

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2021.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОДИЕВА МУШАРРАФ САДИРОВНА

БОЛАЛАРДА HELICOBACTER PYLORI АССОЦИРЛАНГАН
ГАСТРОДУОДЕНАЛ ПАТОЛОГИЯНИНГ ИММУНОГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО–2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Шодиева Мушарраф Садировна

Болаларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал
патологиянинг иммуногенетик жиҳатлари..... 3

Шодиева Мушарраф Садировна

Имуногенетические аспекты *Helicobacter pylori*
ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей..... 21

Shodieva Musharraf Sadirovna

Immunogenetic aspects *Helicobacter pylori*
associated gastroduodenal pathology in children 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 42

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2021.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ШОДИЕВА МУШАРРАФ САДИРОВНА

БОЛАЛАРДА HELICOBACTER PYLORI АССОЦИРЛАНГАН
ГАСТРОДУОДЕНАЛ ПАТОЛОГИЯНИНГ ИММУНОГЕНЕТИК
ЖИҲАТЛАРИ

14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

БУХОРО–2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib1595 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар

Наврузова Шакар Истамовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Полевщиков Александр Витальевич (Россия)

биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро, А.Навоий шох кўчаси, 1 уй. Тел/факс: (+998 65) 223-00-50, e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро, А.Навоий шох кўчаси, 1 уй. Тел/факс: (+998 65) 223-00-50, e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2022 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Ш.Иноятов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Н.Ачилова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Н.А.Нуралиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда дунёнинг барча мамлакатларида гастродуоденал касалликлар ортиб бормоқда. Хозирги вақтда гастродуоденал патологияларни ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган ютуқлар ва ташкилий-тиббий чора-тадбирлар амалга оширилишига қарамай, бу муаммо долзарблигича қолмоқда. *Helicobacter pylori* инфекцияси гастрит, гастродуоденит, лимфома ва ошқозон саратони каби гастродуоденал тизим касалликлари сабабларидан биридир. Ушбу инфекция дунёда кенг тарқалган, маълумотларга кўра, «... дунё аҳолисининг 50% игача *Helicobacter pylori* инфекцияси билан касалланган»¹. Шунини таъкидлаш лозимки, глобал миқёсда гастродуоденал патологиялар, хусусан, гастродуоденит ва меъда яра касалликларининг ортиб бориши, патогенезининг мураккаблиги ва оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уларни эрта ташхислаш, оқибатларини башоратлаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида болалар орасида гастродуоденал касалликларнинг учраш даражаси ва ривожланишининг клиник-иммунологик жиҳатларини аниқлаш, даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада болаларда гастродуоденал патологияларни келиб чиқиши ва ривожланиш хавфи омилларини аниқлаш, *Helicobacter pylori* кўзғатувчисини ундириш, турли биологик хусусиятларини аниқлаш, касалликда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, патологиянинг муҳим иммуногенетик маркерларни аниқлаш, оғир кўринишлари клиник кечиши механизмларни аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда *Helicobacter pylori* инфекцияси хавфини эрта ташхислаш, олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, ҳамда керакли профилактик чора-тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан болаларда учрайдиган гастродуоденал касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, болаларда учрайдиган гастродуоденал

¹Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти. Факт варақаси: Туғма аномалиялар <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (01.12.2020)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 7 феврал 2017 йилдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги ПФ-4947 сон Фармони.

касалликлар ривожланишининг клиник хусусиятларини ва иммуногенетик прогнозлаш маркерларини аниқлаш ҳамда олиб боришга янги дифференциал ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора–тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513 сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора–тадбирлари тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мамлакатимизда ҳам дунёнинг ривожланган мамлакатларида бўлгани каби (Шашель В.А., Левин П.В., 2019) сўнгги йилларда ошқозон ичак трактидаги касалликларда клиник-лаборатор ўзгаришлар, жумладан ташқи секретор етишмовчиликни аниқлаш доирасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Камилова А.Т. ва ҳаммуал., 2020). Кўпгина тадқиқотлар натижасида гастродуоденал патологияга чалинган болаларда ҳазм тизими барьер функциясида ўзгаришлар кузатилган (Рахромова Л.К., Каримов У.Н., 2019). Кўплаб тадқиқотлар *Helicobacter pylori* инфекцияси болаларда гастрит ва гастродуоденитнинг энг кенг тарқалган этиологик сабаби эканлигини исботлаган. Уларнинг тарқалиш частотаси аниқ кўрсаткичи аниқланмаган, аммо дунё аҳолисининг 60%и бу микроорганизм билан касалланган, деб тахмин қилинган.

Ҳозирги вақтда *Helicobacter pylori* инфекцияси ва унинг клиник асоратлари билан боғлиқ жараённинг ривожланишида, бир томондан, организмнинг иммуногенетик мойиллиги, бошқа томондан бактерияларнинг патогенлик хусусияти билан чамбарчас боғлиқлиги аниқланган. *Helicobacter pylori* билан боғлиқ юқумли жараён патогенезида HLA фенотиби, қон гуруҳлари фенотиби, бошқа иммуногенетик белгилар етакчи ўрин тутиши аниқланган.

Ўзбекистонда ўтказилган аввалги тадқиқотлар *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологиянинг тарқалиши, диагностикаси ва даволаш билан боғлиқ муаммоларини аниқлаш билан чекланган бўлиб, уларнинг

аксарияти ҳал қилинмаган (Абдуллаева Д.А.,2000;Пазилова С.А.,2006). Ушбу тадқиқотлар натижалари асосида *Helicobacter pylori* ни бартараф этишга қаратилган терапевтик ёндашувлар ишлаб чиқилган, сурункали гастродуоденал патологияси бўлган болаларнинг психологик ҳолати, шахслараро муносабатлар ва боланинг шахсий хусусиятлари ўрганилган ва касаллик даврида болалар турмуш даражасининг динамикаси баҳоланган.

Helicobacter pylori билан боғлиқ гастродуоденал касалликлар турли хил клиник, эндоскопик ва морфологик кўринишларга эга. Бироқ, касалликнинг муайян шакли ривожланишини белгилайдиган муаммо ҳали ҳал қилинмаган. Бу *Helicobacter pylori* штаммларини бир интраспецифик хилма-хиллиги иммуногенетик мойиллик, касаллик давомийлиги, ифлосланиш даражаси, ва бошқалар бор деб тақлиф этилган (Семенов Д.Ю.,2021; Malfertheiner P., 2017). Келтирилган фактлар касаллик ривожланишининг патогенетик механизмларини излаш, эрта ташхислаш ва асоратларини олдини олиш, молекуляр-генетик мезонларини ишлаб чиқиш, дифференциал даволашни ўз вақтида амалга оширишга имкон берадиган тадқиқотларни амалга оширишга асос бўлади ва бу амалий тиббиёт учун муҳим ва долзарбдир.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 05.2022 PhD 136 «Болаларда *helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал патологиянинг иммуногенетик жиҳатлари» (2019-2022 й.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологиянинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари куйдагилардан иборат:

Бухоро шахрида яшовчи болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологиянинг тарқалиш даражаси ва хавф омилларини аниқлаш;

болаларда *Helicobacter pylori* билан ассоцирланган гастродуоденал касалликлар клиник симптомларининг ёшга боғлиқ хусусиятларини аниқлаш;

Helicobacter pylori позитив ва *Helicobacter pylori* негатив гастродуоденал патологияси бўлган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар (IL-1 β , TNF- α) миқдорини аниқлаш ва қиёсий таҳлиллаш;

Helicobacter pylori билан ассоцирланган гастродуоденал патологияли болаларда TNF- α гени G-308A полиморфизмининг тарқалиш хусусиятини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2021 йилларда Бухоро вилоятида доимий истиқомат қилувчи 7 ёшдан 18 ёшгача бўлган 1200 нафар болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар веноз қони ва зардоби клиник, иммунологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, инструментал, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор *Helicobacter pylori* билан боғлиқ сурункали гастритда ошқозон антрал бўлими ҳамда шиллик қаватининг ярали-эрозив ўзгаришларининг ортиши беморлардаги ҳафталик оғриқларни ҳар кунлик оғриқларга айланиши, тунги оғриқнинг характери, оғриқ иррадиацияси ва интенсивлигининг ортиши билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ўсмирлар ва эрта ўсмирлик давридаги болаларда IL-1β миқдорининг ортиши гастродуоденал патологиянинг ривожланишига, TNF-α миқдорининг ортиши гастродуоденал зона шиллик қаватида ярали жараён ривожланишига тўғри пропорционал боғлиқлиги исботланган;

илк бор *Helicobacter pylori* инфекцияси мавжудлигида GA TNF-α rs1800629 генотипининг учраши ушбу патология ривожланишида салбий прогностик омил, аксинча, GG генотипининг учраши *Helicobacter pylori* патологиясига боғлиқ бўлмаган ҳимоя омили эканлиги исботланган;

илк бор *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал патологияли беморларда TNF-α 308G/A генининг полиморф маркёрлари аллеллари ва генотиплари тақсимланишида А аллелнинг учраши даражасининг ортиши, касалликнинг оғир шакли ривожланиши билан узвий боғлиқлиги аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда гастродуоденал патологиянинг ривожланиши ирсиятга боғлиқлигини генеалогик маълумотларидан фойдаланиш жуда юқори самарадорлиги аниқланган;

Helicobacter pylori ассоцирланган гастродуоденал патологияли беморларда яллиғланишга хос (IL-1β, TNF-α) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланган;

сурункали гастродуоденал патологияси бўлган болаларнинг психологик ҳолати, шахслараро муносабатлари ва касаллик даврида болалар турмуш даражаси динамикасини баҳолаш асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологиянинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлаш келгусидаги тадқиқотларни янада ривожлантириш имкониятини беради. Ўсмирлар ва эрта ўсмирлик давридаги болаларда IL-1β

миқдорининг ортиши гастродуоденал патологиянинг ривожланишига, TNF- α миқдорининг ортиши гастродуоденал зона шиллик қаватида ярали жараён ривожланишига боғлиқлиги, GA TNF- α rs1800629 генотипининг учраши салбий прогностик омил, аксинча, GG генотипининг учраши *Helicobacter pylori* патологиясига боғлиқ бўлмаган ҳимоя омили эканлиги, TNF- α 308G/A гени А аллелнинг учраши даражасининг ортиши, касалликнинг оғир шакли ривожланиши билан узвий боғлиқлигини аниқланганлиги касалликнинг молекуляр-генетик асослари ҳамда патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал патологияли беморларда яллиғланишга хос (IL-1 β , TNF- α) цитокинлар миқдорини аниқлаш асосланганлиги, гастродуоденал патологиянинг ривожланиши ирсиятга боғлиқлигини генеалогик маълумотларидан фойдаланиш жуда юқори самарадорлиги аниқланганлиги, сурункали гастродуоденал патологияли болаларнинг психологик ҳолати, шахслараро муносабатлари ва касаллик даврида болалар турмуш даражаси динамикасини баҳолаш асосланганлиги касаллик асоратларини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал патологиянинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

гастродуоденал патологияли беморларни ташҳислашни оптималлаштириш асосида ишлаб чиқилган «Болалар ва ўсмирларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастродуоденал патологияни иммунташҳислаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 декабрдаги 8н-з/569-со маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши болалар ва ўсмирларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал касалликлар хавфи пайдо бўлиши ва ривожланишини эрта ташҳислаш ва олдини олишга хизмат қилган;

Helicobacter pylori билан боғлиқ сурункали гастродуоденал патологиянинг иммуногенетик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 28 апрелдаги 08-11523-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши болалар ва ўсмирларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал касалликлар ривожланиш хавфини иммуногенетик кўрсаткичлар асосида эрта ташҳислаш ва олдини олиш, олиб бориш тактикасини такомиллаштириш, тўғри даволаш тактикасини қўллаш ҳисобига асоратларини камайтириш ҳамда иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг «**Болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологиянинг тарқалишига замонавий қарашлар, ривожланиш хавф омиллари ва иммуногенетик хусусиятлари**» деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар шарҳи берилган бўлиб, болаларда гастродуоденал патологияда ошқозон-ичак трактидаги клиник лаборатор ўзгаришларга таалукли муаммоларнинг замонавий тасаввурлари таҳлил қилинган. Ушбу бобда адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, болаларда овқат ҳазм қилиш аъзолари моторикасини функционал бузилишлари ва уни текшириш усуллари таҳлили келтирилган ҳамда ушбу муаммонинг ечилмаган ва аниқлаштиришни талаб этадиган қисмлари тўғрисида тўлиқ маълумот берилган. Олинган материалларни синчковлик билан таҳлил қилиш, батафсил ўрганишни талаб этадиган жиҳатлари таъкидланган.

