммоларига қолмокда [4,5,6,7]. Ушбу ҳолат аҳоли орасида бруцеллезни эрта ташхислаш, беморларда ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг кўрсаткичларини, цитокинлар фаоллигини аниқлаш ва олинган натижаларга қараб иммунокоррекцияни вақтида олиб боришни тақозо қилади.

Бруцеллезда патогенезнинг асосини, организмдаги иммунокомпонент ҳужайраларнинг этиологик агент таъсирига берган жавоби ташкил қилади. Иммунопатогенезнинг кўп қирраллиги ва мураккаблиги, клиник кўринишининг хилма - хиллиги ташхис қўйиш ва даволашнинг қийинлашишига олиб келади. Ҳозиргача эришилган ютуқларга қарамасдан, даволашнинг замонавий усуллари барча ҳолатларда ҳам организмнинг бруцеллалардан халос бўлишини таъминлай олмайди. Касалликнинг бошланишини аниқлаш ва даволашнинг ишончли, самарадор тактикасини танлаш учун умумий ва махсус кўрсаткичлар билан бир қаторда беморнинг иммун ҳолати кўрсаткичларини аниқлаш ҳам муҳим аҳамиятга эгадир [8,9,10,11,12,13,14].

Бруцеллезнинг ўткир ва ўткир ости шакилларида кечикиб ташхис қўйиш, вақтида ва етарлича даволамаслик натижасида касалликнинг сурункали шакли ривожланади. Кўпчилик ҳолларда сурункали бруцеллез, махсус антигенлар таъсирида организмда ўта сезгирликнинг кучайиши натижасида кўпгина аъзо ва тизимларда яққол ўчоқли ўзгаришлар билан кечади.

Юқорида айтилганларни эътиборга олганда, сурункали бруцеллезда клиник-иммунологик кўрсаткичларни батафсил ўрганиш ва олинган натижалардан самарали фойдаланиш ҳозирги куннинг долзарб муаммоларидан бири деб ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади: эндемик ўчоқларда сурункали бруцеллез билан оғриган беморларда клиник - иммунологик кўрсаткичларнинг ҳолатини аниқлаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари: тадқиқот учун асос қилиб, Ўзбекистон Республикасининг эндемик ўчоқларида яшовчи, 19 ёшдан 65 ёшгача бўлган, сурункали бруцеллез билан оғриган 94 нафар беморлар текширувининг маълумотлари олинди. Беморларнинг 68 (72,3%) нафарини эркаклар, қолган 26 (27,7%) нафарини аёллар ташкил қилди. Ташхис клиник ва лаборатор текширишларидан олинган маълумотлар, ҳамда эпидемиологик анамнез асосида аниқланди.

Беморларга ташхис қўйишда қуйидаги усуллардан фойдаланилди: серологик усулда беморларнинг қон зардобини текширишда Хедльсон, Райт агглютинация реакциялари ва пассив гемагглютинация (ПГАР) реакцияси қўлланилди.

Иммун ҳолатни текшириш, периферик қондаги лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляциялари (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD23+, CD25+) мембранали маркерлар билан РФ ССВ нинг ИТИ (Москва, "Сорбент") ишлаб чиқарган антилимфоцитар антителолардан фойдаланиб, моноклонал тестлар ўтказиш йўли билан аниқланган.

Цитокинлар (IL-1 γ , IL-6, IL-4, IL-10) ва γ -интерферон (IFN- γ) ларнинг ва зардобдаги иммуноглобулинлар (IgA, IgM, IgG) нинг миқдори қаттиқ фазали иммун-фермент текширувида "Вектор Бест" (Новосибирск) тест тизими бўйича аниқланган. НСТ тести Parc et al. (1968) ва М.Г.Шубич, М.Г.Медниковлар (1978) модификацияси асосида бажарилган.

