

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ГЕЛЛЕР СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА**

**БОЛАЛАРДА МАЛЬАБСОРБЦИЯ СИНДРОМИДА МИКРОБЛАРГА  
ҚАРШИ ПЕПТИДЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК  
АҲАМИЯТИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

<b>Геллер Светлана Игоревна</b> Болаларда мальабсорбция синдромида микробларга қарши пептидларнинг клиник-прогностик аҳамияти .....	3
<b>Геллер Светлана Игоревна</b> Клинико-прогностическое значение антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей.....	23
<b>Geller Svetlana Igorevna</b> Clinical and predictive significance of antimicrobial peptides in children with malabsorption syndrome.....	53
<b>Эълон қилинган ишлар рўйхати</b> Список опубликованных работ List of published works .....	57

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ПЕДИАТРИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ГЕЛЛЕР СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА**

**БОЛАЛАРДА МАЛЬАБСОРБЦИЯ СИНДРОМИДА МИКРОБЛАРГА  
ҚАРШИ ПЕПТИДЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК  
АҲАМИЯТИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib753 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида [www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** Камилова Алтиной Турсунбаевна  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** Агзамова Шоира Абдусаломовна  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хаджиметов Абдугафур Ахатович  
биологик фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги ДSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «15» сентябр куни соат 14 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳар Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (552 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «5» сентябр куни тарқатилди.  
(2022 йил «28» сентябр даги 130 рақамли реестр баённомаси.)



А.В.Алимов  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н.Хайтов  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И.Ахмедова  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
шоҳидаги илмий семинар раиси, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнги йилларда дунёда миллионлаб одамларни қамраб олаётган мальабсорбция синдроми педиатрия соҳасидаги долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...етмишдан ортиқ нозологиялар асосида турли озиқ-овқат таркибий қисмларининг парчаланиши ёки сўрилишидаги туғма ёки орттирилган нуқсон ётади»<sup>1</sup>. Мальабсорбция синдроми билан боғлиқ энг кўп учрайдиган ирсий касалликлар целиакия ва муковисцидоздир. Гастроэнтерологлар дунё ҳамжамияти томонидан қайд этилишича, «...аҳолининг 0,5 дан 1% гача бўлган қисми целиакиядан азият чекади, дунё бўйича 70000 га яқин одамда эса муковисцидоз ташхисланган»<sup>2</sup>. Сўнги аср тенденцияси – болалар орасидаги аллергия касалликлар бўлиб, бу ҳар учинчи ҳолатда фақат гастроинтестинал симптомлар билан намоён бўлади. Шу муносабат билан тўпланган тажрибаларга қарамасдан мальабсорбция синдроми билан бирга кечувчи касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва унинг олдини олиш чоралари самарадорлигини ошириш тақозо этилмоқда.

Жаҳонда эндоген антимиқроб пептидлар (АМП)нинг клиник хусусиятларини аниқлашга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. АМП секрецияси ичак девори ҳужайралари орқали туғма иммун механизмларни фаоллаштиришга йўналтирилган, бироқ мальабсорбция билан намоён бўлувчи қатор ичак касалликлари кечишида уларнинг аҳамияти аниқланмаган, бу ушбу йўналишдаги илмий изланишларнинг долзарблигини таъминлайди. Буларнинг барчаси касалликни эрта ташхислаш усуллари, даволашнинг ишончли, патогенетик асосланган янги йўналишлари ҳамда даволаш чоралари самарадорлигини назорат қилишнинг ахборотга бой мезонларини ишлаб чиқиш истиқболларини очади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга кўрсатилаётган тиббий ва ижтимоий ёрдамни такомиллаштириш, шу жумладан, уларни кафолатланган бепул дори воситалари, тиббий буюмлар ва махсус озиқ-овқат маҳсулотлари билан таъминлаш»<sup>3</sup>га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда аҳоли, хусусан, болалар орасида турли касалликлар тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини

<sup>1</sup>WHO. Children's environmental health, 2018.

