

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ГАНИЕВА ШАХЗОДА ШАВКАТОВНА

**БОЛАЛАРДА HELICOBACTER PYLORI БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛ АЛЛЕРГИЯНИНГ НОИНВАЗИВ ТАШХИСИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО – 2020

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

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Болаларда *Helicobacter pylori* билан ассоциирланган гастроинтестинал
аллергиянинг ноинвазив ташхиси..... 5

Ганиева Шахзода Шавкатовна

Неинвазивная диагностика *Helicobacter pylori* ассоциированной
гастроинтестинальной аллергии у детей..... 20

Ganieva Shakhzoda Shavkatovna

Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* associated gastrointestinal
allergy in children..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works 40

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ГАНИЕВА ШАХЗОДА ШАВКАТОВНА

**БОЛАЛАРДА HELICOBACTER PYLORI БИЛАН АССОЦИИРЛАНГАН
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛ АЛЛЕРГИЯНИНГ НОИНВАЗИВ ТАШХИСИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

БУХОРО – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib1017 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасининг (www.bsni.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziyo.net манзилларида жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Иноятов Амрилло Шодиевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оponentлар:

Тузанкина Ирина Александровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)
Файзуллаева Нигора Яхъяевна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Жанубий Қозоғистон тиббиёт академияси
(Қозоғистон Республикаси)

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «24» декабр куни соат 12³⁰ даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоний шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (010 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоний шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2020 йил «11» декабр куни тарқатилди.
(2020 йил «11» декабр даги 26 рақамли реестр баённомаси)



И.А. Нуралиев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори, профессор
Д.Н. Ачилова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори
(PhD)

Қ.Э. Шомуродов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий
семинар раиси ўринбосари
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Охириги йилларда озиқ-овқат маҳсулотларига толерантликнинг шаклланиши жараёнининг бузилиши билан боғлиқ бўлган потологик ҳолатлар тарқалиши ошиб бормоқда. Шу даврда болаларда озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергиянинг ҳам тарқалиши ошиб бормоқда. Ушбу аллергиянинг ривожланиш механизми илмий изланувчиларда катта қизиқиш уйғотмоқда ва уни тимсолли равишда аллергия эпидемиясининг “иккинчи тўлқини” деб номланган¹. *Helicobacter pylori* сурункали эшак еми ва таомга бўлган аллергия ривожланишининг хавф омили ҳисобланади².

Дунё миқёсида болаларда гастроинтестинал аллергиянинг шаклланиши ва кечишининг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш борасида изланишлар олиб борилмоқда. Болаларда янги ноинвазив ташхислаш усуллари ишлаб чиқиш, гастроинтестинал аллергиянинг ривожланиши ва қайталаниши хавфининг предиктор омилларини аниқлаш, болалардаги гастроинтестинал аллергияда пешоб ва сўлакнинг иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларининг аҳамиятини белгилаш бу борадаги устивор йўналишлар бўлиб ҳисобланади. Гастроинтестинал симптомлар ҳам таомга бўлган анафилактик реакциянинг белгиси бўлиши мумкин. Бунда IgE-воситасига боғлиқ бўлмаган озиқ-овқат маҳсулотларига аллергик реакциялар, айниқса гастроинтестинал аллергиянинг теридаги тошмаларсиз юзага келадиган алоҳида белгилари ташхис қўйишда қийинчиликлар юзага келтиради. Эндоскопик ва биопсия текширувларининг бир маромда ўтқазилмаслиги туфайли IgE-воситасига боғлиқ бўлмаган гастроинтестинал аллергияларнинг патогенези жаҳон мамлакатларида кам ўрганилган.

Бугунги кунда мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, эрта ташхислаш ва соғлом бола туғилишини таъминлаш мамлакатимиз тиббиётининг долзарб муаммоларидан биридир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш мақсадида "...сифатли тиббий хизматлардан фойдаланиш имкониятларини кенгайтириш, уларга ихтисослашган ва юқори технологик тиббий ёрдам кўрсатиш" режалаштирилган.³

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар Стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021-йилларда ихтисослаштирилган тиббий

¹Кцюян Л.А., Бабакехвян Т.М. Современные взгляды на патогенез аллергических заболеваний. Трудный пациент №8–9, ТОМ 14, 2016 с 34-39.

²Shabrawy RM, Gharib K. Helicobacter pylori Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. Egypt J Immunol. 2016;23(1):67-75.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон, 2018 йил 11 майдаги ПҚ-3715-сон «Аллергия касалликларининг олдини олиш, диагностикаси ва даволашни тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ги Қарорлари, шунингдек ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.

республика фан ва технологияларни ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Helicobacter pylori ошқозон шиллиқ қаватининг бутунлигини бузиш орқали озиқ-овқат аллергияларини қонга ўтишига имкон беради ва таомга бўлган аллергияга мойилликни пайдо қилади (Shiferaw G., Abera D., 2019).

Ошқозондаги *Helicobacter pylori* микроорганизмларининг тахминан 20% ошқозон эпителиал ҳужайралари юзасига ёпишади. Бу эпителий ҳужайраларига зарар етказди, яллиғланишни келтириб чиқаради ва токсинларнинг сўрилишини таъминлайди, бу эса ўз навбатида бактерияларнинг инвазияси ва персистенциясини кучайтиради (Kronsteiner V. et al., 2016). *Helicobacter pylori* инфекцияси IgEни иммун жавобга сафарбар этишга қодир. Тадқиқотлар тез-тез касалланувчи болаларда IgEнинг ортиши Th2- туридаги ишлаб чиқаришнинг кучайишидан далолат беради (Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., 2017).

Бирок, ушбу анти-*Helicobacter pylori*-IgE антителоларнинг аҳамияти ҳали ҳам номаълум, шунинг учун, цитокинлар ва гуморал иммунитет омилларини динамикада ишлаб чиқарилишини тизимли ва локал ўрганиш, шунингдек педиатрияда ноинвазив ташхисот усулларини ишлаб чиқиш, болалардаги озиқ-овқат аллергияси қайталанишининг ташхисотини оптималлаштириш ва истикболини аниқлаш муҳим. Мавжуд илмий манбаларда болаларда *Helicobacter pylori* билан инфицирланишга боғлиқ ҳолда цитокинлар миқдорини ўрганиш ҳақидаги маълумотларнинг камлиги, болалардаги гастроинтестинал аллергиянинг истикболини аниқлашда, иммун-биокимёвий ҳолатни ўрганишни талаб қилади. Ўтказилган бир қатор изланишларга қарамай болалардаги гастроинтестинал аллергиянинг истикболи ва ташхисотида иммун-биокимёвий кўрсаткичларнинг аҳамияти ҳақида ягона фикр мавжуд эмас. Болаларда гастроинтестинал аллергия ташхиси алгоритмларининг йўқлиги, ушбу соҳада гастроинтестинал аллергия кечиши истикболини белгилаш, асоратлар ва ўлимнинг олдини олиш бўйича тадқиқотлар зарурлигини тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 05.2019. PhD052 «Бухоро худуди иссиқ иклими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш,

даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастроинтестинал аллергияни ташхислашнинг ноинвазив усуллари ишлаб чиқишда иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларнинг аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда озиқ-овқат маҳсулотларига аллергиянинг ривожланиши ва қайталанишида хавф омилларининг аҳамиятини баҳолаш;

болаларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастроинтестинал аллергияда цитокин профили, хужайра ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини ўрганиш;

болаларда гастроинтестинал аллергияда иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларнинг корреляцион таҳлилини ўтказиш;

болаларда гастроинтестинал аллергиянинг ноинвазив ташхиси алгоритмларини ишлаб чиқиш;

гастроинтестинал аллергияли болаларни текшириш дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган 439 нафар озиқ-овқат маҳсулотларига аллергияси бўлган бемор болалар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор болаларни вена қони, зардоби ва сўлаги тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, функционал, биокимёвий, иммунологик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергиянинг ривожланиши ва қайталанишининг хавф омиллари баҳоланган, озиқ-овқат маҳсулотларига аллергиянинг шаклланиши ва ривожланиши истиқболи аниқланган;

гастроинтестинал аллергияси бўлган бемор болаларда *Helicobacter pylori* ассоциациясидан қатъи назар сўлакда IL-8, TNF- α , IgE концентрациясининг ошиши ва sIgA нинг пасайиши аниқланган;

болаларда *Helicobacter pylori* инфекцияси туфайли келиб чиққан гастроинтестинал аллергияни фарқлашда сўлак таркибидаги IgE ва пешоб диастазаси эрта ноинвазив ташхиснинг информатив кўрсаткич эканлиги аниқланган;

Helicobacter pylori ассоцирланган гастроинтестинал аллергияда сўлакда IgE миқдорининг ортиши, IL-8 миқдорининг ортиши ва sIgA миқдорининг пасайиши билан кечиши аниқланган;

Helicobacter pylori ассоцирланган гастроинтестинал аллергияда *Helicobacter pylori* инфекциясининг сўлакдаги IgE билан кучли, қондаги *Helicobacter pylori* ва қондаги АСТ орасида ўртача ва пешоб диастазаси билан сўлакдаги sIgA орасида ўртача ижобий корреляцияси мавжудлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

кўп тармоқли тиббиёт марказларининг аллергологлар, иммунологлар, педиатрлар, гастроэнтерологлар, поликлиникалар ва қишлоқ врачлик пунктлари умумий амалиёт шифокорлари амалиётида фойдаланиш учун болаларда гастроинтестинал аллергиянинг алгоритмлари ва диагностикаси схемалари ишлаб чиқилган;

Helicobacter pylori ассоциирланган гастроинтестинал аллергияда CD8+ Т-лимфоцитларининг танқислиги ошқозон-ичак тизимининг сурункали касаллигининг ривожланиши ва аутоиммун жараённинг ривожланиш хавфининг юқорилигини аниқлаш учун информатив омил эканлиги аниқланган;

гастроинтестинал аллергиянинг *Helicobacter pylori* билан боғлиқлигидан қатъи назар, беморлар сўлагида IL-8, TNF- α , IgE нинг ортиши ва sIgA нинг пасайиши исботланган;

озик-овқат маҳсулотларига аллергияси бўлган болаларни текшириш, даволаш тактикасини танлаш ва асоратларни башоратлаш бўйича дастур ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотда олинган натижаларнинг илмий аҳамияти, таомга бўлган аллергияда қон ва сўлакнинг иммун-цитокин кўрсаткичларининг аниқланган хусусиятлари гастроинтестинал аллергия патогенезининг янги қирраларини очиқ беради, бу республикада келгусида чуқур тадқиқотлар ўтказиш учун асос бўлиб изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти, олинган натижалар асосида амалий тиббиётга *Helicobacter pylori* ассоциирланган гастроинтестинал аллергияни болаларда ноинвазив диагностикаси учун схемаси ва алгоритми, шунингдек, педиатрлар, гастроэнтерологлар, иммунологлар, аллергологлар учун ушбу тоифадаги бемор болаларни бошқариш тактикаси ва профилактика чораларининг сифатини оширишда узвийликни таъминлайди. Буларнинг барчаси гастроинтестинал аллергиядан келиб чиқадиган асоратлар ва ўлим сонини камайтиришга, иқтисодий харажатларни камайтиришга ва ушбу контингентдаги болалар ҳаёт сифатини оширишда изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гастроинтестинал аллергияга чалинган болаларда қон ва сўлакнинг иммун-цитокин кўрсаткичларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда *Helicobacter pylori* ассоциирланган гастроинтестинал аллергиянинг ноинвазив диагностика усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 08 октябрдаги 8н-

д/368-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда гастроинтестинал аллергиянинг ноинвазив диагностикаси ва уларни даволаш тактикасини ўз вақтида танлаш схемаси ишлаб чиқилган.