Диссертациянинг «**Текширилган бемор болалар тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотлар материаллари ва усуллари баён қилинган. Гастродуоденал касалликларнинг *Helicobacter pylori* билан боғлиқ эпидемиологиясини аниқлаш учун Бухоро вилоятида яшовчи 1200 нафар 7 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар текширувдан ўтказилган. Текширилувчилар учта мактабнинг синф журналларидан алифбонинг айрим ҳарфларига мувофиқ тасодиқий танлаб олинган.

Гастродуоденал патология билан оғриган 182 нафар бемор бола кўриқдан ўтказилган, улардан 130 нафари текширувдан ўтказилиб, шифохонада даволанган, қолганлари амбулатор шароитда кузатилган. Беморлар ёши 7 ёшдан 18 ёшгача, шу жумладан 79 нафари ўғил болалар

(43,4%), қизлар 103 (56,6%) нафар. Бу беморларнинг 28 нафари (15,4%) меъда яра касаллиги, 154 нафари (84,6%) СГД билан оғриган.

Касалликлар ташҳиси характерли клиник кўриниши, ФГДС натижалари, овқат ҳазм қилиш тизимининг ултратовуш текширувига асосланган.

Клиник ташҳис Мазурин А.В. (1984) таснифига мувофиқ педиатрияда қабул қилинган болаларда 12 бармоқ ичак яра касаллиги ва сурункали гастродуодениттаснифларига мувофиқ аниқланган.

Барча беморларда клиник, биокимёвий, иммунофермент, иммунологик, генетик ва инструментал (ЭГДС, ултратовуш) тадқиқотлар ўтказилган. Қорин бўшлиғи аъзоларини ултратовуш текшируви Шамсиддинова Н.А. томонидан амалга оширилган. Жигар, ўт пуфағи, ошқозон ости беши, талоқ, ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакнинг ҳолати баҳоланган.

Эндоскопик усул: ЭГДС хулосасида қизилўнгач, ошқозон, 12 бармоқ ичак, кардиал сфинктер шакли, ҳажми ҳолати тасвирланиб, қизилўнгач, ошқозон ва 12 бармоқ ичак яраси, полип, эрозияси касалликнинг босқичи тавсифланган.

Эзофагитни ташҳислаш Савари-Миллер таснифи асосида амалга оширилган, унга кўра қизилўнгач шиллик қаватининг тўрт даражали зарарланиши мавжуд. Сурункали гастритнинг эндоскопик талқинида Сидней таснифининг модификацияланган (1994) топографик хусусиятлари: антрал гастрит, гастрит, пангастрит Шербаков П.Л. талқинида болалардаги соҳадаги ўзгаришлар (эритематоз, узловой и эрозивный гастрит) аниқланган.

Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази лабораториясида клиник ва биокимёвий, иммунофермент тажрибалари ўтказилган. Барча беморлар қон, сийдик вана жасни стандарт лаборатория текширувларидан ўтказилган.

104 (57,0%) нафар беморларда меъданинг кислотава шира ҳосил қилувчи функцияси ўрганиб чиқилган. Ўртача базал ва кетма-кет секреция ажралиши, умумий кислоталик максимал миқдори, эркин хлорид кислотаси ва иккита овқат ҳазм қилиш босқичининг оқим даражаси ўрганилган.

ИФА текшируви: касалликнинг *Helicobac terpylori* билан боғлиқлигини тасдиқлаш учун *Helicobacter pylori* ни IgG антитело миқдори текширилган. Қон зардобида IgG *Helicobacter pylori* аниқлаш 182 мактаб ўқувчиларида «Вектор-Бест» тест тизими (Новосбирск, РФ) ёрдамида амалга оширилган.

Иммуногенетик тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида ўтказилган. Мазкур институтнинг соғлом болалар сўровномаси натижаларидан назорат сифатида фойдаланилган. Қуйидаги параметрлар ўрганилган: қондаги цитокинлар; TNF- α ген полиморфизми ва полимераза занжир реакцияси (ПЗР).

Helicobacter pylori билан боғлиқ ГДП учун хавф омилларини аниқлаш статистик жиҳатдан параметрик ва нопараметрик таҳлил усуллари ёрдамида қайта ишланган. Дастлабки маълумотларни тўплаш, тизимлаштириш ва олинган натижаларни визуаллаштириш Microsoft Office Excel 2016 электрон жадвалларида амалга оширилган. Статистик таҳлил R (В. 3.5.1) эркин дастурий ҳисоблаш муҳити ёрдамида амалга оширилган.

Ушбу тадқиқот давомида олинган натижалар Pentium-IV шахсий компютери ва Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида қайта ишланган. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усуллари арифметик ўртача параметр (M), ўртача квадратик оғиш (δ), ўртача стандарт хатолик (m) ва нисбий қийматларни (частота,%) ҳисоблаш учун ишлатилган. Ўртача кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлилида статистик аҳамият талаблар мезони (t) билан баҳоланган. Тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига риоя қилинган.

Диссертациянинг «**Бухоро худудида яшовчи болаларда гастродуоденал патологиянинг тарқалишини аниқлаш**» деб номланган учинчи бобда болаларда *Helicobacter pylori* -манфий ва *Helicobacter pylori* -мусбат ГДП ва диспептик синдромларнинг тарқалиши, гастродуоденал патологияга хос бўлган эндоскопик текширув маълумотлари, шунингдек, *Helicobacter pylori* -мусбат ва *Helicobacter pylori* - ГДП ривожланиши учун хавф омиллари муҳокамаси натижалари келтирилган.

Батафсил таҳлиллар шуни кўрсатдики, болаларнинг сезиларли қисми спорадик диспептик шикоятларга эга бўлиб, мактаб ўқувчиларининг 56,5% и диспепсиянинг систематик кўринишларига эга бўлган. Мактаб ўқувчилари ўртасида диспепсиянинг эпидемиологик кўрсаткичлари кўпинча ёш билан ортиб борган, бу заарарли одатларнинг кўпайиши билан боғлиқ.

Барча ёшдаги болаларда диспептик шикоятларнинг тарқалишида сезиларли фарқлар кузатилди. Етуқ ва эрта ёшдаги болалар диспептик шикоятлар мактаб ёшидаги болаларга қараганда тез-тез учраган.

Диспептик синдромлар кечишининг икки муҳим хусусияти таҳлил қилинган: болаларда диспептик шикоятлар келиб чиқиш ёши ва давомийлиги, у ёки бу тарзда гастродуоденал зона зарарланишининг оғирлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. 54,8% болаларда мактабгача ёшдаги диспептик шикоятлар ривожланиши аниқланган. Шу билан бирга, болаларнинг 33.5% и мактаб бошланишидан олдин шикоятларга эга, бу жуда ёмон кўрсаткич бўлиб, маълум даражада *Helicobacter pylori* билан эрта инфекция билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ўсмирлик ёши гуруҳига нисбатан ёш болаларда диспептик шикоятлар сезиларли даражада камроқ, бу фарқлар, бир томондан, болаларда диспептик шикоятлар мавжудлиги доимий бўлмаганлигини кўрсатади, бошқа томондан, болаларда эрта даврда диспепсия бола ва унинг ота-онаси хотирасида эмас эди. Шу билан бирга, шикоятларнинг эрта кўринишини кўрсатадиган катта ёшдаги болалар диспепсиянинг қатъий характерга эга.

Болалардаги диспептик шикоятларнинг давомийлигини таҳлил қилиш натижалари ҳам уларнинг такрорланадиган ва беқарор хусусиятини кўрсатади. Ёшидан қатъи назар, болаларнинг ярмидан кўпида икки йил ичида диспептик шикоятларнинг давомийлиги бўлган. Шу билан бирга, болалар диспептик бузилишларнинг узок давом этадиган болалар сони ёши билан ортиб бориши учун статистик жиҳатдан аҳамиясиз тенденцияни кўрсатган.

Эпигастрик оғриқнинг ёши ва жинсига қараб хусусиятлари таҳлил қилинган. Шикоятларнинг диққатга сазовор хусусияти уларнинг келиб

чиқиш частотасидир. Мактаб ёшидаги болаларнинг ярмидан кўпида (54,8%) эпигастрик оғриқлар ҳар ой кузатилган бўлса, болаларнинг фақат 29,0%ида ҳафтада ва 16,2%ида тез-тез учрайди.

Шу билан бирга, диспепсиянинг ўғил ва қиз болалар ўртасида клиник кўринишларнинг кўплиги ҳақидаги маълумотларда сезиларли фарқлар бўлмади. Бироқ, болалар орасида эпигастрал оғриқнинг кунлик шикоятларини ошириш тенденцияси кузатилган, уларнинг частотаси ўсмир болаларга нисбатан 3 марта юқори. Бу ҳақиқат, ошқозон ва 12 бармоқ ичак яллиғланиш жараёнининг оғирлиги билан боғлиқ ва эрта ўсмирлик даврида болаларда катта морфологик ўзгаришлар натижаси бўлиши мумкин.

Эпигастрал оғриқнинг ҳафтада ва тез-тез кузатилиши ҳар қандай ёшдаги қизлар томонидан билдирилган. Диспепсия кечинининг бу жинсий хусусияти кўпроқ эрта ўсмирлик давридаги болалар гуруҳида учраган. Шу билан бирга, кунлик эпигастрал оғриқнинг бўлиши қиз болаларда ўғил болаларга нисбатан юқори бўлган. Болаларда эпигастрал оғриқнинг ёшга қараб клиник зўрайиш хусусиятлари аниқланди: ўсмир болалар тез-тез ҳар ҳафтада эпигастрал оғриқлар мавжудлигини айтилган.

Helicobacter pylori позитив ва *Helicobacter pylori* негатив ГДП нинг тарқалишини ўрганиш учун эндоскопик текширувлар ҳам ўтказилган.

Болаларда 12 бармоқ яра касаллиги юқори частотасига 71.5% эътибор қаратилган. Беморлар орасида 7-11 ёшлилар ўртасида 12 бармоқ яра касаллиги учрамаган. Болаларда гастродуоденал касалликларнинг мактаб ва ўсмирлик болаларига нисбатан 2,1 - 2,3 баравар ортиши кузатилган.

Касалликнинг *Helicobacter pylori* билан боғлиқ эканлиги 98 нафар (53,7%) текширилган болаларда тасдиқланган. Улардан 5 нафари (2,7%) мактаб ёшидаги, 37 нафари (20,3%) ўсмирлар ва 56 нафари (30,7%) эрта ёш ўсмирлардир. *Helicobacter pylori* позитив беморлар орасида қизлар сони ўғил болалар сонидан 1,2 баравар кўп бўлган. *Helicobacter pylori* мактаб ёшидаги болаларда 5,1 марта камроқ аниқланган. Текширилган беморларда гастродуоденал зонанинг *Helicobacter pylori* негатив патологияси 84 нафар (46,0%) болада аниқланган. Улардан 27 нафари (14,8%) мактаб ёшидаги болалари, 11 нафари (6,0%) ўсмирлар ва 46 нафари (25,3%) эрта ёш ўсмирлар (16-18 ёш) ташкил этган.

Гастродуоденал патологияли болаларда эндоскопик кўринишларнинг қиёсий таҳлилида *Helicobacter pylori* билан боғлиқ патологияларда 7-11 ёшли ўқувчиларда гиперпластик сурункали гастродуоденитнинг 1,6 баравар устунлиги аниқланган. Юзаки сурункали гастродуоденит асосан *Helicobacter pylori* негатив болаларда аниқланган.

Helicobacter pylori билан боғлиқ ГДП бўлган ўсмир болаларда яра касаллиги 21,6% ҳолларда, ўғил болаларда эса қиз болаларга нисбатан 1,6 марта кўп содир бўлган, юқоридаги патология натижалари *Helicobacter pylori* негатив беморларда қайд этилмаган. Эрозив гастродуоденит *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патологияси бўлган 8 нафар (27,6%) болаларда қайд этилган, ўғил болаларга нисбатан қизларда 1,6 марта кўп қайд этилган, *Helicobacter pylori* негатив болалар орасида эса бу патология

шакли ҳеч бир беморда кузатилмаган. Гиперпластик гастродуоденит гастродуоденал зонанинг *Helicobacter pylori* билан боғлиқ патологияси юқори мактаб ёшидаги болаларда 4 марта кўп кузатилган. Юзаки гастродуоденит иккалагуруҳда ҳам бир хил частотага эга бўлган.