<sup>2</sup> World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2016

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон «Кам учрайдиган (ноёб) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори.

янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ–4440-сон «Кам учрайдиган (ноёб) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 10 октябрдаги ПҚ–4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар 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 ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Замонавий адабиётларда мальабсорбция синдроми ва аллергияк энтероколит билан кечадиган ирсий касалликлар этиопатогенези, диагностикаси ва даволаш масалалари кенг ёритилган [Fasano A. va boshqalar 2003; Hodson M., Geddes D., Bush A., 2007]. Бироқ бугунги кунга қадар антимикроб пептидларнинг ичак тўсиғи функцияси, ҳазм қилиш жараёни ва ичакларда сўрилишга таъсири борасида санокли кўрсатмалар мавжуд. Шунингдек, фекал кальпротектин концентрациясининг ошишидан болаларда целиакияни ташхислашда ёрдам берувчи, ноинвазив маркер сифатида фойдаланиш мумкинлиги таъкидланган [Balantekin N., 2012]. Муковисцидозли болаларда β-дефензин 2 нинг ортиши бўйича олиб борилган тадқиқотлардан олинган натижалар тавсифланган [Шуматова Т.А., 2015; Chee Y., 2015]. Хорижий муаллифлар фикрига кўра нутрицевтик глутамин ва ичак эпителийси ҳужайраларининг зич бирикмалари ҳужайралараро бириктирувчи комплекслар билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, парацеллюляр ўтказувчанликни тартибга солади ва эпителиал тўсиқ бутунлигини сақлашда ҳал қилувчи роль ўйнайди [Eylem Sevinc, 2015]. Бундан ташқари глутамин билан бойитилган озика секреторли IgA маҳсулоти ишлаб чиқарилишининг меъёрлашишига олиб келади [Евсеев М.А., 2016]. Мавжуд маълумотларга кўра ичакларда яллиғланишни камайтириш ҳамда турли шароитларда шиллиқ қаватлар ва тўқималар шикастланиши билан боғлиқ ҳолда уларнинг бутунлигини тиклашга

рағбатлантириш хусусиятига эга бўлган оғиз сути ошқозон-ичак тракти (ОИТ)га тўғридан-тўғри антимикроб ва эндотоксин-нейтраллаштирувчи таъсир кўрсатади [Lund P., 2012].

Мамлакатимизда целиакия, муковисцидоз, аллергияк энтероколит билан касалланган болаларнинг диагностика ва даволаш тадбирларини такомиллаштириш борасида бир қанча ишлар амалга оширилган [Камилова А.Т. ва ҳаммуалл., 2021]. Жумладан, целиакия билан оғриган ўзбек популяциясидаги беморларнинг иммуногенетик мақом ўрганилган [Абдужаббарова З.М., 2016], целиакияли беморларда энергетик метаболизм мақоми баҳоланган [Дустмухамедова Д.Х., 2021], муковисцидозли беморларни олиб бориш бўйича миллий баённома яратилган [Шамсиев Ф.М., Камилова А.Т., Иноятова Ф.И. ва ҳаммуаллиф., 2020], аллергияк энтероколит билан оғриган болаларда озикланишни коррекциялаш алгоритми ишлаб чиқилган [Камилова А.Т., 2015, Ахмедова И.М., 2016, Султанходжаева Ш.С., 2021].