«Гастроинтестинал аллергия кузатилган болаларни бошқариш тактикаси ва ташхис алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 08 октябрдаги 8н-д/369-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсияномада гастроинтестинал аллергияни эрта ташхислаш ва бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган.

Болаларда *Helicobacter pylori* инфицирланишига боғлиқ бўлган гастроинтестинал аллергиянинг қиёсий ташхисоти, ноинвазив ва эрта диагностикасининг информатив индикаторини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Бухоро туман тиббиёт бирлашмаси ва Бухоро вилояти тиббий диагностика маркази ҳамда 10-сон ва 4-сон оилавий поликлиникалар амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 09 ноябрдаги 8н-д/168-сон хулосаси). Натижада ташхиснинг аниқлиги ва тезлигини оширишга, шунингдек таомга бўлган аллергиялар қайталанишининг олдини олишга ёрдам берди, бу эса ушбу тоифадаги касал болаларни диагностикаси ва даволаш учун бевосита ва билвосита харажатларни камайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастроинтестинал аллергиянинг ноинвазив диагностикасига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи, ундан ташқари болалардаги *Helicobacter pylori* ассоцирланган гастроинтестинал аллергиянинг этиология ва патогенези, болалардаги таом аллергиясида цитокин ва иммун тизимининг функционал ҳолатининг ўрганилган баъзи қирралари ҳақидаги таҳлил қилинган маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Клиник материаллар тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган болаларнинг умумий хусусиятлари ва махсус тадқиқот усуллари келтирилган. Мақсад ва вазифага мос равишда болаларда озиқ-овқат маҳсулотларига аллергиянинг учраш даражасини аниқлашда Бухоро вилояти Соғлиқни Сақлаш бошқармасининг 2016-2019 йиллардаги расмий статистик маълумотларидан фойдаланилди. Мақсад ва вазифага эришиш учун 5150 нафар Бухоро болалар кўп тармоқли тиббиёт марказидаги алергология ва гастроэнтрология бўлимида озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергия ҳамда ошқозон ичак касалликлари билан даволанган болалар текширилган ва улардан 439 нафар озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергияли бемор болалар танлаб олинган.

Бемор болаларнинг қон иммунологик текшируви ЎЗР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти, иммуноморфология лабораториясида ўтказилган. Қондаги (IgA, IgG, IgM, IgE) ва сўлакдаги (IgA, IgE) гуморал иммунитет кўрсаткичлари, сўлакдаги цитокинлар (IL-8, TNF- α) ҳолати ўрганилди. Қон анализи гастроинтестинал аллергиянинг (ГИА) кўзиш даврида олинган.

Цитокинлар (IL-8, TNF- α) сўлакда ИФА усулида кўрсатмага асосан аниқланди ва «Цитокин» тест тўпламидан (СПб, Россия) фойдаланилган.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулида амалга оширилди. Ўртача фарқлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони асосида тарқалиш нормаллиги ва асосий дисперсия тенглигини (F – Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) услубларидан фойдаланиб, олиб борилди. Чизиқли корреляцион таҳлил қон ва сўлак абсолют кўрсаткичларининг орасида тўғри боғланиш борлигини кўрсатди. Боғлиқлик критерияси Чеддок (2015) шкаласи бўйича баҳоланган.

Диссертациянинг «**Болалардаги озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергияда иммунологик кўрсаткичларнинг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида гастроинтестинал аллергияси бор болаларда *Helicobacter pylori* инфицирланишга боғлиқ ҳолда қондаги иммунологик кўрсаткичлар кўрсатилган. Таомга аллергиянинг кечиши ва истикболига таъсир қилувчи йўлдош касалликларни аниқлаш мақсадида 3 ёшдан 10 ёшгача бўлган ГИАли 63 нафар бемор болалар текширилди. Болалар 2 гуруҳга ажратилди: 32 нафар *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИА билан беморлар ва 31 нафар *Helicobacter pylori* ассоцирланмаган ГИА кузатилган беморлар.

Қоннинг иммунологик кўрсаткичлари *Helicobacter pylori* ассоциирланмаган ГИАда CD3+, CD4+ ва CD8+ лимфоцитлар миқдорининг камайишини кўрсатган.

Helicobacter pylori ассоциирланган ГИАда CD3+ ва CD4+ лимфоцитларнинг абсолют миқдорининг назорат гуруҳига (780, 0 ± 27,0 мкл) нисбатан мос равишда 675,0 ± 23,0 мкл ва 435 ± 32 мкл (P<0,05) гача камайиши кузатилиб, бу инфекция ва иккиламчи иммун танқис ҳолатнинг борлигидан далолат беради. Шунингдек CD8+ Т-хужайралар абсолют миқдорининг (238 ± 12,0 мкл назоратга кўра-372 ± 13,0 мкл, p<0,05) аниқланган танқислиги ошқоон ичак тизимининг сурункали касалликлари мавжудлиги ва аутоиммун механизмнинг юзага келиш хавфининг юқорилиги исботлайди.

Helicobacter pylori ассоциирланмаган ГИАда CD3+ лимфоцитлар абсолют миқдорининг 1,7 марта (1325,6 ± 90,03 мкл гача, p<0,05), CD4+ лимфоцитларнинг 1,3 марта (658,63± 44,78мкл, гача p<0,05) ва CD8+ лимфоцитларнинг 1,52 марта (567,17± 45,46 мкл, гача p<0,05) ортиши кузатилиб, бу аллергиянинг ўткир даври ва гиперреактив синдромдан дарак берган.

Helicobacter pylori ассоциирланган ГИАда В-лимфоцитлар таҳлили CD20+ хужайраларини контрол кўрсаткичларга-25,4 ±0,8мг% (P<0,05)нисбатан 28,8± 1,2мг%гача ошганлигини кўрсатди. Шунингдек CD23+ хужайраларининг абсолют ва нисбий миқдорининг мос равишда 12,2± 0,8 мг% ва 165 ±5,0 мклгача назорат гуруҳи кўрсаткичларга-9,4 ± 0,3 мг% ва 145 ± 3,0 мкл нисбатан ошганлиги аниқланди.

Helicobacter pylori ассоциирланмаган ГИА бемор болаларда CD20+ лимфоцит хужайраларининг нисбий миқдори- 18,17±0,99 мг%, назорат гуруҳи кўрсаткичларга - 25,4±0,8мг% (P<0,05) нисбатан камайиши ҳамда CD23+лимфоцитларнинг - 19,47±0,77мг%, назорат гуруҳига кўра - 9,4 ±0,3мг%(P<0,001) ошиши аниқланди. Ушбу ҳолатдаги CD23+ лимфоцитларнинг ошиши аллергик жараённинг ўткир давридан далолат беради ва ошқозон-ичак тизимининг сурункали касалликларида организмнинг аллергик сенсibiliзациясини юзага келишини исботлайди.

ГИА бўлган бемор болаларнинг қонида гуморал иммунитет омилларини ўрганиш болалардаги таомга бўлган аллергияда *Helicobacterpylori* билан инфицирланишга боғлиқ ҳолда иммуноглобулинлар таркибининг дисбаланси мавжудлигини кўрсатди (1.жадвал).

1-жадвал

Болаларда гастроинтестинал аллергияда иммуноглобулинлар концентрацияси (M±m)

Қон кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи (n=30)	<i>Helicobacter pylori</i> ассоцирланган ГИА (n=32)	<i>Helicobacter pylori</i> ассоцирланмаган ГИА (n=31)
Ig A (г/л)	3,1 ± 0,5	8,8 ± 1,2*	1,36 ± 0,17*

Ig M (г/л)	2,2 ± 0,5	3,5 ± 0,8	1,91 ± 0,19
Ig G (г/л)	14,8 ± 1,0	21,5 ± 1,0*	9,54 ± 0,43*
Ig E (МЕ/мл)	22,0 ± 1,2	25,0 ± 1,1	88,67 ± 4,84***

Изох: * - назорат гуруҳига кўра фарқи аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Helicobacter pylori ассоцирланмаган ГИА бўлган бемор болаларни текширувдан ўтказганда IgE миқдорининг 88,67±4,84 мклгача, назорат гуруҳига нисбатан - 22,0±1,2мкл, 4 мартага ошганлиги аниқланган (P<0,001).

Helicobacter pylori ассоцирланган ГИА бўлган бемор болаларнинг қон таҳлил натижалари Ig A - 8,8±1,2 г/л миқдорининг назорат гуруҳига - 3,1±0,5 г/л нисбатан ва IgG - 21,5±1,0 г/л миқдорининг назорат гуруҳига 14,8±1,0 г/л нисбатан ошганлигини кўрсатган (P < 0,05).

Helicobacter pylori ассоцирланмаган ГИА бўлган бемор болалар қонида иммуноглобулинлар миқдори таҳлил қилинганида ўрганилган иммуноглобулинларга нисбатан тескари натижа кузатилган. Бунда назорат гуруҳига нисбатан IgA миқдорининг 1,36±0,17 г/л гача ва IgG миқдорининг 9,54±0,43 г/л гача (P<0,05) камайиши хос бўлган.

IgM концентрацияси *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИА бўлган бемор болаларнинг қонида назорат гуруҳига нисбатан асосиз ошиб борганлиги, *Helicobacter pylori* ассоцирланмаган ГИА бўлган бемор болаларнинг қонида эса аксинча, IgE - 88,67±4,84 МЕ/мл миқдорининг назорат гуруҳига - 22,0±1,2 МЕ/мл нисбатан ортиши, асосида камайиши аниқланган.

Олинган натижалар *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИА секин ривожланиб борувчи аллергик реакция механизмида кечишинини кўрсатган.

Бунда иккиламчи иммунтанқислик ҳолати юзага келиб, антитана ҳосил бўлиш жараёнини кучайиши билан кечувчи гиперактив синдром асосида инфекциянинг ривожланиши кузатилган.

Цитокинларнинг сўлакдаги миқдори ўрганилганда IL-8 миқдорининг *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИАда назорат гуруҳига нисбатан (16,2 ±0,6пг/мл) 5,8 марта (95,3±6,12 пг/мл), *Helicobacter pylori* ассоцирланмаган ГИАда эса 3,53 марта (57,3±3,26 пг/мл) ошганлиги аниқланган.

ГИАли болаларда секретор иммунитетни ўрганилганда иккала гуруҳда ҳам sIgA миқдорининг камлиги кузатилган (2-жадвал).

2-жадвал

Болалардаги гастроинтестинал аллергияда иммуноглобулинлар ва цитокинларнинг сўлакдаги концентрацияси (M±m)

Сўлакнинг кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи (n=30)	<i>Helicobacterpylori</i> ассоцирланган ГИА (n=32)	<i>Helicobacterpylori</i> ассоцирланмаган ГИА (n=31)
Ig A мг%	1,1 ± 0,04	0,3 ± 0,02***	0,6±0,04***
Ig E мг%	1,2 ± 0,05	21,5±1,29***	27,9±1,82***
IL-8 пг/мл	16,2 ±0,6	95,3±6,12***	57,3±3,26***

TNF- α пг/мл	21,2 \pm 1,0	60,8 \pm 8,63**	41,6 \pm 3,2***
---------------------	----------------	-------------------	-------------------

Изоҳ: * - назорат гуруҳига кўра фарқи аҳамиятли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

TNF- α миқдори назорат гуруҳига - 21,2 \pm 1,0 пг/мл нисбатан *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИАда - 60,8 \pm 8,63 пг/мл гача, *Helicobacter pylori* ассоцирланмаган ГИАда 41,6 \pm 3,2 пг/мл гача ошганлиги кузатилган.