Helicobacter pylori билан боғлиқ ГДП бўлган болаларда яра касаллиги ва эрозив гастродуоденитлар 13 (65,0%) ва 11 (19,6%) ҳолатда қайд этилган, юқоридаги патология эса *Helicobacter pylori* негатив натижали болаларда аниқланмаган. *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гуруҳда 12 бармоқ яра касаллиги ўғил болаларда 1,8 барабар, эрозив гастродуоденит қизболаларда 1,7 барабар кўп бўлган. Иккала гуруҳда ҳам гиперпластик гастродуоденит бир хил миқдорда кузатилган, аммо қиз болаларда ўғилболаларга қараганда 2 марта кўп қайд этилган. Юзаки гастродуоденит *Helicobacter pylori* негатив беморлар гуруҳида 4,3 марта кенг тарқалган.

Шундай қилиб, касалликнинг *Helicobacter pylori* билан боғлиқлиги ва эндоскопик тасвир зўрайиши ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд. Болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ ГДП ни ўрганиш қуйидаги ташкилий масалаларни ҳал қилиш учун асос бўлиб хизмат қилади деб ҳисобланган:

Helicobacter pylori билан боғлиқ ГДП бўлган болалар контингентини аниқлаш ва ёши, ҳаёт сифати ва генетик мойилликни ҳисобга олган ҳолда касаллик хавфи остида бўлган гуруҳларни аниқлаш;

Helicobacter pylori билан боғлиқ ГДП бўлган болаларни эрта аниқлаш, кузатиш ва даволаш бўйича кўрсатмалар ишлаб чиқиш;

болалар орасида *Helicobacter pylori* билан боғлиқ ГДП олдини олиш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш.

Оила ва болаларнинг турмуш тарзини белгилайдиган ижтимоий-гигиеник омиллар, уларнинг овқатланиш тартиби ва сифати, гипокинезия, нейропсихик зўриқишлар, узоқ муддатли стресслар, оила ва уй-жой шароитларида ёмон микроиклим, тўлиқ бўлмаган оила ва паст иқтисодий ҳолат, тиббий ва биологик омиллар, ҳаётнинг биринчи йилида болани боқиш, гелминтлар билан зарарланиш,лямблиоз, кариес тишлари ва инфекция сурункали ўчоқлари мавжудлиги, гастроэнтерологик касалликлар ирсий мойиллик, чекиш ва спиртли ичимликлар ичиш каби хавф омиллари ўрганилган.

Ижтимоий ва гигиеник хавф омилларини таҳлил қилишда *Helicobacter pylori* позитив гуруҳидаги болалардан 28 нафар (100%) 12 бармоқ яра касаллиги, 61нафар (87,1%) сурункали гастродуоденит ва *Helicobacter pylori* негатив гуруҳидагилардан 39 нафар (46,4%) болалар овқатланиш режимига ва овқатланиш сифатига риоя қилмаган. Ёғли, қовурилган озиқ-овқат, аччиқ, аччиқ, дудланган таомларни кўп истеъмол қилиш ва янги сабзавот ва меваларни кам истеъмол қилиш *Helicobacter pylori* позитив 12 бармоқ яра касаллиги бор болаларда сурункали гастродуоденит болаларнинг частотаси (52,8% дан 92,8% гача) *Helicobacter pylori* негатив сурункали гастродуоденит (21,4-45,2%) болаларга нисбатан юқори.

Озиқланиш омилини батафсил ўрганиш режим ва пархезнинг бузилишини аниқлашга қаратилган ва *Helicobacter pylori* позитив ва

Helicobacter pylori негатив ХГД - 92.8 (RR-13.37), 58.5 ва 44.0% гуруҳига нисбатан пептик яра касаллиги бўлган болалар орасида тартибсиз қуруқ қайнатилган овқатларнинг сезиларли устунлиги аниқланган. ГДП билан баъзи беморлар узок вақт овқатланмаган, бир кунда икки марта тановул қилган. Бундан ташқари, гастродуоденит ва пептик яра касаллиги бўлган болалар монотон диетага эга бўлиш эҳтимоли кўпроқ бўлган. Махсус одатлардан қуйидагилар қайд этилган: *Helicobacter pylori* позитив 12 бармоқ яра касаллиги ва сурункали гастродуоденит 82.1-70.0% (RR-6.29 ва 2.38) гуруҳида аччиқ ва шўр овқат истемол қилиш сезиларли даражада тез-тез қайд этилган. Ушбу гуруҳда ёғли, қовурилган овқатларнинг рационда тарқалиши ҳам сезиларли даражада тез-тез учраган: 60.7% ва 52.8% (RR -3.44, 1.90).

Яна бир муҳим ижтимоий ва гигиеник омил гипокинезиядир. 12 бармоқ яра касаллиги билан 23 (82,1%) ва сурункали гастродуоденит билан 61 (87,1%) да *Helicobacter pylori* позитив ГДП бўлган болаларда тоза ҳавога кам ва қисқа муддатли бўлиш, жисмоний маданият ва спортнинг етишмаслиги аниқланган. Бошқа кўрсаткичларни ўрганиб (нейропсихик зўриқишлар ва узок муддат салбий ҳис-туйғулар, оила ва уй-жойшароитида ёмон микроклим, мактабда низолар) 12 бармоқ яра касаллиги беморларда назорат ва бошқа гуруҳларга нисбатан 2-3 барабар юқори бўлган.

Пептик яраси касаллиги билан беморларнинг аксарияти ўз фаолиятлари давомида можаролар: ўқитувчилар, синфдоши билан мактабда травматик вазиятлар борлиги айтилган. Нейропсихик зўриққанлар ўзларининг шахсий ҳаёти ва оиладаги муаммолар: ота-оналар ажралиши, яқинларининг касалликлари, моддий муаммолар билан қоникмаганлигини кўрсатган. Яра касаллиги билан 28 (100%) нафар беморларда ва *Helicobacter pylori* позитив ХГД нинг 61 (87.1%) нисбий хавфи юқори бўлган (RR-2.31) беморларда нейропсихик зўриқиш кузатилган. Оилада ёмон микроклим яра касаллиги билан беморларнинг 19 (67,8%) нафарида рўйхатга олинган, нисбий хавф RR-4,7 бўлган.

Тиббий ва биологик омиллар орасида ҳаётнинг биринчи йилида болани боқиш табиати муҳим аҳамиятга эга, бу эса кейинги соғлиққа сезиларли таъсир қилади. Сунъий озиклантиришда бўлган болалар кўпинча 12 бармоқ яра касаллиги 13 нафар (46.6%, RR-2.55) болалар гуруҳида рўйхатга олинган. 12 бармоқ ичак яраси хавфи бор болалар анамнезида ичак инфекциялари ва вирусли гепатит аниқланган - 17 (60,7%), 7 (25,0%) RR-3.03; 2.03.

12 бармоқ яра билан оғриган 21 (75%) беморларда ва 57 (81.4%) сурункали гастродуоденит, RR-3.66; 2.90 да *Helicobacter pylori* позитив ГДП бўлган болалар анамнезида гелминтозли инвазия ва лямблиоз қайд этилган. Ошқозон-ичак трактида гелминтоз инфекциялари инвазияси гастродуоденал касалликларнинг ривожланишида етакчи, ўзига хос хавф омиллари бўлиб, бу тадқиқотларда тасдиқланган.

Назофаренгиал сурункали инфекция ўчоқларининг мавжудлиги ГДП патогенезида муҳим омил бўлиб, организм микроб инвазияси ва сезувчанлигининг доимий манбаи ҳисобланади. Барча гуруҳларда хавф омиллари RR-6.29; 4.49 ва 4.57 бўлган.

Анамнезида овқатдан заҳарланиш кўрсаткичлари меъда яра касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳида анча кенг тарқалган -9 (32,1%), нисбий хавф RR-3,26 ни ташкил этган.

ГДП ривожланиши учун бошқа хавф омиллари сурункали холецистит, ўт йўллари касалликлари ва автоном асаб тизимининг соматоформ дисфункцияси каби бошидан ўтказган касалликларни ўз ичига олади. *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патология билан гуруҳда 13 (46.6%) 12 бармоқ ярава 39 (55.7%) сурункали гастрит билан сурункали холецистит бўлган; ушбу гуруҳлардаги хавф омиллари RR-3.24 ва 2.21 бўлган. Автоном асаб тизимининг соматоформ дисфункцияси барча тадқиқот гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан топилган. Жуда юқори хавф омиллари (RR-26.25, RR- 5.13 ва PP-2.89, мос равишда) 12 бармоқ яра касаллиги 27 (96.4%), *Helicobacter pylori* позитив болаларда сурункали гастродуоденит-63 (90.0%) ва *Helicobacter pylori* негатив болаларда сурункали гастродуоденит -69 (82.1%) ҳолатда топилган.

Гастродуоденит ва пептик яра касаллигининг келиб чиқишида муҳимомиллардан бири ирсий мойилликдир. Таҳлиллар натижаларига кўра, 12 бармоқ яра билан оғриган беморлар гуруҳида отада ҳар 3 бола (32,1%), онада ҳар 5 бола (18,1%), ака-ука ва опа-сингилларда ҳар 9 бола (10,7%) меъда яра касаллиги борлиги аниқланган.

12 бармоқ яра касаллиги учун нисбий хавф RR-3,26; 2,78; 2,65; 2,72 бўлган. Ушбу гуруҳда яқин қариндошларда сурункали гастродуоденит патологияси яра касаллигига нисбатан 2 ёки ундан кўп марта кенг тарқалган. Отада 17 (60,7%), онада 11 (39,3%), ака-укаларда 5 (18,1%), опа-сингилларда 3 (10,7%) ва қариндошликнинг 2-даражали қариндошларида 13 (46,4%) сурункали гастродуоденит қайд этилган. Ушбу гуруҳда яра касаллиги ривожланиш хавфи RR-4,23; 2,22; 17,1; 2,7; 2,21 бўлган.

Helicobacter pylori билан боғлиқ сурункали гастродуоденит, ижтимоий гигиеник, тиббий-биологик ва ирсий хавф омиллари яра касаллиги бўлган болалар хавф омиллари билан бир хил эди. *Helicobacter pylori* негатив ГДП билан касалланиш барча хавф омиллари орасидан фақат сурункали инфекция ўчоқлари ва ВСД учраган (RR-4.57, 2.89).

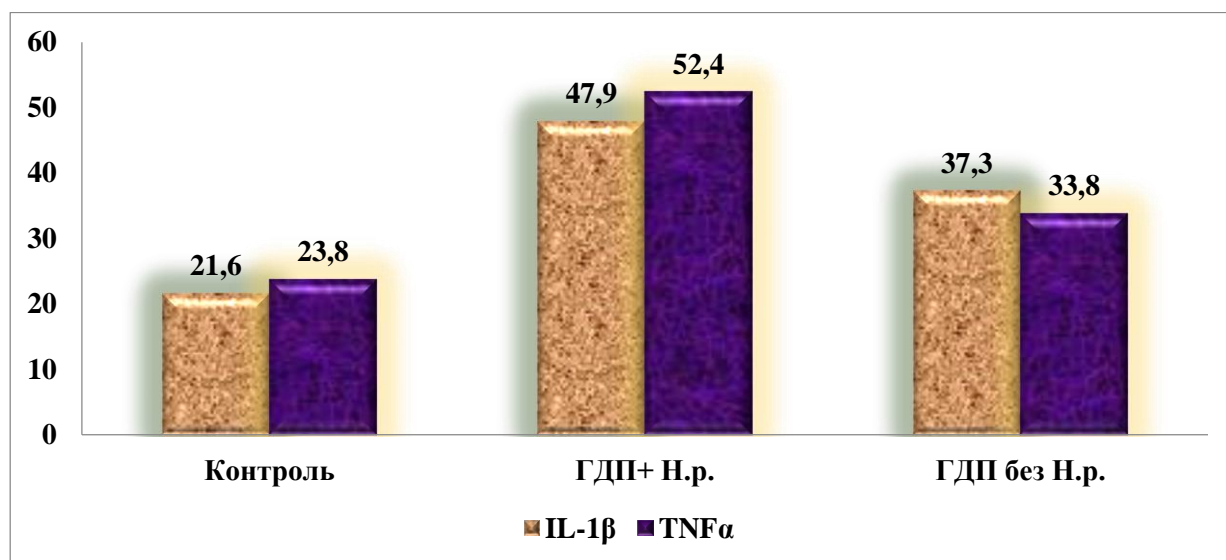
Диссертациянинг «**Helicobacter pylori** ассоцирланган гастродуоденал патологияли болалар гуруҳида иммунологик таҳлил натижалари» деб номланган тўртинчи бобида ГДП болаларда иммун тизими курсаткичлари таърифланган ва баҳоланган.