Ҳозирги кунда мальабсорбция билан намоён бўлувчи қатор ичак касалликлари кечишида антимикроб пептидларнинг аҳамияти, ичакларнинг функционал фаоллигини тартибга солишда бактерицид пептидларнинг роли, шунингдек, ичакларда сўрилиш бузилишининг учраши юқорилиги ва уни даволашнинг самарали усуллари топилмаганлиги ушбу йўналишдаги илмий изланишларнинг долзарблигини таъминлайди. Бу касалликни эрта ташхислаш усуллари, даволашнинг ишончли, патогенетик асосланган янги йўналишлари ҳамда даволаш чоралари самарадорлигини назорат қилишнинг ахборотга бой мезонларини ишлаб чиқиш истиқболларини очади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасининг ПЗ–20170925127 рақамли «Ичак тўсиғининг ўтказувчанлиги ҳолатини баҳолаш асосида болаларда мальабсорбция синдромини даволашнинг дифференциаллашган усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** мальабсорбция синдроми бўлган болаларда антимикроб пептидларнинг клиник ва прогностик ролини аниқлаш ҳамда даволаш усулларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда турли генезли мальабсорбция синдромининг клиник ва лаборатор хусусиятларини баҳолаш;

мальабсорбция синдроми бўлган болаларда касалликнинг кечиш вариантларига боғлиқ ҳолда копрофильтратлардаги фекал калпротектин, β-дефензин 2 ҳамда қон зардоби ҳужайралари ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оқсилга антитаначалар кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилини баҳолаш;

болаларда мальабсорбция синдромида яллиғланиш олди цитокинлари даражасини аниқлаш;

антимикроб пептидларнинг қийматлари ҳамда мальабсорбция синдроми

бўлган болаларда овқат ҳазм қилиш жараёнини ифодаловчи клиник ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликни баҳолаш;  
болаларда мальабсорбция синдромида антимикроб пептидларнинг прогностик ролини баҳолаш;

мальабсорбция синдромини даволашнинг дифференциал усулларини ишлаб чиқиш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида мальабсорбция синдроми ташхиси билан даволанган 176 нафар бола ҳамда 35 нафар амалий соғлом болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар ва соғлом болаларнинг веноз қон зардоби, нажас, сийдик материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда умумий клиник, функционал инструментал (ультратовуш), биокимёвий (глюкозага толерантлик тести), иммунофермент (фекал калпротектин,  $\beta$ -дефензин-2, фекал эластаза-1), иммунологик (ЎНО- $\alpha$ , Ил-1 $\beta$ , ҳужайраларининг ўтказувчанлигини оширадиган бактерицид оқсилга антитаначалар), ичак деворининг ўтказувчанлигини аниқлаш учун ноинвазив усул (Петров В.И. усули бўйича, 2006), статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

турли генезли мальабсорбция синдроми бўлган болаларда диарея синдроми ривожланишининг патологик жараён локализацияси ҳамда ингичка ичак мембранали ҳазм қилиш функциясига боғлиқ ҳолда ушбу синдромни даволашга турлича ёндашувларни талаб этувчи етакчи механизмлари исботланган;

муковисцидозли болаларда, айниқса, яллиғланиш олди цитокинлари юқори кўрсаткичлари билан бирикканда қон зардоби ҳужайралари ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оқсилга антитаналарда антимикроб пептидлар фаоллигининг юқори даражаси исботланган;

илк бор целиакия билан оғриган болаларда ичак шиллик қавати яллиғланиш маркери ҳисобланувчи, қон зардоби ҳужайралари ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оқсилга антитаналарнинг юқори кўрсаткичи билан бирга фекал  $\beta$ -дефензин 2 нинг ҳам сезиларли ўсиши исботланган;

тадқиқ этилган антимикроб пептидларнинг прогностик аҳамияти белгиланган, клиник амалиётда касалликнинг оғирлик даражасини баҳолаш учун улардан фойдаланиш имкониятлари асосланган;

касалликнинг оғирлиги ҳамда ингичка ичак ўтказувчанлигининг бузилиш даражасига боғлиқ ҳолда мальабсорбция синдроми бўлган болаларда L-глутамин нутрицевтлари ва оғиз сути билан даволашда озикавий қўшимчаларга индивидуал ёндашувнинг самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