ГИАда *Helicobacter pylori* инфицирланишдан қатъи назар сўлакдаги sIgАнинг пасайиши, шунингдек IgЕнинг, ҳамда яллиғланиш цитокинлари IL-8, TNF- α миқдорининг ортиши аниқланган.

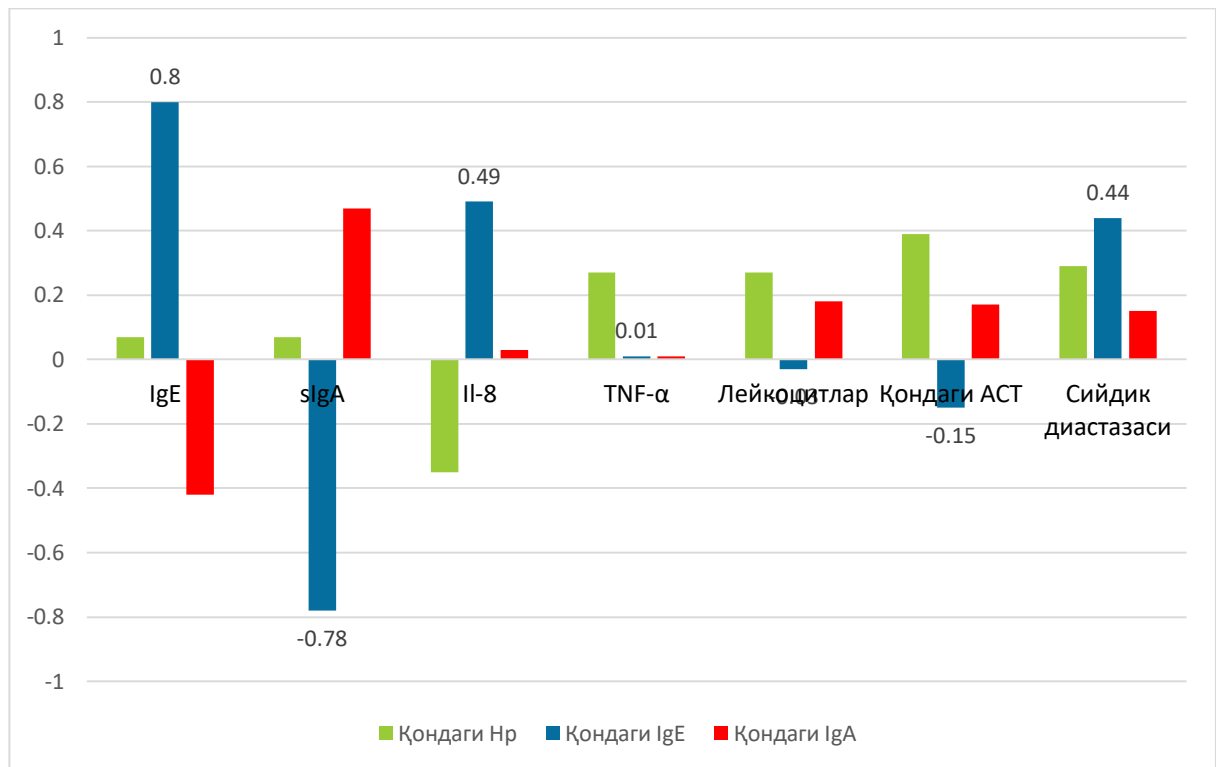
Секретор цитокинлар организмни бактериал, паразитар ва вирусли инфекциялардан ҳимоя қилиш фаолиятида медиаторлар вазифасига ўтиб олади. Секретор цитокинлар концентрациясининг ГИАда ортиши, касалликнинг кечишида коморбид ҳолатдан дарак беради, ҳамда ҳазм тизими патологиясини инкор этиш зарурлигини исботлайди.

Сўлак иммуноглобулинлари ва цитокинларини ноинвазив усулда аниқлаш педиатрияда ГИА билан бўлган болаларни эрта ташхислаш ва дифференциал олиб бориш имконини беради.

Диссертациянинг «**Болаларда гастроинтестинал аллергиянинг диагностикасида корреляцион таҳлилнинг аҳамияти**» деб номланган тўртинчи бобида гастроинтестинал аллергияда *Helicobacter pylori* инфицирланишга кўра иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичлар натижаларининг корреляцион таҳлили баён этилган.

Helicobacter pylori ассоцирланган озиқ-овқат маҳсулотларига аллергияси бўлган бемор болаларда касалликнинг кўзғалиш даврида чизиқли корреляция коэффиценти қон ва сўлакдаги IgЕ орасида кучли мусбат (r=0,80) корреляцияни кўрсатган бўлса сўлакдаги sIgА ҳамда қондаги IgЕ ўзаро тесқари (r=-0,78) кучли корреляцион боғлиқликни намоён қилган (1расм.).

Аниқланган корреляцион боғлиқликларга асосланиб болаларда ГИАда қондаги ва сўлакдаги IgЕ нинг ортиши сўлакдаги sIgА нинг пасайиши билан кечиши исботланган. Қон ва сўлак иммуноглобулинлари орасида аниқланган боғлиқлик ГИАга аниқ ва эрта ноинвазив ташхис қўйишга имкон берганлиги туфайли сўлакда IgЕни аниқлаш етарли бўлади.



1-расм. *Helicobacter pylori* ассоциирланмаган ГИАда иммунологик ва биокимёвий параметрларнинг корреляцион боғлиқлиги

Helicobacter pylori ассоциирланмаган ГИАда сўлакдаги IL-8 ва қондаги IgE орасида ($r=0,49$), сўлакдаги IL-8 ва қондаги sIgE орасида ($r=0,39$) ўртача мусбат боғлиқлик аниқланган. Шунингдек сўлакдаги IL-8 ва sIgA орасида тескари ўртача ($r=-0,45$) боғлиқлик аниқланган. Сўлакда IgE нинг ошиши IL-8 нинг ошиши ва sIgA нинг пасайиши билан кечган.

ГИАда *Helicobacter pylori* инфекциясини ўрганиш бўйича олиб борилган изланишлар сўлакдаги IL-8 билан қондаги *Helicobacter pylori* орасида кучсиз тескари боғлиқлик ($r=-0,29$) борлигини кўрсатган.

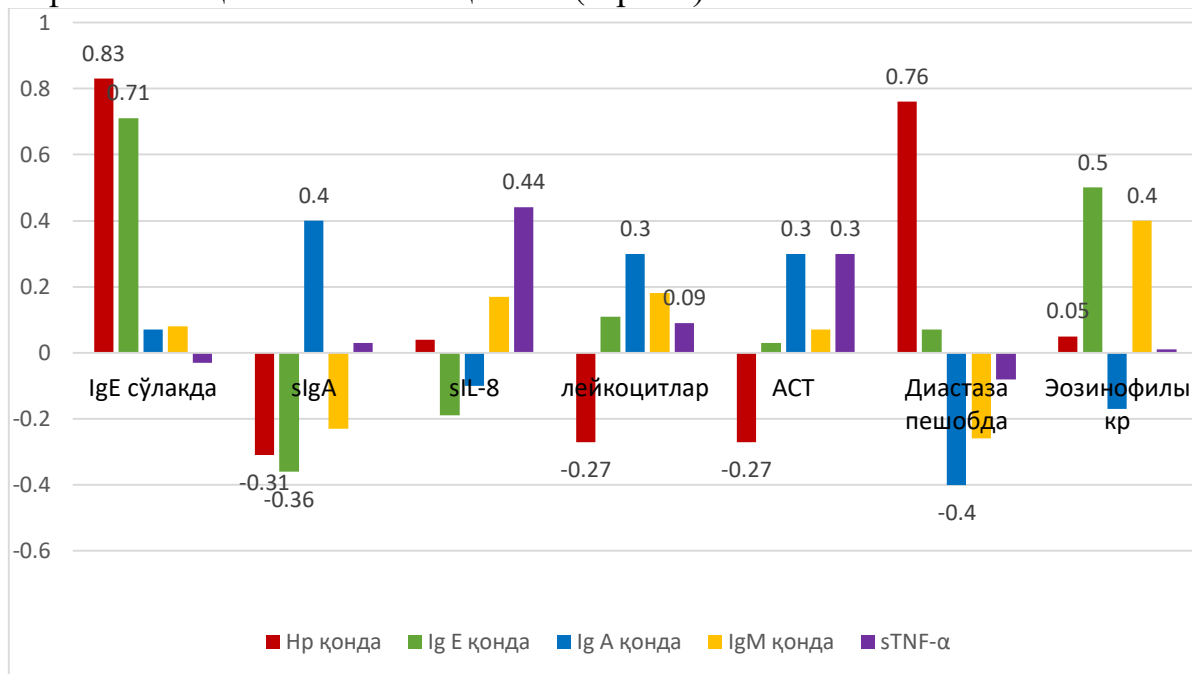
ГИАда қондаги *Helicobacter pylori* ва бошқа кўрсаткичларнинг боғлиқлиги қизиқиш уйғотади. Бу борада ўтказилган таҳлиллар қондаги *Helicobacter pylori* ва лейкоцитлар ($r=0,27$), сийдик диастазаси ($r=0,29$), сўлакдаги TNF- α ($r=0,27$) орасида ўртача мусбат боғлиқлик борлигини кўрсатган.

Шунингдек қондаги *Helicobacter pylori* ва қондаги АСТ ($r=0,39$) аро ўртача мусбат боғлиқлик аниқланган. Сийдик диастазаси ва сўлакдаги sIgA билан ўртача мусбат ($r=0,40$), сўлакдаги IgE билан манфий ($r=-0,50$) боғлиқлик аниқланган.

IgA нинг қон ва сўлакдаги микдорининг мусбат ($r=0,47$) боғлиқлиги ва сўлакдаги sIgA ҳамда қондаги IgM орасида кучли манфий ($r=-0,59$) боғлиқлик борлигини исботланган.

Сийдикдаги диастаза микдори *Helicobacter pylori* инфицирланишни башоратлаш имконини беради, бу эса ноинвазив диагностиканинг имконини яратиб таҳлил учун кетадиган молиявий харажатни камайтиради.

Изланишларимиз давомида *Helicobacter pylori* ассоциирланган ГИАда *Helicobacter pylori* инфекция билан сўлакдаги IgE ($r=0,83$), пешобдаги диастаза ($r=0,76$), қондаги IgE ($r=0,71$) ҳамда қондаги IgM ($r=0,56$) орасида кучли мусбат боғлиқлик кузатилган. Бунда *Helicobacter pylori* қондаги sIgA ($r=0,25$) билан кучсиз мусбат, сўлакдаги IgA ($r=-0,31$) билан эса кучсиз манфий боғлиқликни намоён қилган (2-расм).



2-расм. *Helicobacter pylori* ассоциирланган ГИАда иммунологик ва биокимёвий параметрларнинг корреляцион боғлиқлиги

Helicobacter pylori ассоциирланган ГИАда қондаги *Helicobacter pylori* ва қондаги лейкоцитлар ($r=0,28$), эозинофиллар ($r=0,38$) ва АСТ ($r=0,26$) орасида мусбат боғлиқлик аниқланган.