Ушбу муаммони ўрганиш учун Бухоро шаҳрида доимий истиқомат қилаётган 1200 нафар 7 ёшдан 18 ёшгача бўлган боланинг ретроспектив таҳлили ўтказилган.

1-7 ёшдаги болаларнинг назорат гуруҳида IL-1 β даражаси 21,6 \pm 0,86 пг / мл, 15-18 ёшдаги болаларда эса 24,2 \pm 0,72 пг / мл ни ташкил этган. 7-14 ёшли болаларда қон зардобидаги TNF- α 23,8 \pm 0,83 пг / мл, 15-18 ёшли болаларда эса 27,4 \pm 0,76 донга пг/мл ни ташкил этган (1-расм).

Шундай қилиб, цитокинлар турли органлар ва тизимлар касалликлари, жумладан гастродуоденал патология ривожланишида ва кечишида муҳим рол

ўйнаши аниқланган. Шунинг учун, ўрганиш кейинги босқичи *Helicobacter pylori* (ГДП + *Helicobacter pylori*) билан боғлиқ ГДП билан болалар бир гуруҳ иммун жавоб юқорида айтилган медиаторлар даражасини аниқлаш учун эди, таққослаш гуруҳи сифатида *Helicobacter pylori* га боғлиқ бўлган (*Helicobacter pylori*+ ГДП) ва *Helicobacter pylori* боғлиқ бўлмаган ГДП бўлган болалар гуруҳи танланган.



1-расм. 7-14 ёшли беморларнинг қон зардобида яллиғланишга хос цитокинлар миқдори (пг/мл)

7 дан 14 ёшгача ГДП бўлган болаларда яллиғланишга хос цитокин параметрлари хусусиятлари берилган. *Helicobacter pylori* га боғлиқ гастродуоденитда цитокин ишлаб чиқариш бузилганлиги билан тавсифланади.

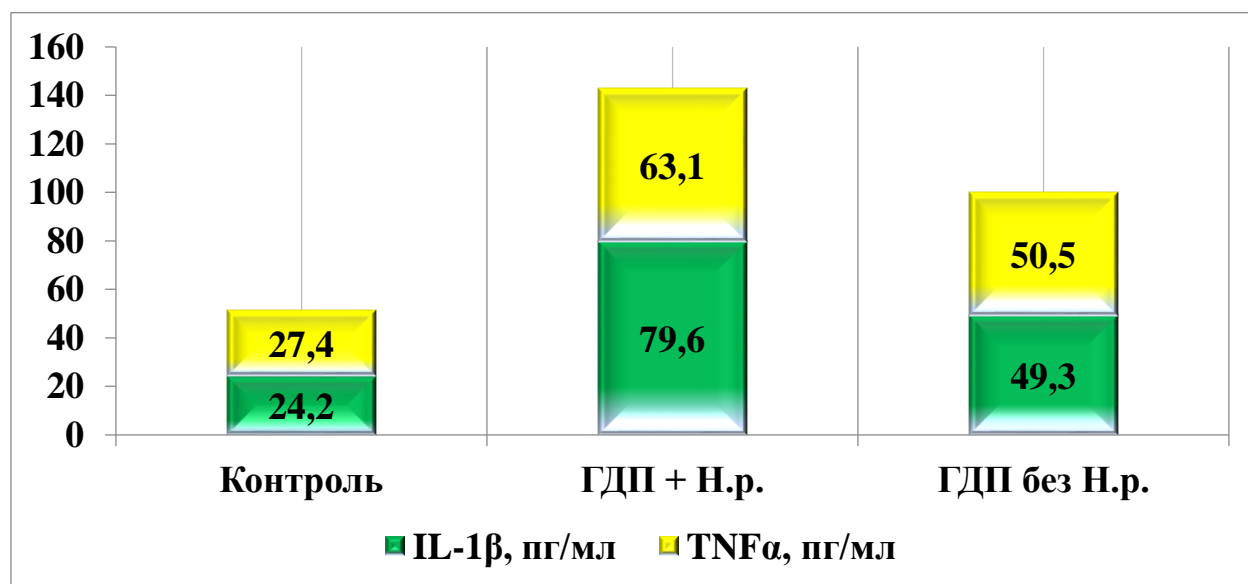
Шундай қилиб, цитокин ҳолатини баҳолашда IL-1β даражаси ГДП+*Helicobacter pylori* касал болаларда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган. Назорат гуруҳидагига нисбатан 2,2 баравар юқори бўлган ($47,9 \pm 0,96$ пг/мл назорат гуруҳидагига нисбатан $21,6 \pm 0,86$ пг/мл, $P < 0,001$) ва ГДП *Helicobacter pylori* йўқ бўлган болаларга нисбатан 1,3 баравар юқори ($37,3 \pm 0,80$ пг / мл, $P < 0,001$). ГДП+*Helicobacter pylori* бўлган болаларда IL-1 β нинг қон зардобидаги юқори даражалари *Helicobacter pylori* ошқозон-ичак тракти кислотага боғлиқ касалликларини ривожлантиришда муҳим рол ўйнаши билан изоҳланган. Ушбу патоген ошқозон ва 12 бармоқли ичак шиллиқ қаватига таъсир қилганда, IL-1β организмнинг химоя жавобида биринчи бўлиб иштирок этади, махсус ва махсус бўлмаган резистентлик омилларни ишлаб чиқиш ва тартибга солишда етакчи рол ўйнайди, яъни *Helicobacter pylori* инфекциясига жавобан ошқозон шиллиқ қавати хужайраларида цитокин синтези ошади.

TNF-α маълумотларининг таҳлили бир хил динамикани кўрсатган, бемор болаларда қон зардобида унинг даражаси юқори бўлиб, ГДП + *Helicobacter pylori* ($52,4 \pm 0,83$ пг / мл, назорат гуруҳига нисбатан $23,8 \pm 0,83$ пг / мл), *Helicobacter pylori* неготив болалар маълумотларига нисбатан ($33,8 \pm 0,78$

пг / мл). ГДП бор 15 дан 18 ёшгача бўлган болаларда яллиғланишга хос цитокин миқдори хусусиятларини ҳам ўрганиб чиқдик. ГДП+*Helicobacter pylori* билан *Helicobacter pylori*га боғлиқ бўлмаган ГДП асосий гуруҳнинг икки кичик гуруҳларини солиштирган ҳолда, 15 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар киритилган, чунки бу ёшда бешинчи критик даврга мос равишда инсон иммун тизимининг шаклланиши тугалланади. Иккала гуруҳдаги болаларнинг периферик қон зардобида IL-1β даражасини ўрганиш натижаларини таҳлил қилиш сезиларли даражада ошган.

Шундай қилиб, ГДП + *Helicobacter pylori* бўлган болалар гуруҳида IL-1β концентрацияси ўртача 79,6±1,10 пг/мл ни ташкил қилган, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 3,3 баравар юқори бўлган (24,2±0,72 пг/мл), *Helicobacter pylori* негатив ГДП болалар гуруҳида эса ўртача даражаси 49,3±0,65 пг/мл, асосий гуруҳ ГДП + *Helicobacter pylori* 15-18 ёшдаги текширилаётган болалар қон зардобига нисбатан 1,6 баравар паст бўлган. 15-18 ёшдаги *Helicobacter pylori* бўлмаган текширилаётган болаларнинг қон зардобиди TNF-α даражасини ўрганганда ўртача 50,5±0,60 пг/мл эканлиги аниқланди, бу эса назорат гуруҳига нисбатан 1,8 марта юқори (27,4±0,76 пг/мл).

Шу билан бирга, ГДП + *Helicobacter pylori*, бўлган болаларда TNF-α *Helicobacter pylori* бўлмаган гуруҳга нисбатан 2,4 марта (P<0,001) ошган ва назорат гуруҳи маълумотлар 63,1±0,93 пг/мл бўлган (P<0,001) – 2-расм.



2-расм. 15-18 ёшли беморларнинг қон зардобидаги яллиғланишга хос цитокинларнинг миқдори(пг/мл)

Бундан ташқари, TNF-α юқори даражадаги Th1 хужайралари макрофагларни фаоллаштиради, бу бактерицид компонентлар (нитрат оксиди ва кислород радикаллари) ишлаб чиқарилиши туфайли ёт антигенларни йўқ қилади. *Helicobacter pylori* бактерияси хужайрадан ташқари патоген бўлгани учун, макрофагларнинг «юзасида» организмнинг гуморал иммунитетни фаоллаштириши керак.

Диссертациянинг «Болаларда гастродуоденал зонасининг деструктив-яллиғланиш касалликларида иммун яллиғланиш воситачи генларининг роли» деб номланган бешинчи бобида иммунитет ҳолатини динамикада баҳолаш натижалари ва болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ ГДП бўлган беморларда TNF- α rs1800629 аллеллари ва генотипларини тақсимланишини аниқлашдан иборат.

Helicobacter pylori ва назорат гуруҳидаги беморларнинг гуруҳларида TNF- α 308G/A генининг полиморф маркёрларининг аллеллари ва генотипларининг частотавий тақсимланишини қиёсий ўрганилганда беморларда А аллелининг частотаси назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошиши аниқланган (35,16% ва 8,42%; OR= 4.64; 95% CI: 2.573> 4.64>> 8.368; $\chi^2=29,255$). Шу билан бирга ўрганилаётган полиморфизмнинг G аллели назорат гуруҳига нисбатан кам (мос равишда 82.42% ва 91.58%; OR = 0.216; 95% CI: 0.119> 0.216> 0.389; $\chi^2=29.255$).

Бундан ташқари, TNF- α 308G/A генотипларнинг қиёсий таҳлили GG генотипда *Helicobacter pylori* беморлар билан назорат гуруҳи ўртасидаги муҳим фарқлар аниқланмаган (64.84% ва 83.16%, мос равишда; OR = 0.373; 95% CI: 0.188> 0.373>> 0.743; $\chi^2=8.15$). GA гетерозигота генотип таҳлили *Helicobacter pylori* бўлган беморларда *Helicobacter pylori* бўлмаган беморларга ва назорат гуруҳига нисбатан кўп учраган (35,16% ва 16,84%, мос равишда; OR = 2.678; 95% CI: 1.345> 2.678>> 5.33; $\chi^2=8.15$). Юқорида айтиб ўтилганидек, А аллелининг пайдо бўлиш частотасида сезиларли фарқ аниқланган, ўрганилаётган TNF- α 308G/A полиморфизми, аммо генотипик таҳлил давомида гомозигот AA генотиби аниқланмаган.

Шундай қилиб, GA TNF- α rs1800629 генотипининг мавжудлиги *Helicobacter pylori* инфекцияси мавжудлигида ушбу патологиянинг ривожланишида салбий прогностик белгидир. Шу билан бирга, GG генотиби rs1800629 *Helicobacter pylori* инфекцияси мавжудлигидан қатъи назар, асосий патология учун ҳимоя генотиби ҳисобланади.

ХУЛОСА

1. *Helicobacter pylori* билан боғлиқ гастродуоденал патология ўсмирлик даврида 37 (37,7%) нафар ва 56 (57,1%) нафар ёшларда аниқланган. Болаларда *Helicobacter pylori* билан боғлиқ ЯК ва СГ пайдо бўлишининг хавф омиллари куйидагилар: турмуш даражаси пасайиши, овқатланиш рационалида углеводлар кўплиги, ичак ва ўт йўллари касалликларининг мавжудлиги, оилавий мойиллик, норационал овқатланиш, тез-тез касалланиш, такрорий вирусли инфекциялар ва ўткир ичак инфекциялари, паразит инвазияси; тўйиб овқатланмаслик ва ноқулай психосоциал муҳит.

2. *Helicobacter pylori* билан боғлиқ сурункали гастритнинг клиник-эндоскопик хусусиятлари болаларнинг ёшига кўра, ёшнинг катталашиши билан ҳафталик оғриқлар ҳар кунлик оғриқларга айланиши, тунги оғриқнинг характери ва оғриқ иррадиацияси интенсивлиги ошиши, 12 бармоқли ичак яра касаллиги ва сурункали гастритнинг улуши ортиши, ошқозон антрал

бўлими ва 12 бармоқли ичак шиллик қаватининг шикастланишининг кенг тарқалган «тугунли»тури регрессияланиши, ошқозон антрал бўлими ва 12 бармоқли ичакнинг зарарланиш характери, ҳам ошқозон антрал бўлими ҳам танаси шиллик қаватининг ярали-эрозив ўзгаришларининг частотаси ошиб боришида ифодаланади.