болаларда муковисцидоз, целиакия, аллергияк энтероколитнинг клиник хусусиятлари бўйича олинган маълумотлар асосида мальабсорбция синдроми билан бирга кечувчи касалликларни эрта ташхислаш усулларининг



самарадорлиги асосланган;

целиакия, муковисцидоз, аллергияк энтероколит билан оғриган болаларда антимиқроб пептидларни ўрганиш бўйича олинган натижалар асосида болаларда мальабсорбция синдромида туғма иммунитетнинг роли борасидаги қарашлар кенгайтирилганлиги асосланган;

ичак тўсиғи ҳолати ва антимиқроб пептидлар қиймати орасида аниқланган ўзаро боғлиқлик даволаш тактикасининг устувор йўналишларини белгилаш ҳамда касалликнинг ёмон томонга ривожланишининг олдини олиш имконини бериши асосланган;

мальабсорбция синдроми билан кечадиган касалликларни мажмуавий даволашда L-глутамин ва оғиз сутидан фойдаланишнинг истиқболлари асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда 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 маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти целиакия, муковисцидоз ва аллергияк энтероколит билан оғриган беморларда ичакнинг тўсиқ функцияси ҳолати ҳар томонлама баҳоланганлиги, касалликнинг кечиши ва прогнозида антимиқроб пептидларнинг роли белгиланганлиги, яллиғланиш жараёнини ифодаловчи кўрсаткичлар ва клиник кўринишлар ўртасидаги боғлиқликлар аниқланганлиги, мальабсорбция синдроми ривожланиш механизмлари ўрганилганлиги ҳамда даволаш усулларининг такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти болаларда целиакия касаллиги, муковисцидоз ва аллергияк энтероколит кечишининг клиник хусусиятлари тўғрисида олинган маълумотлар педиатрлар томонидан ҳам амбулатория шароитида, ҳам касалхонада қўлланилиши мумкин. Целиакия, муковисцидоз ва аллергияк энтероколит билан оғриган болаларда антимиқроб пептидлар таркибини ўрганишдан олинган натижалар болаларда мальабсорбция синдроми ривожланишида туғма иммунитетнинг роли ҳақидаги тушунчаларни кенгайтириш имконини беради; ичак тўсиғи ва микробларга қарши пептидларнинг қийматлари даволаш тактикасининг устувор йўналишларини белгилаш ва касалликнинг нохуш кечиши олдини олишга хизмат қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда мальабсорбция синдромида антимиқроб пептидларнинг клиник ва прогностик ролини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

болаларда учрайдиган мальабсорбция синдромини самарали даволаш усулларини такомиллаштириш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида «Ичак тўсиғи ўтказувчанлигини баҳолаш асосида болаларда

мальабсорбция синдромини дифференциал даволаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 февралдаги 8-нр/142-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда мальабсорбция синдромининг ноинвазив диагностика усулларини ўзгартириш ва мальабсорбция синдроми билан кечадиган касалликларда озиқланишнинг оғир даражада бузилиши ривожланиши башоратларини аниқлаш, асосий терапия фонида мальабсорбция синдроми бўлган касалликларни комплекс даволашда L-глутамин ва оғиз сутидан узоқ муддатли фойдаланиш клиник кечишига таъсир қилиш, ингичка ичакнинг тузилмали ва функционал бузилишларини камайтириш имконини берган;

болаларда мальабсорбция синдромини ташхислаш усулларини такомиллаштириш орқали олинган илмий натижалар асосида «Мальабсорбция синдроми бўлган болаларда ҳолатнинг оғирлик даражасини башоратлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 7 августдаги 8н-р/732-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда мальабсорбция синдроми ривожланишининг авж олиши ва асоратлари шаклланиш эҳтимолини диагностика чоратадбирлар ёрдамида жойларда камайтириш имконини берган;