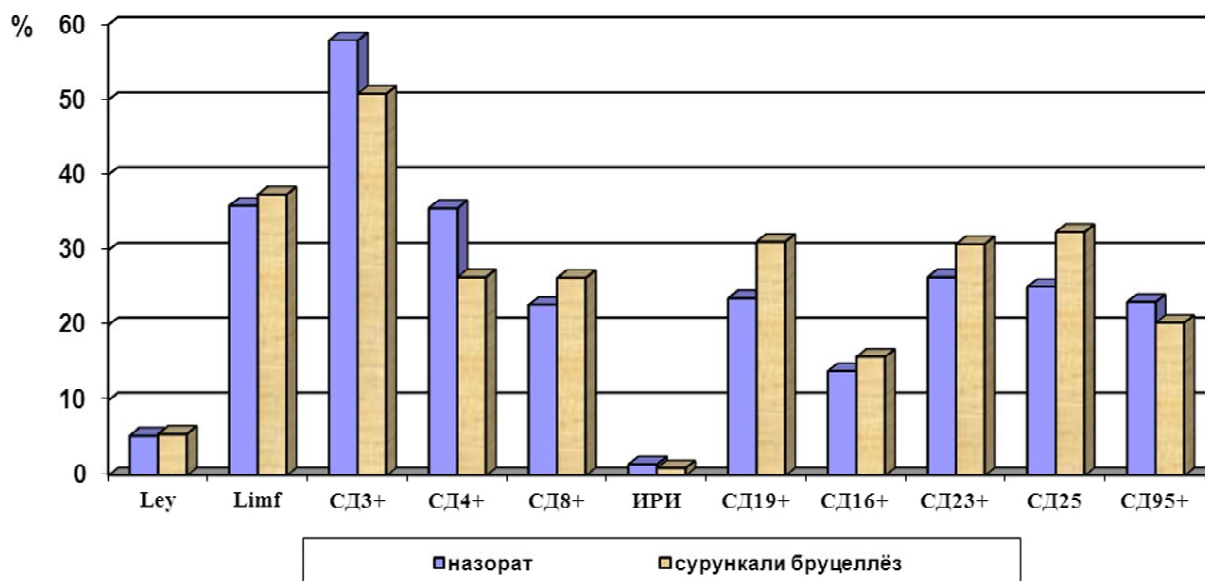
Натижа ва унингмуҳокамаси

Олинган маълумотларга кўра ҳамма беморлар шахсий ҳўжалигида чорва молларини парвариши билан шуғулланганлиги аниқланди. Улар орасида 68,1%(64) беморлар тўрт ойдан икки йилгача бўлган даврда, қолган беморларнинг 28,7%(27) сўнги уч-тўрт йил ичида бруцеллезнинг ўткир ва ярим ўткир шакллари билан оғриб ўтган. 93,6% (88) беморларда бруцеллез билан зарарланишнинг манбаси ва механизми аниқланди. 68,1% беморларга касаллик мулоқат йўли билан, 19,1%(18) га алиментар ва 11,7(9) % га аралаш йўл (мулоқат ва алиментар) билан юққанлиги аниқланди. Қолган олтита бемор касаллик қандай юққанлигини айтиолмади. Беморлар стационарга умумий ҳолсизлик, бош оғриши, бош айланиши, ҳароратнинг вақти-вақти билан кўтарилиши ва тез-тез терлаш, оёқ ва қўллардаги оғриқ (38,3% ва 42,5% ҳолатларда мос равишда) кўринишидаги турли шикоятлар билан келганлар. Объектив кўрикда ҳаракат таянч ва асаб тизими томонидан артритлар (60,6%), пери- ва параартритлар (34,1%), бурситлар (20,2%), синовитлар (19,1%), плекситлар (34,1%), радикулитлар (80,8%), невритлар (44,7%), полиневритлар (59,6%) ва невралгиялар (60,6%) кузатилди. 40,4% беморларда қон айланиш аъзолари томонидан турли даражадаги ўзгаришлар қайд қилинди, бунда брадикардияли, юрак тонининг бўғиқлиги, гипотонияли, гипертензияли ва ЭКГ да ўзгаришлари бор беморларнинг кўпчилиги кузатилди. Кўрикда 62,8% ҳолатларда лимфа тугунларининг (жағ ости, қўлтиқ ости, чов) нўхотдай, айримларида ловиядай ўлчамда катталашганлиги аниқланди. 55,3% беморларда жигар 1,5 см.дан 2 см.гача катталашган, ўртача зичликда ва кам оғриқли бўлган. Беморларнинг 44,7% да талоқ ҳам катталашган. Олинган маълумотлар сурункали бруцеллезда юқори даражада ифодаланган кардинал клиник симптомлар мавжудлигини тасдиқлади. Сурункали бруцеллез билан оғриган беморларда периферик қон томонидан қуйидаги ўзига хосликлар аниқланди: гипохромли анемия, лимфопения, чапга силжиш билан нейтропения ва эозинофилия.

Беморларга ташхис қўйишда қўлланилган Райт серологик реакциясида - 88,3%, Хедльсон реакциясида - 90,4%, ва РПГА да - 94,6% мусбат натижа олинди.

Комплекс иммунологик текширувлар ўтказилишида аниқландики, сурункали бруцеллез билан оғриган беморларда Т-лимфоцитлар (CD3+) ва Т хелперлар (CD4+) миқдорида камайиш тенденцияси билан ўзгаришлар кузатилди. Маълумки, яллиғланиш жараёнларида иммун бошқарувчи индекси (ИБИ) муҳим прогностик аҳамиятга эга бўлади, тадқиқотимизда унинг кўрсаткичини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пасайганлиги (1,08+-0,08 қарши 1,6+-0,1; $p<0,001$) аниқланди. Иммунитетнинг Т-ҳужайра звеносидаги ўзгаришлар, В-ҳужайра звеноси экспрессияси фонида кузатилди, яъни CD19+, CD23+ ва CD25+ ҳужайраларини нисбий сонини ишончли даражада ортганлиги аниқланди (1- расм).