3.Сурункали гастродуоденит билан оғриган беморларнинг қон зардобида цитокин профилидаги фарқларнинг йўқлиги, ошқозон шиллик қаватининг *Helicobacter pylori* билан инфицирланишнинг мавжудлигидан қатъи назар, мактаб ёшидаги болаларда касаллик шаклланишининг умумийривожланишида патогенетик механизмларида яллиғланиш механизмларининг асосий ўрни ва *Helicobacter pylori* нинг иккинчи даражали аҳамияти ҳақида гувоҳлик берди.

4.Инфицирланишга кўра, иммунитет йўналишиўзгариши ва уларнинг ифодаланганлиги аниқланди, бу гастродуоденал патологияси бўлган ўсмирлар ва ёшларнинг иммун тизимининг ривожланиши ва шаклланишида иммунитет механизмларининг муҳим патогенетик ўрнини кўрсатади. Қон зардобида цитокинлар ишлаб чиқаришнинг кўпайиши патологик жараённинг динамикасини аниқроқ акс эттиради.

5.IL-1βдаражасининг ўсиши ўсмирлар ва эрта ўсмирлик давридаги болаларда гастродуоденал патологиянинг ривожланишини кўрсатадиган прогностик ноқулай белги бўлиб ҳисобланади. Текширилаётган болаларда гастродуоденал зонанинг шиллик қаватининг ярали жараёни ривожланиши учун хавф омилларидан бири периферик қонда TNF-αтаркибининг кўпайиши ҳисобланади.

6.TNF-α rs 1800629 GA генотипининг мавжудлиги *Helicobacter pylori* мусбат инфекцияда ушбу патологиянинг ривожланиши учун ноқулай прогностик белги ҳисобланади. Бир вақтнинг ўзида, rs1800629GG генотипи *Helicobacter pylori*инфекциясидан қатъий назар асосий патология учун ҳимоя генотипи ҳисобланади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ШОДИЕВА МУШАРРАФ САДИРОВА

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ HELICOBACTER PYLORI
АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
У ДЕТЕЙ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

БУХАРА – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.4.PhD/Tib1595.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные руководители:	Камалов Зайнитдин Сайфутдинович доктор медицинских наук, профессор Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна доктор медицинских наук, доцент
Официальные оппоненты:	Наврүзова Шакар Истамовна доктор медицинских наук, профессор Полевщиков Александр Витальевич (Россия) доктор биологических наук, профессор
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте. (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. А.Навоий, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарском государственном медицинском институте (зарегистрирована за _____). (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. А.Навоий, 1. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhmi@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2022 года)

А.Ш.Иноятв

Председатель разового научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Д.Н.Ачилова

Ученый секретарь разового научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор философии по медицине (PhD)

Н.А.Нуралиев

Председатель разового научного семинара при
научном совете по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы во всех странах мира наблюдается рост гастродуоденальных заболеваний. Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении гастродуоденальной патологии во всем мире, проведение организационных-медицинских мероприятий, данная проблема остаётся актуальной. Инфекция *Helicobacter pylori* является одной из причин развития заболеваний гастродуоденальной системы, таких как гастрит, гастродуоденит, лимфома и рак желудка. Данная инфекция широко распространена во всем мире, по сведениям «...до 50% населения мира инфицировано инфекцией *Helicobacter pylori*»³. Следует отметить, что увеличение гастродуоденальных патологий, в частности, гастродуоденита и язвенной болезни в глобальных масштабах, сложность патогенеза и тяжесть его последствий, в свою очередь, требуют разработки мероприятий по ранней диагностике, прогнозированию исходов, лечению и применения их в практике.

В мировом масштабе особое внимание уделяется исследованиям по определению клинико-иммунологических аспектов распространенности и развития гастродуоденальных заболеваний у детей во всем мире, совершенствованию лечебных мероприятий.

В связи с этим выяснение происхождения и факторов риска развития гастродуоденальной патологии у детей, выделение возбудителя *Helicobacter pylori*, определение различных биологических особенностей, выяснение состояния биохимических и иммунологических показателей заболевания, выявление важных иммуногенетических маркеров патологии, механизмов клинических проявлений тяжелых видов остается приоритетной задачей научных исследований.

Кроме того, ранняя диагностика риска инфицирования *Helicobacter pylori*, разработка алгоритма ведения, а также определение необходимых профилактических мероприятий является одной из наиболее актуальных проблем, стоящих перед специалистами данной области.

Совершенствование системы здравоохранения в стране, в том числе комплексные меры по диагностике и снижению осложнений гастродуоденальных заболеваний у детей, намечены задачи «...повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи в стране, а также внедрения высоко-технологичных методов ранней диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни, профилактики и эффективной диагностики заболеваний, путем создания патронажной службы»². Исходя из принятой стратегии развития Республики Узбекистан на сегодняшний день, поставлена задача «... улучшить и повысить качество медицинских услуг населению»⁴.

³ Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень: Врожденные аномалии <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> (01.12.2020)

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы».

Исходя из этого, важно поднять качество оказываемых медицинских услуг населению на новый уровень, создать здоровую среду, особенно выявить клинические особенности развития гастродуоденальных заболеваний и маркеров иммуногенетического прогнозирования и разработать новые дифференциальные подходы к их ведению.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит выполнению задач, утвержденным Указом президента №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», №УП-6610 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в реализации задач, поставленных в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В нашей стране, как и в развитых странах мира (Шашель В.А., Левин П.В., 2019) в последние годы проведен ряд научных исследований в области клинко-лабораторных изменений желудочно-кишечного тракта при генетических заболеваниях, в том числе внешнесекреторной недостаточности (Камилова А.Т. и соавт., 2020). Многочисленными исследованиями показаны изменения барьерной функции органов пищеварения у детей с гастродуоденальной патологией (Рахмонова Л.К., Каримов У.Н., 2019). Многими исследованиями доказано, что наиболее частой этиологической причиной гастрита и гастродуоденита у детей является *Helicobacter pylori*. Точная частота их распространения не установлена, но считается, что этим микроорганизмом заражено 60% населения земного шара.

В настоящее время установлено, что в развитии процесса, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, и его клинических осложнений, с одной стороны, иммуногенетической восприимчивостью организма, с другой стороны, тесно связана с патогенностью бактерий. Установлено, что HLA фенотип, фенотип группы крови и другие иммуногенетические маркеры имеют ведущее место в патогенезе инфекционного процесса, ассоциированного с *Helicobacter pylori*.

Ранее проведенные в Узбекистане исследования ограничены изучением вопросов, касающихся распространенности, диагностики и лечения НР ассоциированной патологии гастродуоденальной патологии, многие из них остаются нерешенными (Абдуллаева Д.А., 2000; Пазилова С.А., 2006). По результатам этих исследований разработаны терапевтические подходы, направленные на эрадикацию НР, изучены особенности психологического состояния детей с хронической гастродуоденальной патологией, межличностные отношения и личностные особенности ребенка, а также оценена динамика уровня жизни детей в период заболевания.

Гастродуоденальные заболевания, ассоциированные с инфекцией *H. pylori*, имеют различные клинические, эндоскопические и морфологические проявления. Тем не менее, вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, до настоящего времени не решен. Высказывается предположение о внутривидовом разнообразии штаммов *H. pylori* (Корсунский А. А., 2002; Marshall B.J., 1991), иммуногенетической предрасположенности, длительности заболевания, степени обсемененности и др. (Семенов Д.Ю., 2021; Malfertheiner P., 2017). Приведенные факты станут основой для изучения патогенетических механизмов развития заболеваний, ранней диагностики и профилактики осложнений, разработки молекулярно-генетических критериев, своевременного проведения дифференцированного лечения, что важно и актуально для практической медицины.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена на основании плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2022 PhD 136) «Имуногенетические аспекты *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей (2019-2022гг)».

Цель исследования. Определить иммуногенетические аспекты гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей.

Задачи исследования:

изучить распространенность и факторы риска, приводящие к развитию НР ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей проживающих в г. Бухаре;

определить возрастные особенности клинической симптоматики НР ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей;

определить и провести сравнительный анализ содержания провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) у больных с НР позитивной и НР негативной гастродуоденальной патологией;

определить характер распространения полиморфизма G-308A гена TNF- α у детей с НР -ассоциированной гастродуоденальной патологией.

В качестве объекта исследования взяты 1200 детей в возрасте от 7 до 18 лет, постоянно проживающих в Бухарской области в 2019-2021гг.

В качестве **предмета исследования** взяты венозная кровь и сыворотка для клинических, иммунологических, молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, инструментальные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые установлено, что при хроническом гастрите, ассоциированном с *Helicobacter pylori*, нарастание язвенно-эрозивных изменений антрального отдела желудка и его слизистой оболочки неразрывно связано с трансформацией недельной боли в каждодневную, характером ночной боли, иррадиацией и увеличением интенсивности боли;

впервые доказано, что повышение IL-1 β у подростков и детей раннего подросткового возраста прямо пропорционально развитию гастродуоденальной патологии, увеличение уровня TNF- α прямо пропорционально развитию язвенного процесса в слизистой гастродуоденальной области;

впервые доказано, что появление генотипа GA TNF- α rs1800629 при наличии инфекции *Helicobacter pylori* оказалось отрицательным прогностическим фактором в развитии данной патологии, в отличие от появления генотипа GG как независимого от *Helicobacter pylori* фактора защиты;

впервые у больных гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, установлено, что увеличение частоты аллеля А в распределении аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNF- α 308G/A неразрывно связано с развитием тяжелой болезни;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлено, что использование генеалогических данных о связи наследственности развития гастродуоденальной патологии у детей оказалось весьма эффективным;

обосновано, определение количества воспалительно специфических (IL-1 β , TNF- α) цитокинов у больных с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией,

обосновано, психологическое состояние детей с гастродуоденальной патологией, межличностных отношений и динамики уровня жизни в период болезни

Достоверность результатов исследования подтверждено примененными в исследовании подходами и методами, согласованности теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством исследуемых, клинико-лабораторными, молекулярно-генетическими, инструментальными и статистическими методами обработки данных, сделанными выводами, сравнением результатов исследования с данными международных и отечественных исследований.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что выявленные иммуногенетических аспектов гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, у детей позволит развивать дальнейшие исследования. Повышение IL-1 β у подростков и детей в раннем подростковом периоде ассоциировано с развитием гастродуоденальной патологии, повышение TNF- α с развитием язвенного процесса в слизистой гастродуоденальной области, наличие GA TNF- α генотипа rs1800629 является негативным прогностическим признаком, напротив наличие генотипа GG, не связанным с *Helicobacter pylori*, является защитным фактором, определение тесной связи увеличения частоты встречаемости гена TNF- α 308G/A с развитием тяжелой формы болезни аллеля А объясняет молекулярно-генетическую основу заболевания и открытие новых сторон его патогенеза.

Практическая значимость результатов исследования основана на определении количества воспалительных (IL-1 β , TNF- α) цитокинов у больных с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, использованем генеалогических данных о развитии гастродуоденальной патологии имеет наследственный характер, эффективность которого основана на оценке психологического состояния детей с хронической гастродуоденальной патологией, межличностных отношений и динамики уровня жизни детей в период заболевания.

Внедрение результатов исследования.

На основании научных данных об иммуногенетических аспектах *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей: утверждены методические рекомендации «Иммунодиагностика гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей и подростков» (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/569 от 29 декабря 2021 года). Внедрение научных результатов послужило предупреждению возникновения риска и ранней диагностике развития и предупреждению *Helicobacter pylori* ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков;

Научные результаты, полученные по выявлению иммуногенетических аспектов хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, внедрены в практику здравоохранения, в том числе Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра и Бухарского филиала Республиканского научного центра скорой медицинской помощи (заключение Министерства здравоохранения №08-11523 от 28 апреля 2022 года). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило снизить риск и экономическую эффективность ранней диагностики и предупреждения и тактики ведения гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, у детей и подростков на основании иммуногенетических показателей, совершенствования тактики ведения, применения адекватного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 4-х научных конференциях, в том числе 3-х международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных журналах ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления распространенности, факторы риска формирования заболеваний и иммуногенетическая характеристика *Helicobacter pylori*, ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей»** диссертации приводится анализ современной литературы, в том числе материалы по изучению частоты распространенности, особенности структуры факторов риска формирования заболеваний *Helicobacter pylori*, ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей. Представлены материалы о роли и значении *Helicobacter pylori* в формировании хронической гастродуоденальной патологии у детей. Описаны современные проблемы иммуногенетических аспектов изучения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей, преимущества и недостатки, предлагаемые методы профилактики и лечения, и их результаты.