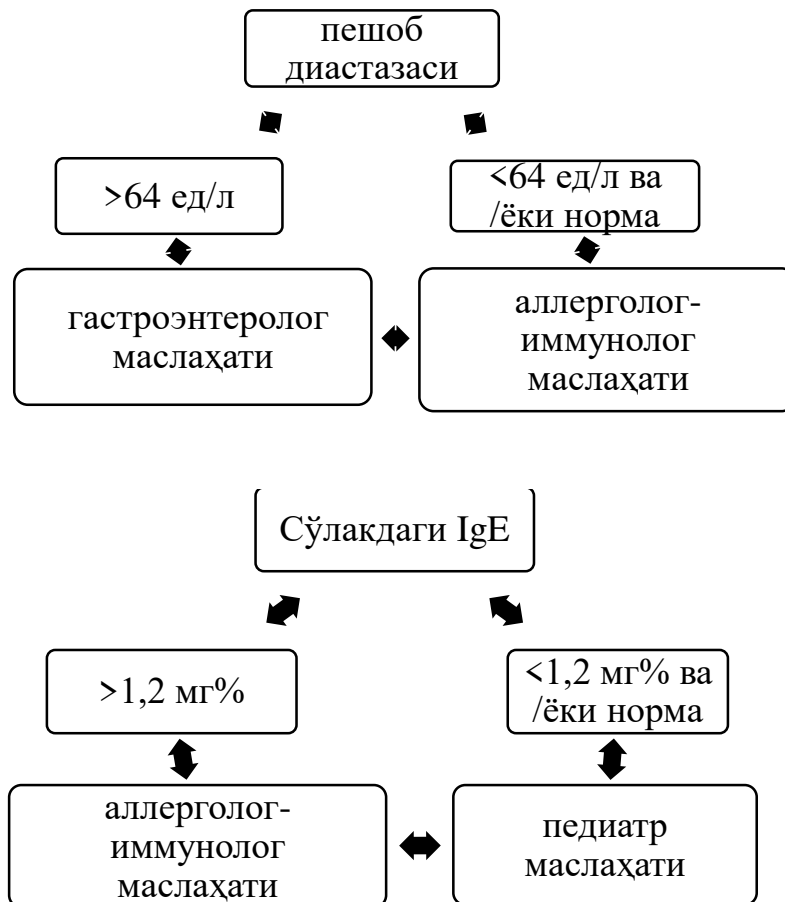
Helicobacter pylori ассоциирланган ГИАда сўлакдаги TNF-α ва IL-8 ($r=0,44$) орасида ўртача мусбат, сўлакдаги TNF-α ҳамда қондаги IgA ($r=0,20$) орасида кучсиз мусбат боғлиқлик кузатилган.

Иммунологик ва биокимёвий кўрсаткичларнинг корреляцион ўзаро боғлиқлигини ўрганганда ГИАнинг тезкор ноинвазив диагностикасида сўлакнинг цитокинлари ва секретор иммунитет кўрсаткичларидан сўлакдаги IgE ва пешобдаги диастазанинг миқдори информативлиги юқори эканлиги аниқланган.

Корреляцион таҳлилни ўтказганда сўлакдаги IgE миқдориға қараб IL-8 нинг миқдорини башорати имкони юзага келди ва бу гастроинтестинал аллергияси бор бемор болалар учун ташҳиснинг юқори аниқлиги ҳамда ноинвазивлиги, ундан ташқари иқтисодий тежамкорлиги билан ҳам жуда муҳим ҳисобланади.

Шундай қилиб ГИА бор болаларда *Helicobacter pylori* инфицирланишга боғлиқ ҳолда касалликнинг эрта ва ноинвазив диагностикаси ҳамда қиёсий ташҳиси учун секретор IgEни ва пешобдаги диастазани концентрациясини аниқлаш мақсадга мувофиқ бўлади.

Олинган текширув натижалари яъни, озиқ-овқат маҳсулотларига аллергиянинг, айниқса гастроинтестинал шаклининг анамнестик маълумотлари ҳамда клиник симптомлари асосида, информатив маркерларининг ноинвазив диагностикаси схемаси ишлаб чиқилди. (3-расм):



3-расм. Озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергияда информатив маркерларининг ноинвазив ташхиси схемаси

Озиқ-овқат маҳсулотларига аллергия бўлган болаларни текшириш, даво тактикасини танлаш ва асоратлар ривожланишини башоратлаш имконини берувчи дастур ишлаб чиқиш учун 800 нафар бола танлаб олинди. Улардан 400 нафари *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИАли бемор болалар (1-асосий гуруҳ), 400 нафари ҳазм тизимининг *Helicobacter pylori* ассоцирланган аллергиясиз касаллиги билан (2-асосий гуруҳ).

Маълумотларни таққослаш учун назорат гуруҳига 800 нафар бола танланган. Улардан 400 нафари ҳазм тизимининг *Helicobacter pylori* бўлмаган патологияли болалар 1-чи назорат гуруҳини ва 400 нафар соғлом болалар 2-чи назорат гуруҳини ташкил этган.

Озиқ-овқат маҳсулотларига аллергия бўлган болаларни ташхиси ва бошқариш тактикасини аниқлаш учун жадвал тайёрланган. Бунинг учун озиқ-овқат маҳсулотларига аллергияда айниқса ГИАда кузатиладиган ва оғирлик даражасини аниқловчи белгилар рўйхати тузилган. Белгиларни

танлаётганда амбулатор шароитда текшириш имконини берувчи боланинг ҳаёти ва касаллиги анамнези, кўрик ва лаборатор таҳлил натижаларидан фойдаланилган. Анамнез, кўрик ва текширувлар маълумотларини олаётганда терининг ҳолати, тошмалар ва кекиришнинг мавжудлиги, нажаснинг хусусиятига қараб 152 та градацияли 76 та белги инобатга олинган.

Тақсимотнинг фарқланиш қийматини 95%ли ишончлилик чегарасида ҳисобланган. Фарқланиш қийматининг 35-45% бўлиши етарли даражада информатив бўлиб 76 та белгили жадвалда 5%ли хатолар билан диагностика учун етарли ҳисобланган. Омиллар хавф даражасига қараб қизил, сариқ ва яшил рангларда белгиланган. Натижадан келиб чиқиб, ГИАли болаларни олиб бориш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

Болаларда таомга аллергиянинг шаклланиши ва кечишида хавф омиллари муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланган. Булар ота-онанинг аллергик касалликлари (RR=6,2), айниқса онанинг ҳомиладорлик давридаги аллергик касалликлари (RR=2,6), боланинг овқатланиш хусусияти (RR=2,2) ва ошқозон ичак тизимининг йўлдош касалликлари (яра касаллиги-RR=9,7; сурункали гастродуоденит RR=5,5; гастроэзофагал рефлюкс касаллиги RR=2,2).

Диссертациянинг «**Болаларда *Helicobacter pylori* асоциирланган гастроинтестинал аллергиянинг ноинвазив диагностикаси**» деб номланган бешинчи бобида озиқ-овқат маҳсулотларига аллергия бўлган болаларни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган. Ушбу бемор болалардан олинган иммунологик таҳлил натижалари, бу беморларни бошқариш тактикаси бўйича янги концепциялар киритиш зарурлигини кўрсатди.

Озиқ-овқат маҳсулотларига аллергияси бўлган бемор болаларни бошқаришда узвийлик ва узлуксизликни сақлаб қолиш мақсадида, ГИАли бемор болаларни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилган (4-расм.).

Озиқ-овқат маҳсулотларига аллергияси бўлган болаларни бошқариш алгоритмини ишлаб чиқиш учун назорат гуруҳига нисбатан болалардаги аллергияда кўрсатилган информатив маълумотларнинг борлиги *Helicobacter pylori* асоциациясининг нисбий хавфи ривожланишини ҳисоблаш натижаларидан фойдаланилган.

Хавф омилларининг математик таҳлили ва клиник ҳамда қон ва сўлак таркибининг лаборатор биокимёвий кўрсаткичлари озиқ-овқат маҳсулотларига аллергия бўлган болаларни гастроэнтеролог, аллерголог-иммунолог ва педиатрлар биргаликда бошқариш зарур эканлигини кўрсатди. Амалиётда буни қўллаш болаларда ошқозон ичак тизими ва аллергик касалликларни эрта фарқлаш, ҳамда озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергиянинг гастроинтестинал шаклини ташхислашда ва бу беморларни бошқаришда янгича ёндашувга имкон беради.



4-расм. Озиқ-овқат маҳсулотларига аллергия бўлган болаларни бошқариш алгоритми (*-бир ва бир нечта белгининг бўлиши)

Хар қандай ҳолатда ҳам аллергик ва гастроэнтерологик потологияда муружаатлар ва госпитализациянинг иқтисодий самарадорлиги давлат харажатларидан келиб чиқиб ҳисобланган. Таклиф қилинган дастур, схема ва гастроинтестинал аллергияли беморларни ташҳислаш ва бошқариш алгоритми кўп тармоқли тиббиёт марказларининг аллерголог-иммунологлари, педиатрлари, гастроэнтерологларининг, поликлиника ҳамда қишлоқ врачлик пунктлари умумий амалиёт шифокорларининг амалий фаолиятида қўлланиши, ҳар бир бемор учун давлат бюджетидан 1 432 727 сўм миқдордаги маблағни тежаб қолиш имконини берган.

ХУЛОСА

1. Болаларда озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергиянинг шаклланишида ва кечишида предиктор омиллар қуйидагилар: Ота-онанинг аллергик касалликлари (RR=6,2), айниқса онанинг ҳомиладорлик давридаги аллергик касалликлари (RR=2,6), боланинг овқатланиш хусусияти (RR=2,2) ва ошқозон ичак тизимининг йўлдош касалликлари (яра касаллиги-RR=9,7; сурункали гастродуоденит RR=5,5; гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги RR=2,2).

2. Гастроинтестинал аллергияда болаларда *Helicobacter pylori* ассоциациясидан катъий назар сўлақда IL-8, TNF- α , IgE миқдорининг ортиши ва sIgAнинг пасайиши аниқланди.

3. *Helicobacter pylori* ассоцирланмаган ГИАда қондаги *Helicobacter pylori* ва қондаги АСТ орасида ($r=0,39$), пешоб диастазаси ва сўлақдаги sIgA орасида ($r=0,40$) ўртача мусбат, сўлақ sIgE ($r=-0,50$) билан эса кучли манфий боғланиш аниқланди. *Helicobacter pylori* ассоцирланган ГИАда сўлақдаги ва қондаги IgA орасида ($r=0,47$) ўртача мусбат, сўлақдаги *Helicobacter pylori* инфекцияси ва sIgE ($r=0,47$) орасида ҳам ўртача мусбат, *Helicobacter pylori* ва пешоб диастазаси ($r=0,76$) орасида кучли мусбат боғланиш аниқланди. Сўлақдаги sIgA қондаги IgM билан ($r=-0,59$) кучли манфий боғлиқликка эга. *Helicobacter pylori* қондаги IgA билан ($r=-0,40$) ўртача манфий боғлиқлик аниқланди.

4. Ошқозон ичак тизими касалликлари ва озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергияда касалликнинг ноинвазив диагностикаси ҳамда лаборатор қиёсий ташхиси учун пешобдаги диастазани концентрациясини аниқлаш тавсия этилган. Бунда пешобдаги диастаза >64 ед/л бўлганда гастроэнтролог кўриги, пешобдаги диастаза <64 ед/л ёки/ва нормада бўлганда аллерголог кўриги тавсия этилади. Гастроинтестинал аллергиянинг эрта ноинвазив диагностикаси учун сўлақда IgE миқдорини аниқлаш тавсия этилади. Сўлақда IgE>1,2 мг% бўлса аллерголог кўриги, IgE<1,2 мг% ёки/ва нормада бўлса педиатр кўриги тавсия этилади.