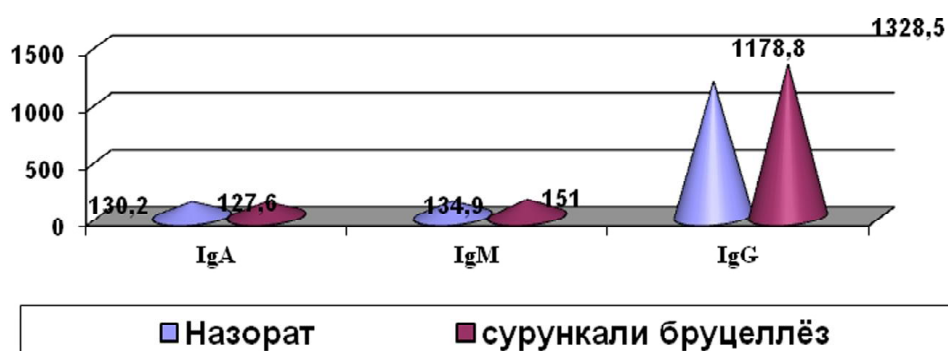
В-лимфоцитларнинг функционал фаоллиги периферик қон зардобидида иммуноглобулинларнинг асосий синфи таркибини ўрганиш орқали аниқланди. Гуморал жавобнинг муҳим кўрсаткичлари бўлиб IgA, IgM, IgG ҳисобланади. Иммунитетнинг гуморал тизиминингтаҳлили периферик қон зардобидида IgA ва IgM таркиби бўйича гуруҳлар ўртасидаги ишончли фарқлар мавжудлигини аниқлашга имкон берди. IgG нинг фа-



1-Расм. Сурункали бруцеллѐз билан оғриган беморларда ҳужайравий иммунитетнинг кўрсаткичлари.

оллашуви эса сурункали инфекцион жараён мавжудлиги ҳақида гувоҳлик берди (2 - расм).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар сурункали бруцеллѐз билан оғриган беморларда иммунитетнинг



2 - Расм. Сурункали бруцеллѐз билан оғриган беморларда гуморал иммунитетнинг кўрсаткичлари.

ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал звеносида номуносивлик (дисбаланс) борлигидан дарак берди.

Ҳозирги вақтда аниқланишича, яллиғланишнинг асосини иммунологик жараён ҳалқаси ташкил қилади, улар жуда катта миқдордаги медиаторлар томонидан бошқарилади ва буларнинг ичида асосий ўринни цитокинлар ташкил қилади. Биз тадқиқотимизда иммунитетнинг ривожланишидаги муносивликни аниқловчи, иммун системанинг асосий цитокинларини, яъни яллиғланишга хос (IL-1 β , IL-6) ва ял-

лиғланишга қарши (IL-4, IL-10) цитокинлар ҳолатини текширдик. Олинган натижаларни кўрсатишича беморларда яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши бўлган ҳар иккала гуруҳ интерлейкинлар концентрациясининг, ИНФ- γ нинг пасайиши фонида ишончли равишда ошганлиги аниқланди. Бунга ҳамроҳанг ҳолда НСТ тести кўрсаткичларини ҳам сезиларли даражада ортганлиги кузатилди. Ушбу ҳолат организмда кучли яллиғланиш жараёни кечаётганлигидан дарак берди.

1-жадвал.

Сурункали бруцеллѐз билан оғриган беморларда иммунитетнинг цитокинлар қатори кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ (n=93)	Назорат гуруҳи (n=33)	Гуруҳлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги (p<)
IL-1 β	38,1 $\pm$ 1,2	19,7 $\pm$ 0,7	0,05
IL- 4	28,2 $\pm$ 1,5	21,9 $\pm$ 0,7	0,05
IL- 6	138,2 $\pm$ 1,7	25,9 $\pm$ 0,5	0,001
IL- 10	20,9 $\pm$ 0,9	14,2 $\pm$ 0,6	0,001
ИНФ- γ	19,8 $\pm$ 0,9	23,2 $\pm$ 1,1	0,01
НСТ тест	0,35 $\pm$ 0,03	0,2 $\pm$ 0,04	0,001

Шундай қилиб, сурункали бруцеллёзда иммунитетнинг Т- хужайра звеносида сезиларли етишмовчилик аниқланди. ИНФ-γ таркибининг камайиши Т-хелперларнинг Th2 фенотиби томонига дифференциацияланиши ва макрофагал тизим фаоллигини сусайиши, қўзғатувчининг персистенцияси билан ассоциацияланди. Яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини ортиши, яққол ривожланган яллиғланиш жараёни мавжудлигини исботлади.