Во второй главе **«Характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** диссертации подробно излагаются методологические подходы и методы, обеспечивающее решение поставленной проблемы. С целью определения эпидемиологии гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, обследовано 1200 детей в возрасте от 7 до 18 лет, проживающих в Бухарской области. Исследуемые были выбраны случайным образом из классных журналов трех школ в соответствии с некоторыми буквами алфавита.

Обследовано 182 детей с гастродуоденальной патологией, из них 130 обследованы и лечились в стационаре, остальные наблюдались амбулаторно. Возраст больных варьировал от 7 до 18 лет, в том числе 79 мальчиков (43,4%) и 103 девочек (56,6%). Из этих пациентов у 28 (15,4%) была язвенная болезнь и у 154 (84,6%) ХГД.

Диагностика заболеваний основывалась на характерных клинических проявлениях, результатах ФГДС, ультразвуковом исследовании органов пищеварения.

Клинический диагноз язвенной болезни 12 п/к и хронического гастродуоденита ставился, согласно классификации, Мазурина А.В. (1984) принятым детям в педиатрическое отделение.

Всем больным проведены клинико-биохимические, иммуноферментные, иммунологические, генетические и инструментальные (ФГДС, УЗИ) исследования. Ультразвуковое обследование органов брюшной полости проводились Шамсиддиновой Н.А. Оценивалось состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Эндоскопический метод: в заключении ФГДС описано состояние пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, форма кардиального сфинктера, размеры, положение, язва пищевода, желудка и 12 перстной кишки, полип, эрозия, описана стадия заболевания.

Диагностирование эзофагита проводилось на основании классификации Савари-Миллера, согласно которой выделяют четыре степени поражения слизистой оболочки пищевода. При эндоскопической трактовке хронического гастрита использованы модифицированные (1994) топографические особенности Сиднейской классификации, которыми выявлены: антральный гастрит, гастрит, пангастрит в интерпретации Щербакова П.Л. изменения в области у детей (эритематозный, узловой и эрозивный гастрит).

Клинико-биохимические, иммуноферментные исследования проводились в лаборатории Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, У Всех пациентов были проведены стандартные лабораторные исследования крови, мочи и кала.

Кислотную и секретобразующую функции желудка исследовано у 104 (57,0%) больных. Изучено, уровень выделения средне базальной и последовательной секреции, максимальный уровень общей кислотности, свободную соляную кислоту и дебит-часы двух стадий пищеварения.

Иммуногенетические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека академии наук Республики Узбекистан. В качестве контроля использованы результаты данного Института по опросу здоровых детей. Были изучены следующие параметры: цитокины крови; полиморфизм гена TNF- α и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Для выявления факторов риска ГДП, ассоциированных *Helicobacter pylori*, статистически обрабатывали с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Предварительный сбор

данных, систематизацию и визуализацию полученных результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ R (В. 3.5.1) был выполнен с использованием вычислительной среды свободного программного обеспечения.

Результаты исследования обрабатывали с помощью персонального компьютера Pentium-IV и пакета программ Microsoft Office Excel-2012. Для расчета арифметического параметра (M), стандартного отклонения (d), средней стандартной ошибки (m), и относительных значений (частоты, %), использовали вариационные параметрические и непараметрические статистические методы. При сравнительном анализе достоверности различий между средними значениями изучаемых показателей использовался коэффициент достоверности (t)(показатель Стьюдента). При организации и проведении исследования соблюдали принципы доказательной медицины.

В третьей главе «**Изучение распространенности гастродуоденальной патологии у детей в Бухарском регионе**» диссертации представлены результаты по обсуждению распространенности *Helicobacter pylori* негативных и *Helicobacter pylori* позитивных ГДП и диспептических синдромов у детей, данные эндоскопического обследования, характерные для гастродуоденальной патологии, а также факторы риска развития *Helicobacter pylori* положительных и *Helicobacter pylori* отрицательных ГДП.

Детальный анализ показал, что у значительной части детей имелись спорадические диспептические жалобы, при этом у 56,5% школьников имелись системные проявления диспепсии, Эпидемиологические показатели диспепсии у школьников с возрастом часто увеличиваются, что связано с увеличением вредных привычек.

Достоверные различия в распространенности диспептических жалоб отмечены у детей всех возрастов. Диспептические жалобы у зрелых и детей раннего возраста встречались чаще, чем у детей школьного возраста.

Проанализированы две важные особенности течения диспепсических синдромов: возраст и длительность диспептических жалоб у детей могут быть так или иначе связаны с тяжестью поражения гастродуоденальной зоны. У 54,8% детей дошкольного возраста выявлены диспептические жалобы. Однако, 33,5% детей дошкольного возраста имеют жалобы, что является очень плохим показателем и может быть связано в некоторой степени с ранним инфицированием *Helicobacter pylori*.

Диспептические жалобы у детей раннего возраста встречаются значительно реже, чем в подростковой возрастной группе эти различия свидетельствуют с одной стороны о том, что наличие диспепсических жалоб у детей не является постоянным с другой стороны ранняя диспепсия у детей не запомнилась ребенком и его родителями.

Результаты анализа длительности диспепсических жалоб у детей также показывают их рецидивирующий и нестойкий характер. Независимо от возраста более половины детей имели длительность диспепсических жалоб в протяжении двух лет. Вместе с тем, число детей с длительно текущими

диспепсическими расстройствами с возрастом имеет статистически незначимую тенденцию к увеличению.

Вместе с тем, существенных различий в данных о распространенности клинических проявлений диспепсии среди мальчиков и девочек не выявлено. Однако отмечается тенденция к увеличению ежедневных жалоб на боли в эпигастрии у детей, частота которых в 3 раза выше, чем у подростков. Этот факт связан с выраженностью воспалительного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке и может быть следствием серьезных морфологических изменений у детей раннего подросткового возраста.

Наблюдение эпигастральной боли еженедельно и чаще, были зарегистрированы у девочек всех исследуемых возрастов. Данная половая особенность течения диспепсии чаще встречается в группе детей раннего подросткового периода. Вместе с тем, наличие ежедневных болей в эпигастрии было выше у девочек, чем у мальчиков. Выявлены особенности возрастного клинического обострения болей в эпигастрии у детей: дети подросткового возраста отмечают частые еженедельные боли в эпигастрии.

Эндоскопические исследования также проводились для изучения распространенности *Helicobacter pylori* позитивных и *Helicobacter pylori* негативных ГДП. Высокая частота язвенной болезни 12 перстной кишки у детей составила 71,5%. Среди пациентов в возрасте 7-11 лет не было зарегистрировано язвенной болезни 12 перстной кишки. Выявлено увеличение гастродуоденальной болезни у детей в 2,1-2,3 раза по сравнению со школьниками и подростками.

Взаимосвязь заболевания с *Helicobacter pylori* подтверждена у 98 (53,7%) обследованных детей. Из них 5 (2,7%) школьного возраста, 37 подростков (20,3%), 56 (30,7%) раннего подросткового возраста. Среди больных, с положительным *Helicobacter pylori*, девочек было в 1,2 раза больше, чем мальчиков. У детей школьного возраста *Helicobacter pylori* выявлено в 5,1 раза ниже. Негативная *Helicobacter pylori* патология выявлена у 84 (46,0%) детей из числа обследованных. Из них 27 (14,8%) детей школьного возраста, 11 нафари (6,0%) подростков и 46 (25,3%) составили детей раннего подросткового периода (16-18 лет).

Сравнительный анализ эндоскопических проявлений у детей с гастродуоденальной патологией выявил преобладание в 1,6 раза гиперпластического хронического гастродуоденита у школьников 7-11 лет при патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Поверхностный хронический гастродуоденит в основном выявляют у детей с *Helicobacter pylori* негативной патологией.

Язвенная болезнь у подростков с *Helicobacter pylori* ассоциированным ГДП встречалась в 21,6% случаев, причем у мальчиков в 1,6 раза чаще чем у девочек, у *Helicobacter pylori* негативных пациентов результаты указанной патологии не регистрировались. Эрозивный гастродуоденит отмечен у 8 (27,6%) детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в 1,6 раза чаще у девочек чем у мальчиков, а среди *Helicobacter pylori* негативных детей данная форма патологии не наблюдалась ни у одного пациента.

Гиперпластический гастродуоденит, патология гастродуоденальной зоны, связанная *Helicobacter pylori*, в 4 раза чаще наблюдалась у детей старшего школьного возраста. Поверхностный гастродуоденит имел одинаковую частоту в обеих группах.

Язвенная болезнь и эрозивный гастродуоденит отмечены в 13 (65,0%) и 11 (19,6%) случаях у детей с ГДП, связанной с *Helicobacter pylori*, в то время как у детей с отрицательным *Helicobacter pylori* указанная патология не выявлялась. В группе ассоциированной с *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь 12 перстной кишки встречалась в 1,8 раза чаще у мальчиков и эрозивный гастродуоденит в 1,7 раза чаще у девочек. В обеих группах наблюдалось одинаковое количество гиперпластических гастродуоденитов, но у девочек было зарегистрировано в 2 раза больше случаев, чем у мальчиков. Поверхностный гастродуоденит у *Helicobacter pylori* негативных пациентов встречался в 4,3 раза чаще.

Таким образом, существует четкая связь между заболеванием, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, и обострением на эндоскопической картине. Изучение ГДП связанного с *Helicobacter pylori* у детей, послужило основой для решения нижеследующих организационных вопросов:

определить контингент детей с ГДП, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, и выявить группы риска заболевания с учетом возраста, качества жизни и генетической предрасположенности;

разработать рекомендации по раннему выявлению, наблюдению и лечению детей с ГДП, связанным с *Helicobacter pylori*;

разработать предложения по профилактике ГДП, связанных с *Helicobacter pylori*, у детей.

Были рассмотрены такие факторы риска, как социально – гигиенические факторы, определяющие образ жизни семьи и подростка, режим и качество питания подростков, гипокинезия, нервно-психические перегрузки, протяженные стрессы, плохой микроклимат в семье и жилищно-бытовых условиях, медико-биологические факторы, вскармливание ребенка в первый год жизни, заражение гельминтами, лямблиоз, присутствие кариозных зубов, хронических очагов инфекций, наследственная предрасположенность по гастроэнтерологическим заболеваниям, курение и употребление алкогольных напитков.

При анализе социально-гигиенических факторов риска установили, 28 (100%), детей из НР позитивной группы выявлено язвы 12 перстной кишки у 61 (87,1%) детей, ХГД, и 39 (46,4%) детей НР негативной группы не соблюдали режима и качество питания. Частота встречаемости детей злоупотребляющих жирной, жареной пищей, острыми, пряными, копчеными блюдами, предпочитающие еду в сухоматку и недостаточное употребление свежих овощей и фруктов с НР позитивной ЯБДПК и ХГД (от 52,8% до 92,8%) в 2 раза больше, по сравнению с детьми НР негативной ХГД (21,4 - 45,2%).

Детальное изучение фактора питания, направленное на выявление нарушений режима и питания, выявило достоверное преобладание

нерегулярной сухой вареной пищи у детей с язвенной болезнью по сравнению с НР положительными и НР отрицательными, ХГД – 92,8 (RR-13.37), 58,5 и 44,0%. Некоторые больные с ГДП длительное время не принимали пищу и питались два раза в день. Кроме этого, дети с гастродуоденитом и язвенной болезнью были более склонны к монотонному питанию. Специфические привычки включали: потребление горькой и соленой пищи значительно чаще отмечалось в группе с положительной *Helicobacter pylori*, язвенной болезни 12 перстной кишки и хроническим гастродуоденитом 82,1-70% (RR-6,29 и 2,38). В данной группе распространенность жирной, жареной пищи в рационе также была достоверно выше: 60.7% vs 52.8% (RR -3.44, 1.90)

Еще одним важным социально-гигиеническим фактором является гипокинезия. У 23 (82,1%) с язвенной болезнью 12 перстной кишки и 61 (87,1%) детей с гастродуоденитом *Helicobacter pylori* позитивных детей ГДП выявлены малое и кратковременное пребывание на свежем воздухе, отсутствие занятий физической культурой и спортом. При изучении других показателей (нервно-психическое напряжение и длительные негативные эмоции, неблагоприятный микроклимат в семейно-бытовых условиях, конфликты в школе) у больных данной группы относительно других групп язвенная болезнь 12 перстной кишки была в 2-3 раза выше.