болаларда мальабсорбция синдромида антимикроб пептидларнинг клиник ва прогностик аҳамиятини аниқлаш ва терапияни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази, Жиззах вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази, шунингдек, Бухоро ва Сирдарё вилоятлар кўп тармоқли болалар тиббиёт марказлари клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 5 январдаги №08-09/82-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши мальабсорбция синдроми бўлган болалар ҳаёт сифатини яхшилаш, даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг стационарга бўлиш частотасини 2,3 барабар камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманлардан, жумладан, 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 32 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 7 та республика, 6 та хорижий журналларида нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўрт боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Мальабсорбция синдромининг замонавий концепцияси**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида болаларда мальабсорбция синдроми этиологияси ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган, шунингдек, ушбу синдром ривожланишида ичак тўсиғи ўтказувчанлиги юқори бўлган соҳаларга алоҳида эътибор қаратилган, антимиқроб пептидларнинг роли ва зарарланган ичак тўсиғини даволашда озикавий ёндашув усуллари борасидаги қарашлар тизимлаштирилган. Мальабсорбция синдроми даволашнинг замонавий усуллари изоҳланиб, мазкур касалликка доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, мальабсорбция синдроми билан оғриган беморларни даволаш самарадорлиги натижалари кўрсатилган.

Клиник кузатув остида мальабсорбция синдроми билан оғриган 2 ойликдан 10 ёшгача бўлган 176 нафар бола бўлди. Ўғил болалар – 82 нафар (46,6%), қизлар – 94 нафар (53,4%). Шундан беморларнинг 76 нафар (43,2%)ида целиакия (Ц) (ўртача ёш  $73,2 \pm 5,7$  ой), 56 нафар (31,8%)ида – муковисцидоз (МВ) (ўртача ёш  $20,9 \pm 2,4$  ой), 44 нафар (25%)ида – аллергияк энтероколит (АЭ) (ўртача ёш  $10,5 \pm 2,1$  ой) ташхисланди. Назорат гуруҳини 1 ёшдан 14 ёшгача бўлган 35 нафар амалий соғлом болалар ташкил этди.

Целиакия касаллиги ташхиси ESPGHAN мезонлари (2012) асосида тасдиқланди. Муковисцидозни ташхислашда касалликнинг типик клиник кўринишига қўшимча равишда иммунреактив трипсин, тер хлоридлари (Гибсон–Кук усули, 60 мэкв/л дан ортиқ), генетик тадқиқотларни аниқлаш маълумотларидан фойдаланилди. Аллергияк энтероколит синдроми ташхиси Sicher S. ва бошқалар томонидан ишлаб чиқилган мезонлар (2005) асосида қўйилди.

Кузатиш динамикасида ичак касалликлари билан оғриган болаларнинг жисмоний ривожланишини баҳолаш ЖССТ стандартлари (2006)га мувофиқ амалга оширилди.

Ичакдаги сўрилиш ҳолатини ўрганиш учун глюкозага толерантлик тести (ГТТ) ишлатилди. Бир соат ичида гликемиянинг 1,1 ммол/л дан кўтарилиши нормал ҳолат деб ҳисобланди.

NucultBiotech (Нидерландия) томонидан ишлаб чиқарилган нажас

намуналарида микдорий аниқлашнинг «Human Fecal Calprotectin» тўплами ёрдамида фекал калпротектин даражаси ўлчанди. Иммунофермент таҳлил (бир босқичли «сэндвич» варианты) усулидан фойдаланилди. Immundiagnosics (Германия) фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган нажас намуналарида  $\beta$ -дефензин 2 ни микдорий *in vitro* аниқлаш учун мўлжалланган Иммунофермент жамланма ёрдамида  $\beta$ -Defensin 2 аниқланди. Ичак тўсиғи ҳолатини баҳолаш учун ВЕКМАН спектрофотометрида ичак девори ўтказувчанлигини аниқлашнинг ноинвазив усули қўлланилди (Петров В.И., Новочадов В.В., Смоленов И.В., Дегтярева Н.В., 2006 услубига кўра). Тадқиқотлар РИПИАТМ лабораториясида олиб борилди (А.Н.Арипов раҳбарлигида).