5. Болаларда ошқозон ичак тизими касалликлари ва озиқ-овқат маҳсулотларига бўлган аллергияни эрта клиник қиёсий ташхисоти учун амалиётга диагностика алгоритми ва болаларни текшириш дастурини жорий этиш зарур.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ГАНИЕВА ШАХЗОДА ШАВКАТОВНА

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА HELICOBACTER PYLORI
АССОЦИИРОВАННОЙ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИИ У
ДЕТЕЙ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

БУХАРА – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/Tib1017.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyounet.uz)

Научный руководитель:	Иноятов Амрилло Шодиевич доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Тузанкина Ирина Александровна доктор медицинских наук, профессор (Российская Федерация)
	Файзуллаева Нигора Яхьяевна доктор медицинских наук
Ведущая организация:	Южно-Казахстанская медицинская академия (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «24» декабрь 2020 г. в 10³⁰ часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 019). Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Наваи, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «11» декабрь 2020 года.
(реестр протокола рассылки № 26 от «10» декабрь 2020 года)



Н.А. Нуралиев

Заместитель председателя Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Н. Ачилова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии (PhD) по медицинским наукам

К.Э. Шомуродов

Заместитель председателя Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы отмечается резкое увеличение частоты патологических состояний, связанных с нарушением процессов формирования толерантности к пище. В тот же самый период времени отмечается увеличение распространенности пищевой аллергии у детей. Механизмы развития пищевой аллергии вызывают большой интерес исследователей, и ее образно называют «второй волной» эпидемии аллергии⁴. *Helicobacter pylori* является фактором риска развития хронической крапивницы и пищевой аллергии⁵. Гастроинтестинальная симптоматика также может сопровождать анафилактические реакции на пищу. При этом не-IgE-опосредованные аллергические реакции на пищу, особенно изолированные гастроинтестинальные проявления аллергии при отсутствии кожных высыпаний, вызывают наибольшие трудности в диагностике.

На мировом уровне патогенез не-IgE-опосредованных гастроинтестинальной аллергии изучен слабо, главным образом из-за того, что эндоскопия и биопсия не проводятся регулярно.

В разных странах мира проводятся исследования, направленные на изучение клинико-иммунологических аспектов формирования и течения гастроинтестинальной аллергии у детей. В этом плане, разработка новых неинвазивных методов диагностики; определение предиктор-факторов риска развития и рецидива гастроинтестинальной аллергии; установление информативных значений иммунологических и биохимических показателей слюны и мочи при гастроинтестинальной аллергии у детей являются приоритетными направлениями научных исследований.

В нашей стране на сегодняшний день усовершенствование системы здравоохранения, ранняя диагностика и обеспечение рождения здорового ребенка является одной из актуальных вопросов медицины в республике. В 2017-2021 гг. по дальнейшему усовершенствованию оказания населению Республики Узбекистан специализированной медицинской помощи определено «...расширение доступа населения к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи».⁶

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021

¹ Кцюн Л.А., Бабакехьян Т.М. Современные взгляды на патогенез аллергических заболеваний. Трудный пациент №8–9, ТОМ 14, 2016 с 34-39.

² Shabrawy RM, Gharib K. Helicobacter pylori Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. Egypt J Immunol. 2016;23(1):67-75.

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

годах»⁷, ПП-3715 от 11 мая 2018 года «О мерах по коренному совершенствованию профилактики, диагностики и лечения аллергических заболеваний», ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V1 «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. *Helicobacter pylori* позволяет пищевым аллергенам получать доступ к крови, разрушая слизистую оболочку желудка, предрасполагая к пищевой аллергии (Shiferaw G., Abera D., 2019).

Примерно 20% микроорганизмов *Helicobacter pylori* в желудке прилипают к поверхности эпителиальных клеток желудка. Этот физический контакт вызывает повреждение клеток эпителия, вызывает воспаление и облегчает доставку токсинов, что, в свою очередь, способствует бактериальной инвазии и персистенции (Kronsteiner V. et al., 2016).

Helicobacter pylori инфекция способна запускать IgE иммунный ответ. В исследованиях установлено повышение IgE, как результат повышенной продукции Th2-типа у часто болеющих детей (Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., 2017).

У детей наиболее часто встречается аллергия к пшенице (32.5%), гречихе (30%), рису (27,5%), реже к овсу (17.5%), Непереносимость злаков может проявляться как в виде пищевой аллергии, так и глютеновой энтеропатии (целиакии), что зачастую вызывает трудности диагностики и лечения. Аллергенспецифические IgE-антитела к глютену выявили у 30% детей-аллергиков, которая характеризовалась симптомами со стороны пищеварительной системы и кожи (Абдуллаева Д.Г., 2016).

При пищевой аллергии у детей установлен глубокий дефицит CD4+ лимфоцитов на фоне повышения относительного содержания лимфоцитов с рецептором к апоптозу - CD95+ лимфоцитов в 1,2 раза ($P<0,05$), при этом абсолютное значение было повышенным в 1,3 раза ($P<0,05$) (Наврзובה Ш.И., 2019).

Однако роль этих анти-*Helicobacter pylori*-IgE антител до сих пор не известна, поэтому изучение динамики продукции цитокинов и факторов гуморального иммунитета системно и локально, а также разработка методов неинвазивной диагностики в педиатрии представляется важным для оптимизации диагностики и прогнозирования рецидива пищевой аллергии у детей. В доступных литературах, сведения по изучению уровня цитокинов у детей в зависимости от *Helicobacter pylori* инфицированности отсутствуют,

⁶ УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»

что требует дальнейшего изучения иммуно-биохимического состояния при прогнозировании гастроинтестинальной аллергии у детей. Несмотря на ряд проведённых исследований, отсутствует единое мнение о значениях иммуно-биохимических показателей при диагностике и прогнозировании течения гастроинтестинальной аллергии. Отсутствие алгоритмов дифференцированной диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей, необходимого обследования во избежание осложнений и смертностей, обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований в этой области, направленных на прогнозирование течения гастроинтестинальной аллергии и снижения смертности детей данной категории.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в Бухарском государственном медицинском институте на основании плана научно-исследовательских работ: 05.2019. PhD052 «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона».

Цель исследования: оценить значимость иммунологических и биохимических показателей при *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей для разработки способа неинвазивной диагностики.

Задачи исследования:

оценить роль факторов риска в развитии и рецидиве пищевой аллергии у детей;

изучить цитокиновый профиль, параметры клеточного и гуморального иммунитета при *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей;

провести корреляционный анализ иммунологических и биохимических параметров при гастроинтестинальной аллергии у детей;

разработать алгоритм и схему неинвазивной диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей;

разработать программу обследования детей с гастроинтестинальной аллергией.

Объектом исследования явились 439 больных с пищевой аллергией, госпитализированных в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови и слюна больных детей.

Методы исследования. Были использованы общеклинические, иммунологические, функциональные, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

проведена оценка факторов риска развития и рецидива пищевой аллергии у детей. В формировании и течении пищевой аллергии у детей определены фактор-предикторы;

доказано повышение концентрации IL-8, TNF- α , IgE и снижение sIgA в слюне у больных с гастроинтестинальной аллергией, независимо от ассоциации с *Helicobacter pylori*;

доказано, что IgE в слюне и диастаза мочи являются информативными индикаторами ранней и неинвазивной диагностики, дифференцировки гастроинтестинальной аллергии у детей, в зависимости от инфицированности *Helicobacter pylori*;

разработаны алгоритм, схема и программа диагностики для ведения больных детей с гастроинтестинальной аллергией;

доказано, что повышение IgE в слюне сопровождается повышением IL-8 и снижением sIgA при *Helicobacter pylori* неассоциированной гастроинтестинальной аллергии;

установлена сильная положительная связь *Helicobacter pylori* инфекции с IgE слюны, средняя положительная связь *Helicobacter pylori* крови с АСТ крови, а также средняя положительная связь диастазы мочи с sIgA слюны и отрицательная связь с IgE слюны при *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны алгоритм и схема диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей для внедрения в практическую деятельность аллергологов, иммунологов, педиатров, гастроэнтерологов многопрофильных медицинских центров, врачей общей практики поликлиник и сельских врачебных пунктов.

установлено, что количественная недостаточность CD8+ Т-клеток при *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии является информативным фактором развития хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития аутоиммунного механизма;

доказано повышение концентрации IL-8, TNF- α , IgE и снижение sIgA в слюне у больных с гастроинтестинальной аллергией независимо от ассоциации с *Helicobacter pylori*;

разработана программа обследования детей с пищевой аллергией, выбора тактики лечения и прогнозирования осложнений.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических методов исследования, а также достаточным количеством обследованных больных, установлением диагностических и прогностических значений цитокиновых показателей при аллергической патологии, обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, что выявленные особенности иммуно-цитокриновых показателей крови и слюны при гастроинтестинальной аллергии раскрывают новые аспекты патогенеза пищевой аллергии, что служит основой для проведения в Республике глубоких исследований в будущем.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании полученных результатов, практическому здравоохранению предложены рекомендации, алгоритм и схема неинвазивной диагностики и прогноза качества жизни пациентов с пищевой аллергией, а также программа обследования детей с пищевой аллергией, которые позволят педиатрам, гастроэнтерологам, иммунологам, аллергологам и врачам общей практики выбрать тактику ведения, оптимальный метод лечения, способствуют повышению качества превентивных мероприятий, а также сохранению принципа преемственности ведения детей с пищевой аллергией при ассоциации с *Helicobacter pylori*. Все это способствует уменьшению осложнений и смертности от пищевой аллергии, снижению экономических затрат, повышению качества жизни детей данного контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению иммуно-цитокриновых показателей крови и слюны детей с гастроинтестинальной аллергией:

утверждены методические рекомендации «Метод неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-р/368 от 08 октября 2020 года) и «Алгоритм диагностики и тактика ведения больных детей с гастроинтестинальной аллергией» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-р/369 от 08 октября 2020 года). Данные методические рекомендации служат ранней неинвазивной диагностике гастроинтестинальной аллергии у детей и своевременному выбору тактики их лечения;

результаты научных исследований по разработке информативных индикаторов ранней и неинвазивной диагностики, дифференцировки гастроинтестинальной аллергии у детей в зависимости от инфицированности *Helicobacter pylori* внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Бухарский областной медицинский диагностический центр, в Бухарское районное медицинское объединение, Бухарскую городскую семейную поликлинику №10 и Бухарскую городскую семейную поликлинику №4 (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8 н-д/168 от 09 октября 2020 года).

результаты внедрений способствовали повышению точности и ускорения проведения диагностики, а также профилактики рецидива пищевой аллергии, что позволило сократить прямые и косвенные расходы на диагностику и лечение больных детей данной категории.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях и съездах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из которых 6 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 1 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние диагностики Helicobacter pylori ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей»** диссертации приведен анализ современной литературы, в том числе обсуждены новые данные об этиологии и патогенезе гастроинтестинальной аллергии, современные методы диагностики Helicobacter pylori у детей, некоторые аспекты изучения цитокинов и функционирования системы иммунитета при пищевой аллергии у детей. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе **«Характеристика клинических материалов и методы исследования»** диссертации дана общая характеристика обследованных детей и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы по изучению частоты пищевой аллергии были использованы данные официальной медицинской статистики областного отдела Здравоохранения Бухарской области за 2016-2019 годы. Для достижения цели и поставленных задач были обследованы 5150 детей госпитализированных в Бухарской детской многопрофильной медицинский центр в отделении аллергологии и гастроэнтерологии по поводу пищевой аллергии и заболеваний желудочно-кишечного тракта, среди них отобраны 439 больных детей с пищевой аллергией.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Изучены показатели гуморального иммунитета (Ig A, Ig G, Ig M, Ig E) в крови и слюне (IgA, IgE), цитокиновый (IL-8, TNF- α) статус в слюне. Анализы крови взяты в период обострения гастроинтестинальной аллергии (ГИА).