У большинства больных язвенной болезнью возникают конфликтные ситуации: учителя сообщали о травмирующих ситуациях в школе с одноклассником. Больные с нейропсихической перегрузкой проявляли неудовлетворенность своими личными и семейными проблемами: разводом родителей, заболеваниями близких, финансовыми проблемами. Нейропсихический стресс наблюдался у 28 (100%) пациентов с язвенной болезнью и у 61 (87,1%) пациента с относительно высоким риском *Helicobacter pylori* положительной ХГД (RR-2.31). Плохой микроклимат в семье зарегистрирован у 19 (67,8%) больных с язвенной болезнью при относительном риске RR-4,7.

Среди медико-биологических факторов важное значение имеет характер воспитания детей первого года жизни, который оказывает существенное влияние на здоровье в последующем. У детей на искусственном питании чаще всего, то есть у 13 (46,6%, RR-2.55) была зарегистрирована язвенная болезнь 12 перстной кишки. В анамнезе у детей группы риска язвенной болезни 12 перстной кишки выявлены вирусный гепатит и кишечные инфекции – 17 (60,7%), 7 (25,0%) RR-3.03; 2.03.

У 21 (75%) больных язвенной болезнью 12 перстной кишки и 57 (81,4%) хроническим гастродуоденитом RR-3.66; 2.90 *Helicobacter pylori* положительных детей с ГДП в анамнезе отмечены глистная инвазия и лямблиоз. Инвазия гельминтов в желудочно-кишечный тракт является ведущим, специфическим фактором риска развития гастродуоденальных заболеваний, что подтверждено данными исследований.

Присутствие очагов хронической инфекции носоглотки является важным фактором патогенеза ГДП и является постоянным источником

микробной инвазии и чувствительности организма. Факторы риска во всех группах были на уровнях RR-6.29; 4.49 и 4.57.

Пищевые отравления в анамнезе чаще встречались в группе больных язвенной болезнью -9 (32,1%), относительный риск при этом составил RR-3,26.

К другим факторам риска развития ГДП относятся такие перенесенные хронические заболевания, как холецистит, заболевания желчевыводящих путей, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. В группе с гастродуоденальной патологией, связанной с *Helicobacter pylori*, у 13 (46,6%) была язва 12 перстной кишки и у 39 (55,7%) хронический холецистит и хронический гастрит; факторы риска в данной группе составили RR-3.24 и 2.21. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы выявлена во всех исследуемых группах по отношению к группе контроля. Факторы очень высокого риска (RR-26.25, RR- 5.13 и PP-2.89, соответственно) язвенной болезни 12 перстной кишки у 27 (96,4%) *Helicobacter pylori* позитивных детей, хронический гастродуоденит у 63 (90,0%) детей с положительным *Helicobacter pylori* и *Helicobacter pylori* негативных детей с хроническим гастродуоденитом составили 69 (82,1%) детей.

Наследственная предрасположенность является одним из важнейших факторов возникновения гастродуоденита и язвенной болезни. По результатам анализа в группе больных с язвами 12 перстной кишки у каждого третьего отца ребенка (32,1%) каждой пятой матери (18,1%), у каждого девятого братьев и сестер (10,7%) имелось наличие язвенной болезни. Относительный риск для язвенной болезни 12 перстной кишки составил RR-3,26; 2,78; 2,65; 2,72.

В данной группе патология хронического гастродуоденита у близких родственников встречается в 2 и более раз чаще, чем язвенная болезнь. У отца 17 (60,7%), у матери 11 (39,3%), у братьев 5 (18,1%), у сестер 3 (10,7%) и у 13 (у родственников второй степени родства 46,4%) наблюдался хронический гастродуоденит. Риск развития язвенной болезни в этой группе составил RR - 4,23; 2,22; 17,1; 2,7; 2,21.

Факторы риска *Helicobacter pylori* ассоциированного хронического гастродуоденита, такие как, социально-гигиенические, медико-биологические и генетические факторы риска были аналогичны факторам риска у детей с язвенной болезнью. При заболеваемости *Helicobacter pylori* негативными ГДП из всех факторов риска встречались только хронические очаги инфекции и ВСД(RR-4.57, 2.89).

Четвертая глава «**Результаты иммунологических исследований в группе детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией**» диссертации посвящена описанию и оценке параметров иммунной системы у детей с гастродуоденальной патологией.

Для изучения данной проблемы был проведен ретроспективный анализ 1200 детей с 7 до 18 лет, постоянно проживающих в г. Бухаре.

В контрольной группе детей 7 лет уровень IL-1 β составил 21,6 \pm 0,86 пг/мл, а у детей 15-18 лет 24,2 \pm 0,72 пг/мл. Сывороточный TNF- α у детей 7-14 лет составлял 23,8 \pm 0,83 пг/мл, а у детей 15-18 лет - 27,4 \pm 0,76 пг/мл (рис.1)

Таким образом, установлена важная роль цитокинов в развитии и прогрессировании заболеваний различных органов и систем, в том числе гастродуоденальной патологии. Поэтому следующим этапом исследования было определение уровня вышеперечисленных медиаторов иммунного ответа в группе детей с ГДП, ассоциированным с НР (ГДП+*Helicobacter pylori*), как группе сравнения с *Helicobacter pylori* (*Helicobacter pylori*+ГДП) и не связанная с *Helicobacter pylori* группа детей с ГДП.

Приведены особенности воспалительно цитокиновых показателей у детей в возрасте от 7 до 14 лет с ГДП. *Helicobacter pylori* ассоциированный гастродуоденит характеризовался нарушением продукции цитокинов.

Таким образом, при оценке цитокинового статуса установлено, что уровень ИЛ-1 β достоверно выше у детей с ГДП +НР в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе ($47,9 \pm 0,96$ пг/мл по сравнению с $21,6 \pm 0,86$ пг/мл в контрольной группе, $P < 0,001$) и в 1,3 раза выше, чем у детей с ГДП без НР ($37,3 \pm 0,80$ пг / мл, $P < 0,001$). Высокие уровни ИЛ-1 β в сыворотке крови у детей с ГДП +НР объясняются важной ролью НР в развитии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. При поражении возбудителем слизистой оболочки желудка и 12 перстной кишки ИЛ-1 β превым участвует в защитной реакции организма, играя ведущую роль в развитии и регуляции факторов специфической и неспецифической резистентности, т.е. в ответ на инфекцию НР усилении синтеза цитокинов в слизистой оболочке желудка.

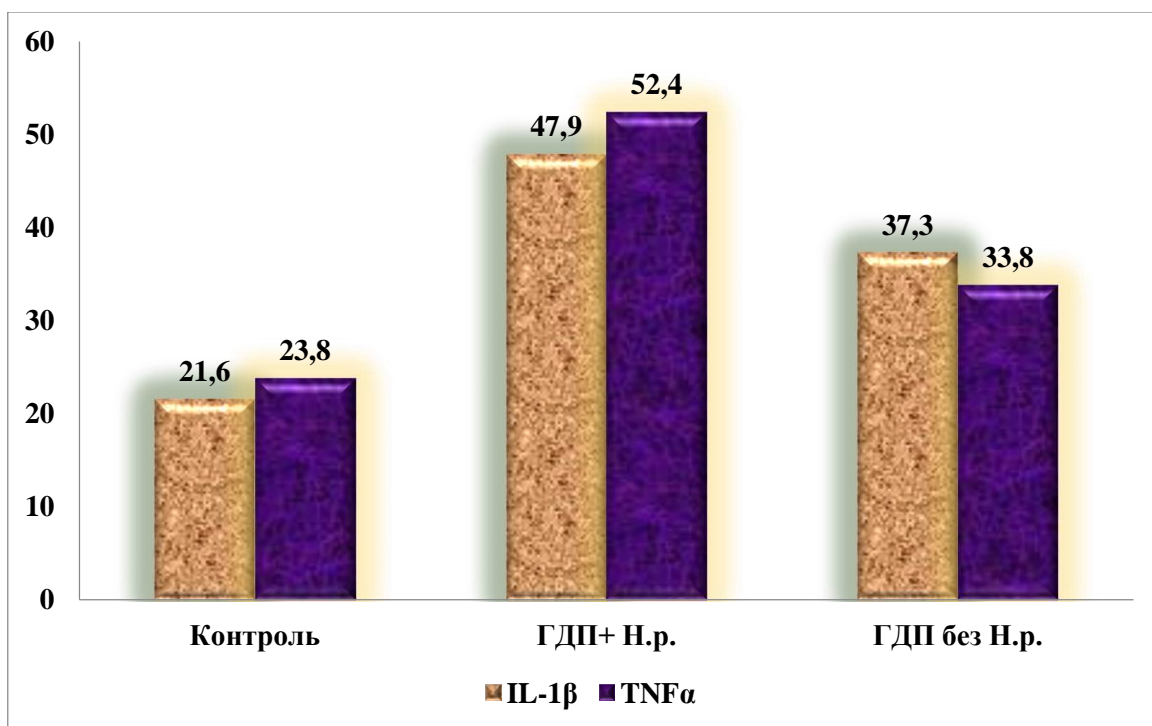


Рис. 1. Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей от 7 до 14 лет (пг/мл)

Анализ данных TNF- α показал аналогичную динамику, с высокими показателями в сыворотке крови у больных детей, ГДП+НР ($52,4 \pm 0,83$ пг/мл,

по отношению 23.8 ± 0.83 пг/мл к контрольной группе), по сравнению с *Helicobacter pylori* негативными детьми ($33,8 \pm 0.78$ пг/мл). Также мы изучили особенности уровня воспалительных цитокинов у детей в возрасте от 15 до 18 лет ГДП. При сравнении двух подгрупп ГДП +НР и *Helicobacter pylori* не зависимо ГДП были включены дети в возрасте от 15 до 18 лет, поскольку в этом возрасте завершается формирование иммунной системы человека в пятом критическом периоде. Анализ результатов исследования уровня IL-1 β в периферической крови детей обеих групп значительно увеличился.

Так, в группе детей с ГДП+*Helicobacter pylori* концентрация IL-1 β в среднем составила $79,6 \pm 1,10$ пг/мл, что в 3,3 раза выше, чем в контрольной группе ($24,2 \pm 0,72$ пг/мл), в то время как *Helicobacter pylori* негативных детей составил $49,3 \pm 0,65$ пг/мл, в то время как в основной группе ГДП +*Helicobacter pylori* был в 1,6 раза ниже, чем в сыворотке крови обследованных детей 15-18 лет. Исследование уровня TNF- α в сыворотке крови у *Helicobacter pylori* негативных детей выявило средние уровни которые составили $50,5 \pm 0,60$ пг/мл, что было в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе ($27,4 \pm 0,76$ пг/мл).

Вместе с тем, у детей с ГДП + *Helicobacter pylori*, по сравнению с группой без *Helicobacter pylori* уровень TNF- α был выше в 2,4 раза ($P < 0,001$) и данные контрольной группы составили $63,1 \pm 0,93$ пг/мл ($P < 0,001$) – рис.-2.

Кроме того, высокие уровни TNF- α активируют макрофаги клеток Th1 которые разрушают чужеродные антигены за счет продукции бактерицидных компонентов (оксида азота и кислородных радикалов). Поскольку *Helicobacter pylori*, является внеклеточным возбудителем, в «поверхности» макрофагов должны активировать гуморальный иммунитет организма.