Вектор Бест томонидан ишлаб чиқилган реагентлар тўплами билан қон зардобидида ўсма некрози омили (ЎНО) –  $\alpha$  аниқланди. Аниқлаш усули ЎНО –  $\alpha$  га моно- ва поликлонал антитаналардан фойдаланган ҳолда иммунофермент таҳлилининг «сэндвич» версиясига асосланди. Вектор Бест томонидан иммунофермент таҳлиллар учун ишлаб чиқилган реагентлар жамланмасида қон зардобидидаги  $\Pi - 1\beta$  даражаси аниқланди. Аниқлаш усули уч босқичли «сэндвич» вариантга –  $\Pi - 1\beta$  га моно- ва поликлонал антитаналардан фойдаланилган қаттиқ фазали иммунофермент таҳлилга асосланди. Хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар даражаси DeFactum лабораториясида OrgentecDiagnostikaGmbH компанияси томонидан ишлаб чиқилган жамланма ёрдамида қон зардобидида ИХЛТ (иммунохемилюминисцент таҳлил) ва ИФТ усулида аниқланди.

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ичак ўтказувчанлигини тузатувчи ва ичак тўсиғи ҳолатини яхшилайдиган озикавий L-глутамини танланди. Ингичка ичак тўсиғи бузилиши, мембранали овқат ҳазм қилишнинг камайганлиги ва сўрилишнинг бузилишини ҳисобга олган ҳолда ҳар иккала гуруҳ (муковисцидозли ва целиакияли) беморларига ҳам кўшимча равишда таркибида иммуноглобулинлар, яллиғланишга қарши цитокинлар, интерферон, лактоферрин, аминокислоталар ва пробиотиклар сақловчи табиий колострум (сигир оғиз сути) препарати киритилди. Ушбу препаратни қабул қилиш муддати ҳам L-глутамин каби 3 ой бўлди. Глутамин кунига 0,4 г/кг дозадан 2 маҳал тайинланди. Колострум ёшга мувофиқ дозаларда буюрилди: 1 ёшгача – кунига 0,25 мл дан 3 маҳал, 1 ёшдан 3 ёшгача – 0,5 мл дан 3 маҳал, 3–12 ёш – 1 мл дан 3 маҳал, 12 ёшдан катта – 2 мл дан 3 маҳал. 3 ойдан кейин қайта баҳолаш ўтказилди.

Олинган натижаларга статистик ишлов бериш Microsoft Office Excel – 2010 пакетида ўртача арифметик аҳамият (M), стандарт хатолик (m), ишонч интерваллари ( $\sigma$ ) ва Студентнинг t мезони бўйича ишончли фарқларни ҳисоблаш билан вариацион статистика усулида амалга оширилди. Натижалар  $p < 0,05$  бўлганда статистик аҳамиятли ҳисобланди.

Беморларнинг клиник ва лаборатор маълумотлари асосида мальабсорбция синдромининг турли вариантлари бўлган болаларда касалликнинг оғирлик даражасини баҳолаш имконини берувчи математик модел ишлаб чиқилди. Баҳолаш энг кичик квадратлар усули ёрдамида олинган регрессив математик

моделлар асосида амалга оширилди. Моделларни куришда уларнинг параметрларига  $t$  мезони бўйича  $p < 0,05$  даражасида самарадорлик шарти қўйилди.

Спирман корреляция коэффициентлари асосий клиник ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш учун ишлатилди.

Диссертациянинг «**Мальабсорбция синдроми билан кечадиган асосий болалар касалликларининг клиник-лаборатор хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида клиник кўринишларнинг хусусиятлари, ичак тўсиғи ҳолати, микробларга қарши пептидлар ва яллиғланиш олди цитокинларининг ўзига хос хусусиятлари нозологияга боғлиқ ҳолда таҳлил қилинган.