Цитокины (IL-8, TNF- α) определяли в слюне методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовали тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием метода Пирсона (r). Линейный корреляционный анализ позволяет установить прямые связи между показателями крови и слюны по их абсолютным значениям. Критерии связи оценивали по шкале Чеддока (2015).

В третьей главе диссертации **«Характеристика иммунологических параметров при гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей»** представлены показатели иммунологических параметров крови больных с гастроинтестинальной аллергией в зависимости от *Helicobacter pylori* инфицированности. С целью изучения влияния сопутствующей патологии на течение и прогноз пищевой аллергии были обследованы 63 больных детей в возрасте от 3-х до 10 лет с ГИА. Больные были разделены на 2-группы: 32- с ГИА ассоциированная с *Helicobacter pylori* и 31- с ГИА без *Helicobacter pylori*.

Иммунологические параметры крови показали достоверное снижение относительной концентрации CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов при ГИА независимо от *Helicobacter pylori* ассоциации (P<0,05).

Абсолютная концентрация CD3+ и CD4+ лимфоцитов показала снижение при ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* до $675,0 \pm 23,0$ мкл и 435 ± 32 мкл соответственно против контроля - $780,0 \pm 27,0$ (P<0,05), что свидетельствует о наличии инфекций и вторичного иммунодефицитного состояния. А также установленная количественная недостаточность абсолютных концентраций CD8+ Т-клеток ($238 \pm 12,0$ мкл против контроля - $372 \pm 13,0$ мкл, p<0,05), при этом подтверждает наличие и/или формирование хронических заболеваний ЖКТ с вероятностью высокого риска формирования аутоиммунного механизма.

При ГИА без *Helicobacter pylori* ассоциации отмечается повышение абсолютной концентрации CD3+ лимфоцитов в 1,7 раза (до $1325,6 \pm 90,03$ мкл, p<0,05), CD4+ лимфоцитов в 1,3 раза (до $658,63 \pm 44,78$ мкл, p<0,05) и CD8+ лимфоцитов в 1,52 раза (до $567,17 \pm 45,46$ мкл, p<0,05), что свидетельствует об острой фазе аллергии и развитии гиперреактивных синдромов.

Анализ уровня В-лимфоцитов, показал достоверное повышение CD20+ клеток до - $28,8 \pm 1,2$ мг% по отношению контрольных показателей - $25,4 \pm$

0,8мг% (P<0,05) в группе больных с ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Также при этом отмечается достоверное повышение относительного и абсолютного уровня CD23+ клеток - $12,2 \pm 0,8$ мг% и $165 \pm 5,0$ мкл против контроля - $9,4 \pm 0,3$ мг% и $145 \pm 3,0$ мкл соответственно.

У больных с ГИА без *Helicobacter pylori* инфицированности отмечается достоверное снижение относительного уровня CD20+ лимфоцитов- $18,17 \pm 0,99$ мг% против контроля - $25,4 \pm 0,8$ мг% (P<0,05) и повышение CD23+ лимфоцитов - $19,47 \pm 0,77$ мг% против контроля - $9,4 \pm 0,3$ мг% (P<0,001). При этом достоверное повышение уровня CD23+ лимфоцитов подтверждает острую фазу аллергического процесса и свидетельствует об аллергической сенсибилизации организма при хронических заболеваниях ЖКТ.

Изучение факторов гуморального иммунитета крови у больных с ГИА показал характерный дисбаланс в составе иммуноглобулинов при пищевой аллергии в зависимости от *Helicobacter pylori* инфицированности (табл.1.).

1-таблица

Концентрация иммуноглобулинов при пищевой аллергии у детей (M±m)

Показатели крови	Контрольная группа (n=30)	ГИА с <i>Helicobacter pylori</i> (n=32)	ГИА без <i>Helicobacter pylori</i> (n=31)
Ig A (г/л)	$3,1 \pm 0,5$	$8,8 \pm 1,2^*$	$1,36 \pm 0,17^*$
Ig M (г/л)	$2,2 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,8$	$1,91 \pm 0,19$
Ig G (г/л)	$14,8 \pm 1,0$	$21,5 \pm 1,0^*$	$9,54 \pm 0,43^*$
Ig E (МЕ/мл)	$22,0 \pm 1,2$	$25,0 \pm 1,1$	$88,67 \pm 4,84^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

В исследовании у больных с ГИА без ассоциации с *Helicobacter pylori* отмечается достоверное 4-х кратное повышение Ig E - $88,67 \pm 4,84$ мкл по отношению к показателям контроля - $22,0 \pm 1,2$ мкл (P<0,001).

Анализ результатов исследования крови больных с ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* показал достоверное повышение концентрации Ig A - $8,8 \pm 1,2$ г/л против $3,1 \pm 0,5$ г/л в контроле и IgG- $21,5 \pm 1,0$ г/л против $14,8 \pm 1,0$ г/л в контроле (P < 0,05).

Сравнительная характеристика содержания иммуноглобулинов в крови больных с ГИА без ассоциации с *Helicobacter pylori* выявила противоположные сдвиги в отношении изученных иммуноглобулинов. Характерно было при этом достоверное снижение концентрации IgA до $1,36 \pm 0,17$ г/л и IgG до $9,54 \pm 0,43$ г/л (P<0,05) по сравнению с данными контрольной группы.

Концентрация IgM имела недостоверную тенденцию к повышению по отношению к контролю при ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* и наоборот, при ГИА без ассоциации с *Helicobacter pylori* имела тенденцию к снижению на фоне достоверного повышения уровня IgE - $88,67 \pm 4,84$ МЕ/мл против - $22,0 \pm 1,2$ МЕ/мл в контроле.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ГИА ассоциированная с *Helicobacter pylori* протекает по механизму аллергической реакции замедленного типа. При этом характерно формирование вторичного иммунодефицитного состояния и развитие инфекции на фоне гипореактивного синдрома с повышением процесса антителообразования.

При изучении цитокинов в слюне установлено повышение IL-8 в 5,8 раза ($95,3 \pm 6,12$ пг/мл) при ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* и в 3,53 раза ($57,3 \pm 3,26$ пг/мл) при ГИА без ассоциации с *Helicobacter pylori* по отношению к контролю - $16,2 \pm 0,6$ пг/мл.

Изучение секреторного иммунитета у больных с ГИА показало достоверное снижение sIgA в обеих группах наблюдения (табл.2).

2-таблица

Концентрация иммуноглобулинов и цитокинов в слюне при ГИА у детей ($M \pm m$)

Показатели слюны	Контрольная группа (n=30)	ГИА с <i>Helicobacter pylori</i> (n=32)	ГИА без <i>Helicobacter pylori</i> (n=31)
Ig A мг%	$1,1 \pm 0,04$	$0,3 \pm 0,02^{***}$	$0,6 \pm 0,04^{***}$
Ig E мг%	$1,2 \pm 0,05$	$21,5 \pm 1,29^{***}$	$27,9 \pm 1,82^{***}$
IL-8 пг/мл	$16,2 \pm 0,6$	$95,3 \pm 6,12^{***}$	$57,3 \pm 3,26^{***}$
TNF- α пг/мл	$21,2 \pm 1,0$	$60,8 \pm 8,63^{**}$	$41,6 \pm 3,2^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

При ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* TNF- α повышается до $60,8 \pm 8,63$ пг/мл, а при ГИА без ассоциации с *Helicobacter pylori* до $41,6 \pm 3,2$ пг/мл против контроля - $21,2 \pm 1,0$ пг/мл ($P < 0,01$).

Установлено достоверное снижение уровня слюваторного sIgA, повышение уровня IgE, а также слюваторных провоспалительных цитокинов- IL-8, TNF- α у больных с ГИА независимо от *Helicobacter pylori* инфицированности.

Секреторные цитокины выступают в роли медиаторов в реализации защитной функции организма при бактериальной, паразитарной и вирусной инфекциях. Повышение концентрации секреторных (растворимых) цитокинов при ГИА, свидетельствует о коморбидности её течения и доказывает необходимость исключения патологии ЖКТ при этом.

Следовательно, неинвазивным методом определения слюваторных иммуноглобулинов и цитокинов, в педиатрии получена возможность ранней диагностики и дифференцированного ведения больных детей с ГИА.

В четвертой главе «Значение корреляционного анализа в диагностике гастроинтестинальной аллергии у детей» диссертации представлены результаты корреляционного анализа иммунологических и биохимических показателей при ГИА в зависимости от *Helicobacter pylori* инфицированности.

В период обострения ГИА у больных детей с *Helicobacter pylori* - неассоциированной ГИА коэффициент линейной корреляции, показал сильную положительную связь между IgE крови и слюны ($r=0,80$) и обратную сильную связь между sIgA слюны и IgE крови ($r=-0,78$) (рис.1.).

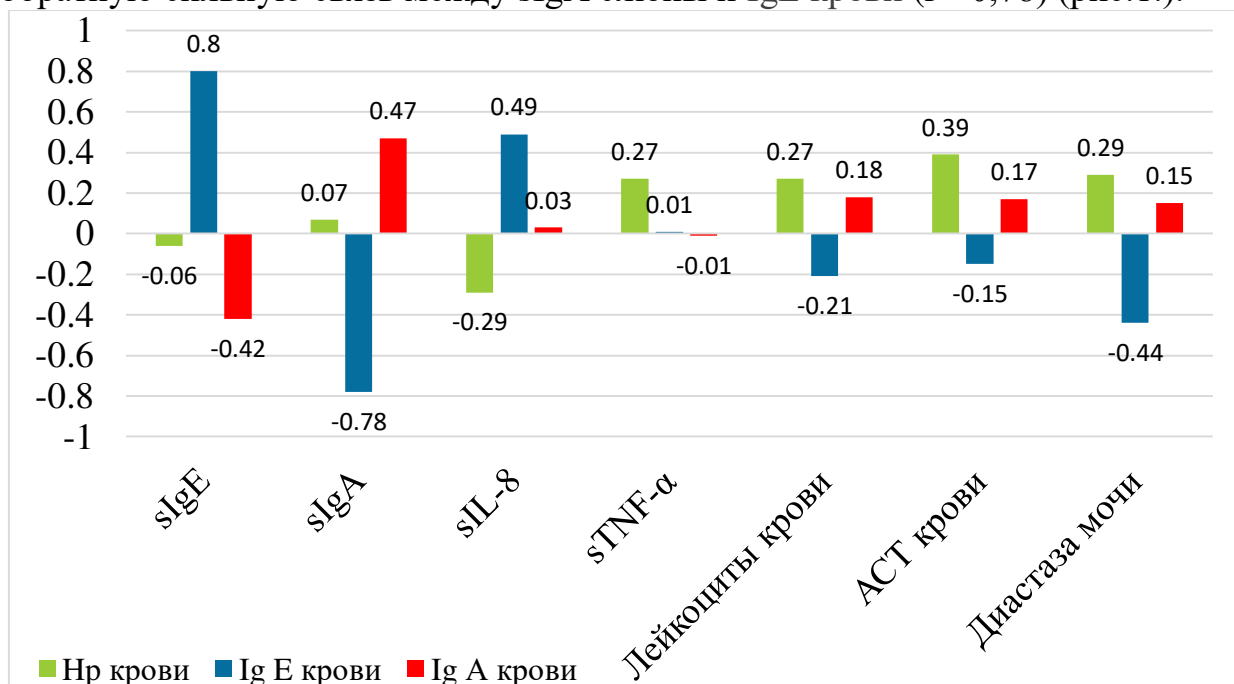


Рис. 1. Корреляционные связи иммунологических и биохимических параметров при *Helicobacter pylori* неассоциированной ГИА

На основании выявленных корреляционных связей можно констатировать, что повышение концентрации IgE как в крови, так и в слюне при ГИА у детей сопровождается снижением уровня sIgA в слюне. Установленные связи между иммуноглобулинами слюны и крови позволяют ранней и точной неинвазивной диагностике ГИА, для чего достаточно изучение IgE в слюне.