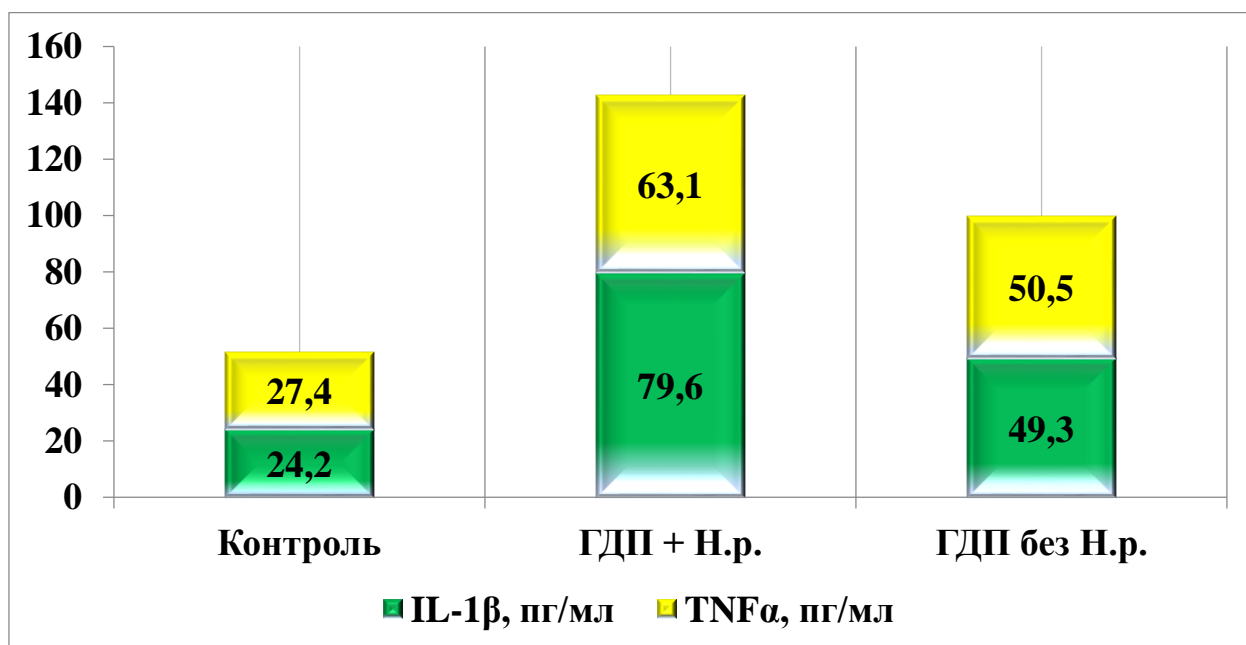


Рис. 2. Концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у обследованных детей от 15 до 18 лет.

В пятой главе «Роль генов-медиаторов иммунного воспаления в деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной области у детей» диссертации представлены результаты динамической оценки состояния иммунитета и распределение аллелей и генотипов ФНО- α rs1800629 в группе больных с *H. pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией у детей.

При сравнительном изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена TNF α -308G/A в группах больных с НР и в контроле установлено статистически значимое увеличение частоты А аллеля у больных по сравнению с контрольной группой (35,16% и 8,42% соответственно; OR = 4,64; 95% CI: 2.573 > 4.64 > 8.368; $\chi^2=29,255$). Вместе с тем G аллель исследуемого полиморфизма встречался значительно реже по сравнению с контрольной группой (82,42% и 91,58% соответственно; OR = 0,216; 95% CI: 0.119 > 0.216 > 0.389; $\chi^2=29,255$).

Кроме того, сравнительный анализ генотипов TNF α -308G/A по GG генотипу не выявил достоверных различий между больными НР и контрольной группой (64,84% и 83,16% соответственно; OR = 0,373; 95% CI: 0.188 > 0.373 > 0.743; $\chi^2=8,15$). При анализе гетерозиготного генотипа GA были выявлены различия между частотой встречаемости у больных с НР и контрольной группой (35,16% и 16,84% соответственно; OR = 2,678; 95% CI: 1.345 > 2.678 > 5.33; $\chi^2=8,15$). Как уже было описано выше, была обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости аллеля А, исследуемого полиморфизма TNF α -308G/A, но при генотипическом анализе гомозиготного AA генотипа не выявлено.

Таким образом, можно сделать вывод, что наличие генотипа GAФНО- α rs1800629 является неблагоприятным прогностическим маркером в развитии данной патологии при наличии НР инфекции. В тоже время GG генотип rs1800629 является протективным генотипом для основной патологии вне зависимости от наличия НР инфекции.

ВЫВОДЫ

1. *Helicobacter pylori* ассоциированная гастродуоденальная патология выявлена у 37 (37,7%) подростков и у 56 (57,1%) детей юношеского возраста, во всех возрастных группах преобладали девочки. Факторами риска возникновения *Helicobacter pylori* ассоциированной ЯБ и ХГД у детей являются: снижение жизненного уровня, избыток углеводов в рационе, наличие заболеваний кишечника и желчевыводящих путей, семейная предрасположенность, нерациональное питание, частые заболевания, рецидивирующие вирусные и острые кишечные инфекции, паразитарная инвазия, недоедание и некомфортная психосоциальная среда.

2. Клинико-эндоскопические особенности *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического гастрита в зависимости от возраста детей выражаются в том, что с увеличением возраста еженедельные боли переходят к ежедневным, характер ночных и иррадиация болей становится

более интенсивными, увеличивается удельный вес ЯБДПК и ХГД, регрессирует распространённый, «нодулярный» характер поражения слизистой оболочки антрального отдела желудка и 12-перстной кишки с нарастанием частоты язвенно-эрозивных изменений слизистой оболочки как антрального отдела, так и тела желудка.

3. Отсутствие различий в цитокиновом профиле в сыворотке крови, имеющих хронический гастродуоденит независимо от наличия инфицирования слизистой оболочки желудка *H. pylori* свидетельствовало об общности патогенетических механизмов формирования заболевания у детей школьного возраста с превалирующей ролью воспалительных механизмов и о вторичном значении *H. pylori* в его развитии.

4. В зависимости от инфицирования выявили направленность иммунных сдвигов и их выраженность, что указывает на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании изменений в состоянии иммунной системы подростков и детей раннего юношеского возраста с гастродуоденальной патологией. Увеличение продукции цитокинов в сыворотке крови более выражено отражает динамику патологического процесса.

5. Повышение уровня IL-1 β прогностический неблагоприятный признак, который свидетельствует о прогрессировании гастродуоденальной патологии у подростков и детей раннего юношеского возраста. Одним из факторов риска, развития язвенного процесса слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у обследованных детей, является увеличение содержания TNF- α в периферической крови.

6. Установлено, что наличие генотипа GAФНО-*ars1800629* является неблагоприятным прогностическим маркером в развитии данной патологии при НР (+) инфекции. В тоже время GG генотип *rs1800629* является протективным генотипом для основной патологии вне зависимости от наличия НР инфекции.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.93.01 AT
THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SHODIEVA MUSHARRAF SADIROVNA

**IMMUNOGENETIC ASPECTS OF HELICOBACTER PYLORI
ASSOCIATED GASTRODUODENAL PATHOLOGY FOR CHILDREN**

**14.00.36 –Allergy and immunology
14.00.09 – Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

BUKHARA – 2022

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2020.4.PhD/Tib1595.

Doctoral dissertation was carried out at the Bukhara state medical institute.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.bsmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific advisers:	Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich Doctor of Medical Sciences, professor Abdujabarova Zulfiya Muratxadjayevna Doctor of Medical Sciences, Docent
Official opponents:	Navruzova Shakar Istamovna doctor of medical sciences, professor Polevshchikov Alexander Vitalievich (Russia) doctor of biological sciences, professor
Leading organization:	Samarkand State Medical University

The defence of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2022, at ____ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at Bukhara state medical institute (Address: 200118, Bukhara, str. A.Navoiy,1. Tel./Fax (+99865) 223-00-50, e-mail: bsmi@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre at Bukhara state medical institute (registered under No. _____). Address: 200118, Bukhara, str. A.Navoiy,1. Tel./Fax (+99865) 223-00-50, e-mail: bsmi@mail.ru

The abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2022 y.
(Registry record No. ____ dated « ____ » _____ 2022y.)

A.Sh. Inoyatov

Chairman of the one-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.N.Achilova

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy

N.A.Nuraliyev

Chairman of the one-time Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor,

INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

The aim of the research: To determine the immunogenetic aspects of gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* in children.

The object of the research is 1200 children aged 7 to 18 years old permanently residing in the Bukhara region in 2019-2021 were taken.

Scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time it was established that in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*, the increase in ulcerative-erosive changes in the antrum of the stomach and its mucous membrane is inextricably linked with the transformation of weekly pain into everyday pain, the nature of night pain, irradiation and an increase in pain intensity;

for the first time it has been proven that an increase in IL-1 β in adolescents and children of early adolescence is directly proportional to the development of gastroduodenal pathology, an increase in the level of TNF- α is directly proportional to the development of an ulcerative process in the gastroduodenal mucosa;

it was proved for the first time that the appearance of the GA TNF- α rs1800629 genotype in the presence of *Helicobacter pylori* infection turned out to be a negative prognostic factor in the development of this pathology, in contrast to the appearance of the GG genotype as a protection factor independent of *Helicobacter pylori*;

for the first time in patients with gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori*, it was found that an increase in the frequency of the A allele in the distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers of the TNF- α 308G/A gene is inextricably linked with the development of a severe disease;

Implementation of the research results.

Based on scientific data on the immunogenic aspects of *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal pathology in children: the guidelines "Immunodiagnosics of gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* in children and adolescents" were approved (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 569 dated December 29, 2021). The introduction of scientific results has served to prevent the occurrence of risk and early diagnosis of the development and prevention of *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal diseases in children and adolescents;

Scientific results obtained on the identification of immunogenetic aspects of chronic gastroduodenal pathology associated with *H. pylori* have been introduced into healthcare practice, including the Bukhara Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medicine (conclusion of the Ministry of Health No. 08-11523 of 28 April 2022). The introduction of scientific results into clinical practice has made it possible to reduce the risk and cost-effectiveness of early diagnosis and prevention and tactics of managing *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases in children and adolescents based on immunogenetic parameters, improving management tactics, and applying adequate treatment.

structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ LIST PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; Part I)

1.Пазилова С.А., Абдужабарова З.М., Шодиева М.С., Арипова Д.С. Факторы риска развития *Helicobacter pylori* позитивной и *Helicobacter pylori* негативной гастродуоденальной патологии у детей // Педиатрия.- Ташкент, 2019.- №3. - С. 99-103. (14.00.00; №16).

2.Пазилова С.А., Абдужабарова З.М., Шодиева М.С. Распространенность *Helicobacter pylori* и *Helicobacter pylori* негативной гастродуоденальной патологии у детей // Педиатрия. -Ташкент, 2019.- №3. - С. 207-210. (14.00.00; №16).

3. Шодиева М.С., Комилова Б.О. Иммуногенетические аспекты *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копропроктологии. – Россия, 2019. - Том 26, №5.-С.59-66. (14.00.00; №123).

4. Камалов З.С., Абдужабарова З.М., Шодиева М.С. Роль генов-медиаторов иммунного воспаления в деструктивно-воспалительных заболеваниях гастродуоденальной области у детей // Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2021.-№2.- №99. - С.141-151. (14.00.00; №20).

5. Zaynitdin Kamalov, Malika Ruzibakieva, Zulfia Abduzhabarova, Musharraf Shodieva. *Helicobacter pylori* and host gene polymorphism of TNF rs1800629 in patients with gastroduodenal pathology // J Cardiovasc. Dis. Res. – 2021. - N12 (3). – P. 272-276. (3) Scopus.

6.Shodieva M.S. Problems of distribution, pathogenesis, diagnosis of chronicgastritis and peptic ulcer disease associated with *Helicobacter Pylori* infection // Тиббиётда янги кун.- Тошкент, 2022.- №1 (39). - С.212-216.(14.00.00; №19)

II қисм (II часть; Part II)

7.Пазилова С.А., Абдужабарова З.М., Шодиева М.С., Шахизирова И.Д. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при НР ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны у детей // Университетская наука:взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции,посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета.- Курск. 2020. - С.631-635.

8. Пазилова С.А., Шодиева М.С. Распространенность *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей // Материалы XXVIII конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». –Москва, 2021.- С.99-101.

9. Шодиева М.С. Характеристика *Helicobacter pylori* и вопросы эпидемиологии инфекции (Обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. Электронный журнал. - 2021. - №5. - С.42-50.

10. Пазилова С.А., Абдужабарова З.М., Шодиева М.С. Клиническая характеристика гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori*// Материалы международной научно-практической конференции(67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ имени Абу али ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)». - Таджикистан. Душанбе, 2021.- Том II.-С.324-326

11. Шодиева М.С., Абдужабарова З.М. Гастродуоденальная патология у детей// Proceedings of the 12th International Scientific-Practical Distance Conference “The 21st Century Skills for Professional”.Uzbekistan.- 2021.- С.25-27.

12. Шодиева М.С., Камалов З.С., Абдужабарова З.М. Диагностика *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей и подростков // Услуги тавсиянома. - Бухоро, 2021. - 20 б.