Хулоса

1. Беморларнинг барчаси 2 ойдан бошлаб, кейинги 3-4 йил ичида ўтган даврда ўткир ва ярим ўткир бруцеллёз билан оғригани, аммо улар шифохонага жуда кеч (2-3 ойдан 11 ойгача) ётганлиги ва тўлиқ даволанмаганлиги сабабли бруцеллезнинг сурункали шакли ривожланганлиги аниқланди.

2. Беморларга бруцеллёз асосан мулоқат йўли билан (68,1%), қисман алиментар (19,1%) ва аралаш (мулоқат ва алиментар) йўли билан (11,7%) юққанлиги исботланди.

3. Аниқландики беморларнинг барчасида ҳужайравий иммунитетда ҳам, гуморал иммун тизим звеносида ҳам етишмовчилик, номутаносиблик (дисбаланс) ҳолати намоён бўлган.

4. Иммунитетнинг цитокинлар тизимида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар концентрациясини назоратга нисбатан ишончли равишда, ИНФ-γ нинг камайиш фонида яққол ошганлиги аниқланди. Ушбу ҳолатда Т- хелперлар Th2 фенотиби томонига оғад ва макрофагалар тизимини фаоллигини сусайтиради, қўзғатувчини персистенцияланиши билан ассоциацияланади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Сайдалиев С.С. Современная эпидемическая ситуация по особо опасным инфекционным заболеваниям в Мире //Успехи в борьбе и профилактике особо опасных инфекций. Сб. тез. научно-практической конференции. - Ташкент, 2012; 60-63.

2. Балаханов С.В., Чеснакова М.В. Эпидемиологическая обстановка и профилактика зоонозных и природно-очаговых инфекционных болезней в Сибири и на Дальнем востоке // Журн. Микробиологии и иммунологии. -М., 2013; 1: 62-66.
3. WHO (2016b). Newborns reducing mortality (website).Fact sheet no.333.Geneva.Word Health Organization.http://www/who, int/mediacentre/-factsheets/fs333/en/ (accessed 20 June 2016).
4. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. Эпидемиологические проявления бруцеллеза в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцина- профилактика. - Москва, 2009; 263.
5. Игамбердиева С.Д., Ахмедова Х.Ю. Настоящие и возможные перспективы диагностики бруцеллеза (обзор) //Инфекция, иммунитет и фармакология. - Т., 2011; 4-5: 95-98.
6. Курманова Г.М., Дуйсенова А.К., Курманова К.Б., Спиричева Н.Х. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунорекорекция при бруцеллезе: методические рекомендации. - Алматы, 2002; 30.
7. Ляпина Е.П. Хронический бруцеллез: системное воспаление и эндотоксикоз, совершенствование терапии и эпидемиологического надзора: Автореф. дис.д.м.н. - М., 2007; 35.
8. Ниязова Т.А., Нуруллаев Р.Р. Сурункали бруцеллёзни клиник кечиши ва ташхисоти //Замоновий инфекция.. юкумли ичак, вирусли ва паразитар касалликларнинг даволашига замонавий ёндашув. Хорижий олимлар иштирокида республика илмий-амалий анжумани. -Ургенч, 2016; 76.
9. Нурпейсова А.Х., Коломец А.Н. Перспективы изучения полиморфизма генов гамма-интерферонов при хроническом бруцеллезе //Клиническая лабораторная диагностика. -М., 2016; 2: 110-113.
10. Отараева Б.И., Плиева Ж.Г., Гуриева З.С., Дагоев А.М. Иммунопатологические аспекты различных форм современного бруцеллеза //Матер. III Ежегод.Всерос. Конгресса по инф. бол. -М. 2011; 9(Прилож. №1): 279-281.
11. Akbulut H., Celik I., Akbulut A. Cytokine levels in patients with brucellosis find their relations with the treatment //Indian. J. Med. Microbiol. 2007; 25(4): 387-390.
12. Bessoles S., Dulfl S., Besra G.S. Human CD4+ invariant NKT celis are invol- ved in antibacterial immunity against Brucellasuis through CD1 d-dependent but CD4+ -independent mechanisms //Eur. J. Immunol. 2009; 39(4): 1025-35.
13. Bravo M.J., Colmenero J.D., Queipo M.I. TGFβ and IL-6 gene polymorphism in Spanish brucellosis patients //Cytokine. 2008; 44(1): 18-21.
14. Skendros P., Sarantopoulos A., Tselios K., Boura P., Chronic brucellosis patients retain frequency of CD4+ T lymphocytes expressing CD25+ and CD28+ after Escherichia coli LPS stimulation of PHA-cultured PBMCs //Clin. Dev. Immunol. 2008; 27346.

Келиб тушган вақти: 09.01. 2020