При *Helicobacter pylori* неассоциированной ГИА выявлена средняя положительная связь между IL-8 слюны и IgE крови ($r=0,49$), между IL-8 слюны и sIgE слюны ($r=0,39$). Также установлена средняя обратная отрицательная связь в слюне IL-8 с sIgA ($r=-0,45$). Следовательно, в слюне повышение IgE сопровождается повышением IL-8 и снижением sIgA.

Интерес представляло изучение связи между *Helicobacter pylori* крови с другими параметрами крови при ГИА. В этом отношении выявлены слабые положительные взаимосвязи между содержанием в крови *Helicobacter pylori* и лейкоцитов ($r=0,27$), диастазой мочи ($r=0,29$), TNF-α слюны ($r=0,27$). А также выявлена средняя положительная связь *Helicobacter pylori* крови с АСТ крови ($r=0,39$). При этом также выявлена средняя положительная связь диастазы мочи с sIgA слюны ($r=0,40$), отрицательная связь с IgE слюны ($r=-0,50$).

Следует отметить наличие положительной связи между IgA слюны и крови ($r=0,47$), при этом sIgA слюны имеет сильную отрицательную связь с IgM крови ($r=-0,59$).

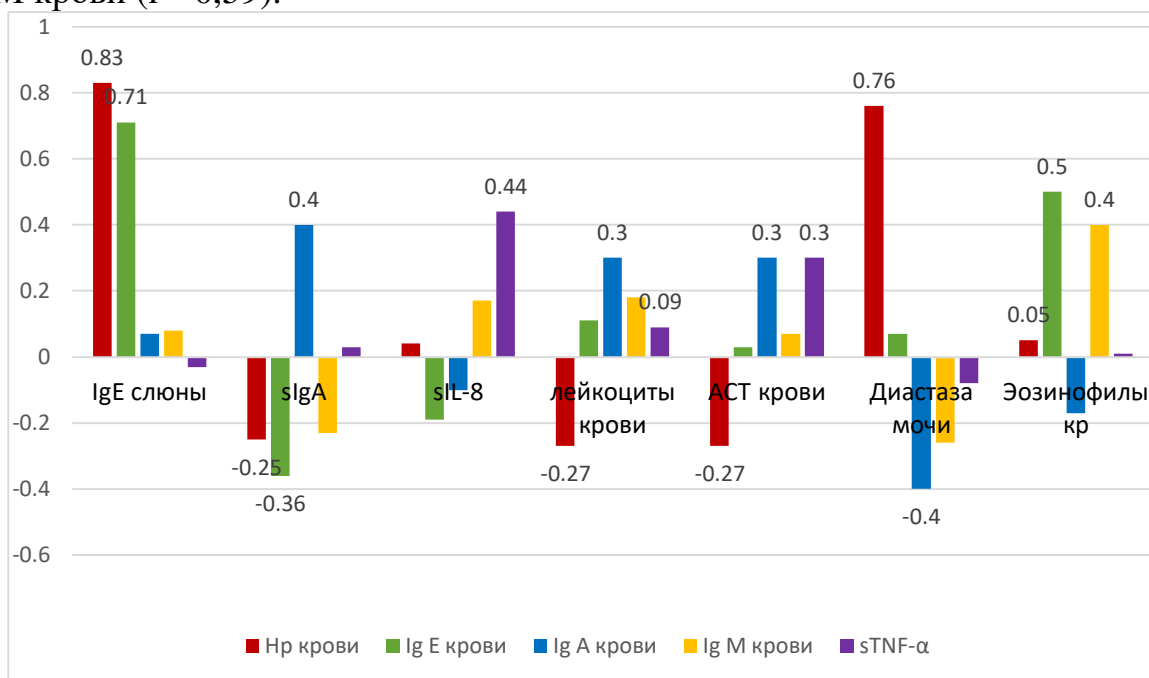


Рис. 2. Корреляционные связи иммунологических и биохимических параметров при *Helicobacter pylori* ассоциированной ГИА

Установленная закономерность дает возможность прогнозирования *Helicobacter pylori* инфицированности по уровню диастазы в моче, что доказывает возможность ограничения неинвазивной диагностикой при этом и снижению финансовых затрат на анализы.

В исследованиях у больных с *Helicobacter pylori* ассоциированной ГИА установлена сильная положительная связь *Helicobacter pylori* инфекции с IgE слюны ($r=0,83$), с диастазой мочи ($r=0,76$), IgE крови ($r=0,71$) и IgM крови ($r=0,56$). При этом *Helicobacter pylori* сохраняет слабую положительную связь с IgA крови ($r=0,25$) и слабую отрицательную связь с sIgA слюны ($r=-0,31$) (рис. 2).

Helicobacter pylori ассоциированной ГИА установлена также характерная умеренная положительная связь *Helicobacter pylori* крови с лейкоцитами крови ($r=0,28$), эозинофилами крови ($r=0,38$) и с АСТ крови ($r=0,26$). При ассоциации ГИА с *Helicobacter pylori* инфекцией отмечается средняя положительная связь TNF-α слюны с IL-8 слюны ($r=0,44$) и слабая положительная связь TNF-α слюны с IgA крови ($r=0,20$).

Следовательно, в исследованиях по изучению корреляционных связей иммунологических и биохимических параметров установлено, что более информативными показателями секреторного иммунитета и цитокинов слюны для срочной и неинвазивной диагностики ГИА являются IgE и диастаза мочи.

Проведенный корреляционный анализ позволил предсказывать возможные значения IL-8 в слюне по уровню IgE в слюне, что является очень

важным при внедрении и проведении экономичных, неинвазивных манипуляций диагностики с высокой точностью и значимостью для детей с гастроинтестинальной аллергией.

Таким образом, для ранней и неинвазивной диагностики и дифференцировки ГИА у детей в зависимости от *Helicobacter pylori* инфицированности целесообразным считается определение концентрации секреторного IgE в слюне и диастазы в моче.

На основании полученных результатов исследования разработана схема неинвазивной диагностики информативных маркеров при наличии анамнестических и клинических симптомов пищевой аллергии, особенно с гастроинтестинальной формой (рис.3.):

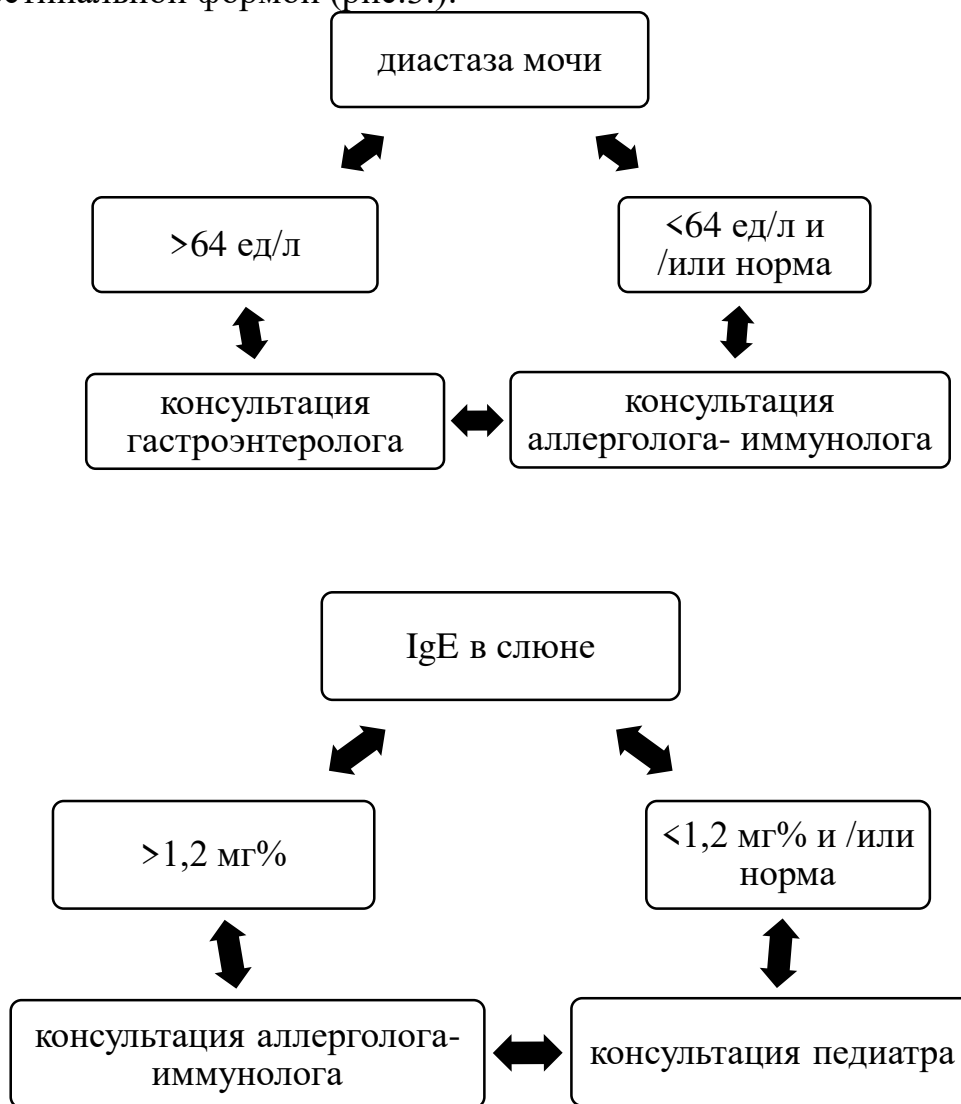


Рис. 3. Схема для неинвазивной диагностики информативных маркеров при пищевой аллергии

Для разработки программы обследования детей с пищевой аллергией и выбора тактики ведения, прогнозирования развития осложнений были

отобраны 800 больных детей. Из них 400 больных детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной ГИА (1-основная группа), 400 больных детей с *Helicobacter pylori* ассоциированной патологией ЖКТ без аллергии (2-основная группа).

Для сравнения данных отобрали 800 детей группы контроля, 400 из них составляя 1-ю контрольную группу были больные дети с патологией ЖКТ без *Helicobacter pylori* и 400 здоровых детей составляли 2-ю контрольную группу.

Составили таблицу сопряжения для диагностики и определения тактики ведения больных детей с пищевой аллергией. Для этого составили перечень признаков, наблюдаемых при пищевой аллергии, в частности при ГИА и определяющие степень тяжести состояния. При отборе признаков, доступных для обследования амбулаторно, мы использовали анамнез жизни и заболевания ребенка, данные осмотра и сведения о лабораторных результатах обследования. По данным анамнеза, осмотра и обследования учитывалось состояние кожи, наличие высыпаний, срыгивания, характер стула, - всего 76 признаков и 152 градаций.

Для величины расхождения распределений были вычислены 95%-ные доверительные границы. В нашем примере при величине расхождения 35-45% наблюдалась хорошая информативность, достаточная для диагностики с 5% ошибок с помощью таблицы из 76 признаков. В зависимости от степени риска факторы отмечены желтым, зеленым и красным цветом. Исходя из результатов разработаны рекомендации для ведения больных с ГИА.

Установлено, что в формировании и течении ПА у детей важное значение имеют факторы риска: аллергические заболевания родителей (RR=6,2), особенно матери во время беременности (RR=2,6), характер питания ребенка (RR=2,2) и сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь-RR=9,7; хронический гастродуоденит RR=5,5; гастроэзофагальная рефлюксная болезнь RR=2,2).

В пятой главе «**Неинвазивная диагностика *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей**» приведены результаты разработки алгоритма ведения больных детей с пищевой аллергией. Полученные результаты иммунологических исследований больных детей показали необходимость внедрения новых концепций по тактике ведения пациентов данной категории. С целью сохранения преемственности во ведении больных детей с пищевой аллергией разработан алгоритм ведения больных с ГИА (рис.4.).

Для разработки алгоритма ведения больных детей с ГИА использованы результаты расчета относительного риска (RR) развития *Helicobacter pylori* ассоциации при аллергии у детей с наличием указанных информативных данных, по отношению к контрольной группе. Математический анализ факторов риска и клинико-лабораторных, биохимических параметров крови и слюны свидетельствует о необходимости совместного ведения больных с пищевой аллергией гастроэнтерологами, аллергологами-иммунологами и педиатрами. Применение его в практической деятельности позволяет ранней дифференцировке аллергических заболеваний и заболеваний ЖКТ у детей,

новому подходу к диагностике и ведению больных с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии.



Рис. 4. Алгоритм ведения больных детей с ПА (*-наличие одного или нескольких признаков)

На каждом конкретном случае обращения и госпитализации по поводу аллергической и гастроэнтерологической патологии рассчитана экономическая эффективность исходя из государственных затрат. Использование предложенной программы, схемы и алгоритма диагностики и тактики ведения больных детей с гастроинтестинальной аллергией в практической деятельности аллергологов-иммунологов, педиатров, гастроэнтерологов многопрофильных медицинских центров и врачей общей практики поликлиник и сельских врачебных пунктов позволило экономии государственного бюджета на 1 432 727 сум на одного больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по теме диссертации «Неинвазивная диагностика *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей» были сделаны следующие выводы:

1. В формировании и течении пищевой аллергии у детей фактор-предикторами являются: аллергические заболевания родителей (RR=6,2), особенно матери, во время беременности (RR=2,6), характер питания ребенка (RR=2,2), заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь (RR=9,7), хронический гастродуоденит (RR=5,5), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (RR=2,2).

2. Установлено повышение в слюне концентрации IL-8, TNF α , IgE и снижение sIgA у больных с гастроинтестинальной аллергией не зависимо от ассоциации с *Helicobacter pylori* (P<0,001).

3. При ГИА неассоциированной с *Helicobacter pylori* установлена средняя положительная связь *Helicobacter pylori* крови с АСТ крови (r=0,39), диастазы мочи с sIgA слюны (r=0,40), сильная отрицательная связь с sIgE слюны (r=-0,50). При ГИА ассоциированной с *Helicobacter pylori* установлено средняя положительная связь между IgA слюны и крови (r=0,47), средняя положительная взаимосвязь *Helicobacter pylori* инфекции с sIgE слюны (r=0,47) и сильная положительная взаимосвязь *Helicobacter pylori* с диастазой мочи (r=0,76). При этом sIgA слюны имеет сильную отрицательную связь с IgM крови (r=-0,59). *Helicobacter pylori* сохраняет среднюю отрицательную связь с IgA крови (r=-0,40).

4. Для ранней лабораторной дифференцировки и неинвазивной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и пищевой аллергии рекомендуется проводить анализ уровня диастазы в моче. При уровне диастазы мочи >64 ед/л - рекомендуется консультация гастроэнтеролога, при уровне диастазы мочи <64 ед/л и/или в норме - рекомендуется консультация аллерголога. Для неинвазивной ранней диагностики гастроинтестинальной аллергии рекомендуется проводить анализ уровня IgE в слюне. При IgE >1,2 мг% в слюне рекомендуется консультация аллерголога, при IgE <1,2 мг% и/или нормальных значениях - рекомендуется консультация педиатра.

5. Для ранней клинической дифференцировки и диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и пищевой аллергии необходимо внедрение в практику алгоритма диагностики и программы обследования детей для выбора тактики ведения, прогнозирования развития осложнений.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

GANIEVA SHAKHZODA SHAVKATOVNA

**NONINVASIVE DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI
ASSOCIATED GASTROINTESTINAL ALLERGY IN CHILDREN**

14.00.36 – Allergology and immunology

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

BUKHARA – 2020

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.2.PhD/Tib1017.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

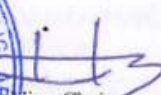
Scientific supervisor:	Inoyatov Amrillo Shodiyevich Doctor of medical sciences
Official opponents:	Tuzankina Irina Aleksandrovna Doctor of medical sciences, professor (Russian Federation) Fayzullaeva Nigora Yaxyaevna Doctor of medical sciences
Leading organization:	South Kazakhstan medical Academy (Republic of Kazakhstan)


Defense will take place on 24 December 2020 at 14³⁰ at the meeting of Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).


The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number № 010). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

Abstract of dissertation sent out on 11 December 2020 year
(mailing report № 26 on 11 December 2020 year)




N.A. Nuraliev
Vice-Chairman of the scientific council on
awarding of the scientific degrees, doctor of
medical sciences, professor


D.N. Achilova
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Awarding of Scientific Degrees,
Doctor of Philosophy


K.E. Shomurodov
Vice-Chairman of the scientific seminar of
the scientific council on awarding of the
scientific degrees, doctor of medical
sciences

INTRUDUCTION (abstract of the doctor of philosophy dissertation)

The aim of research work. Evaluating the significance of immunological and biochemical parameters in children with *Helicobacter pylori*-associated gastrointestinal allergy for the development of a non-invasive diagnostic method.

The object of the research. The 439 patients with food allergies who were hospitalized in the Bukhara regional children's multidisciplinary medical center.

The scientific novelty of the research work is as follows:

Risk factors for the development and recurrence of food allergies in children were evaluated; Increasing the concentration of IL-8, TNF- α , IgE and a decrease in sIgA in saliva in patients with gastrointestinal allergies, regardless of the association with *Helicobacter pylori* was proved;

IgE in saliva and urine diastasis are informative indicators of early and non-invasive diagnosis, differentiation of gastrointestinal allergy in children depending on infection with *Helicobacter pylori*;

Developed the algorithm, scheme and diagnostic program for managing sick children with gastrointestinal allergies, increase in IgE in saliva is accompanied by an increase in IL-8 and a decrease in sIgA in *Helicobacter pylori* unassociated gastrointestinal allergies;

There was a strong positive relationship between *Helicobacter pylori* infection and saliva IgE, an average positive relationship between blood *Helicobacter pylori* and blood AST, and an average positive relationship between urine diastase and saliva sIgA and a negative relationship with saliva IgE in *Helicobacter pylori* - associated gastrointestinal allergies.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results, methodological recommendations “Method for noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* associated gastrointestinal allergy in children” (certificate of the Ministry of Health №8n-r/368 dated October 8, 2020) and “Diagnostic algorithm and management tactics for sick children with gastrointestinal allergies” (certificate of the Ministry of Health №8n-r/369 dated October 8, 2020). The results of scientific research to develop informative indicators of early and non-invasive diagnosis in children depending on the *Helicobacter pylori* implemented in the Bukhara regional medical diagnostic center, Bukhara district medical association, family polyclinic №10 and №4 of the city of Bukhara (certificate of the Ministry of Health № 8 n-d/168, dated October 9, 2020). The results of the implementation helped to improve the accuracy and speed up the diagnosis, as well as the prevention of recurrent food allergies, which reduced direct and indirect costs for the diagnosis and treatment of sick children in this category.

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Ганиева Ш.Ш., Наврузова Ш.И. Параметры иммунного статуса при гастроинтестинальной патологии у детей // Journal of Biomedicine and Practice. – Tashkent, 2019. - Vol. 2, issue 5. – P.64-70 (14.00.00 №24).

2. Ганиева Ш.Ш., Наврузова Ш.И. Особенности Нр-ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей // Педиатрия. - Ташкент, 2019. - №3. - С.38-41 (14.00.00 №16).

3. Ганиева Ш.Ш., Жураева Ф.Р., Наврузова Ш.И. Особенности частоты гастроинтестинальной аллергии у детей // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2020. - № 2 (30). - С.335-340 (14.00.00 №22).

4. Иноятов А.Ш., Ганиева Ш.Ш., Жураева Ф.Р. Иммунологические особенности при гастроинтестинальной аллергии у детей // Тиббиётда янги кун. – Ташкент 2020. - № 2 (30). - С. 375-379 (14.00.00 №22).

5. Иноятов А.Ш., Ганиева Ш.Ш., Жураева Ф.Р. Иммунологические параметры крови и слюны при гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей// Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2020. - №4.1 (121). - С. 61-67 (14.00.00 №19).

6. Navruzova Sh.I., Ganieva Sh.Sh., Jurayeva F.R. Diagnostic value of immuno-biochemical tests for gastrointestinal allergies in children// American journal of medicine and medical sciences. – USA, 2020. - N10 (11) – P. 901-904 (14.00.00 №2).

II бўлим (II часть, II part)

7. Ганиева Ш.Ш. Региональная структура аллергии у детей//Сборник материалов первой Бухарской международной конференции студентов медиков и молодежи. - Бухара, 2019. Том 2, С. 34-36.

8. Ганиева Ш.Ш. Иммунитет и гастроинтестинальная патология в коморбидности у детей//Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально-значимых заболеваний», - Бухара, 2019. Том 2, С. 40-41.

9. Ганиева Ш.Ш. Иммунологические особенности гастроинтестинальной патологии у детей//Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально-значимых заболеваний», - Бухара, 2019. Том 2, С. 41-42.

10. Ganieva Sh.Sh., Navruzova Sh.I. Immunity in gastrointestinal pathology in children// Abstracts of Second Moscow molecular allergology meeting ММАМ, - Moscow, 2019 С. 14-15.

11. Ganieva Sh.Sh. Immunological parameters of blood in the gastrointestinal form of food allergy in children//Вестник Ташкентской медицинской академии. –Ташкент, 2020. – С.47-48.

12. Ganieva Sh.Sh. Immunological parameters of blood and saliva in children with gastrointestinal food allergy//Integration into the world and connection of sciences. - Azerbaijan, 2020. – С.16-18

13. Navruzova Sh.I., Kolesnikova N.V., Ganieva Sh.Sh., Musakhodjaeva D.A., Jurayeva F.R. Correlation of immunology and biochemical parameters in children with gastrointestinal allergies//World Medicine Journal. – Polska, 2020. – N1 (1) - P.188-198.

14. Ganieva Sh.Sh., Navruzova Sh.I. Immunological features of helicobacter pylori associated gastrointestinal food allergy in children // European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences. – India, 2020. – Vol. 7, Issue 6. - P.131-134.

15. Ганиева Ш.Ш., Иноятлов А.Ш., Наврузова Ш.И., Алгоритм диагностики и тактика ведения больных детей с гастроинтестинальной аллергией: Методические рекомендации. - Бухара, 2020. – 19 с.

16. Ганиева Ш.Ш., Иноятлов А.Ш., Наврузова Ш.И., Метод неинвазивной диагностики *Helicobacter pylori* ассоциированной гастроинтестинальной аллергии у детей. - Методические рекомендации. - Бухара, 2020. - 20 с.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.

Босишга рухсат этилди: 25.11.2020. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 2.0.
Адади 100 нусха. Буюртма №147
Гувоҳнома АИ № 178. 08.12.2010.

“Sadriiddin Salim Vuxoriy” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45