Кўп миқдордаги бадбўй ҳидли, оч ёки ранг-баранг, бўшашган, кўпikli ёки лойли, ёмон ювилган ахлатнинг кунига 3 ёки ундан кўп марта келиши, қорин айланасининг катталашishi, қорин оғриғи, иштаҳанинг пасайishi, тана вазнига нисбатан орқада қолиш, ҳиссий ҳолатнинг бузилиши (тирнаш хусусияти, тажовузкор хатти-ҳаракатлар, безовта уйку) каби симптомларга кўра 65 нафар (85,5%) болада **целиакия** касаллигининг типик шакли ташхисланди.

Атипик целиакия касаллиги 11 нафар (14,5%) беморда аниқланди. Уларда асосий касалликнинг симптомлари панада қолиб, оғир иккиламчи метаболик бузилишлар ривожланган. Улар, кўпинча, рахитга ўхшаш оғир синдром, суяк деформацияси, оёқларда оғрик, бўйнинг калталиги ва камқонлик ривожланиши билан фосфор-кальций алмашинувининг бузилиши каби ичакдан ташқари кўринишлар орқали ифодаланган.

Осмотик диарея целиакия касаллиги билан оғриган беморларнинг 37 нафари (57,9%) ва аралаш типдаги 28 нафар (42,1%) беморда қайд этилди. Ҳар учинчи беморда (35,5%) ўртача оксил-энергетик етишмовчилиги (тана вазни индекси (ТВИ) – 2СЧ) аниқланди. Меърий вазн-бўй индекси (ВБИ) бўлган болалар атиги 23,7% ни ташкил этди. Бўйнинг пастлиги 63,2% болада қайд этилди.

Беморларда муковисцидознинг характерли белгиларидан бири ёпишқоқ балғамли йўтал бўлиб, у 51 нафар (91,0%) болада кузатилди. Болаларнинг ярмида (48,2%) тез нафас олиш ва кўкрак қафаси пастки қисмининг орқага тортилиши кузатилиб, бу зотилжамнинг сезгир белгиси ҳисобланади. ВБИ – 3СЧ ва –4СЧ мос ҳолда 24 нафар (42,8%) ва 5 нафар (8,9%) беморда аниқланди. 47 нафар (83,9%) болада осмотик диарея қайд этилди.

Болаларнинг 70,4% ида аллергияк энтероколит 5 мартадан кўп қусиш билан бирга кечди. Диарея шубҳали аллергиякни истеъмол қилгандан кейин ўртача 6 соат ўтгач пайдо бўлди ва нотинчлик алмашилиб келувчи заифлик билан бирга кечди, бу аллергиякнинг IgE билан боғлиқ бўлмаган табиатини тасдиқлади. Ахлат чиқариш частотаси кунига 6 дан 12 мартагача ўзгариб турди ва ўртача  $5,4 \pm 1,1$  мартани ташкил этди. Болаларнинг барча ёш гуруҳларида шишасимон шиллик ажралиши билан суюқ ахлат кузатилди. Беморларнинг ярмида (47,7%) гемокколит қайд этилди.

Мальабсорбция синдроми бўлган барча беморларда ингичка ичакда сўрилиш даражасининг кўрсаткичи бўлган глюкоза юкланганидан кейин

гликемиянинг биров ошиши аниқланди (1-жадвал).

1-жадвал

**Мальабсорбция синдроми билан кечадиган касалликларда гликемиянинг кўпайиши кўрсаткичлари**

Касаллик	Глюкозага толерантлик тести кўрсаткичлари (гликемия ошиши) (ммол/л)	p<меъёр
Целиакия, n=76	0,48±0,16	<0,001
Муковисцидоз, n=56	0,52±0,21	<0,001
Аллергик энтероколит, n=44	1,0±0,19	<0,0 01
Назорат, n=35	1,7±0,1	

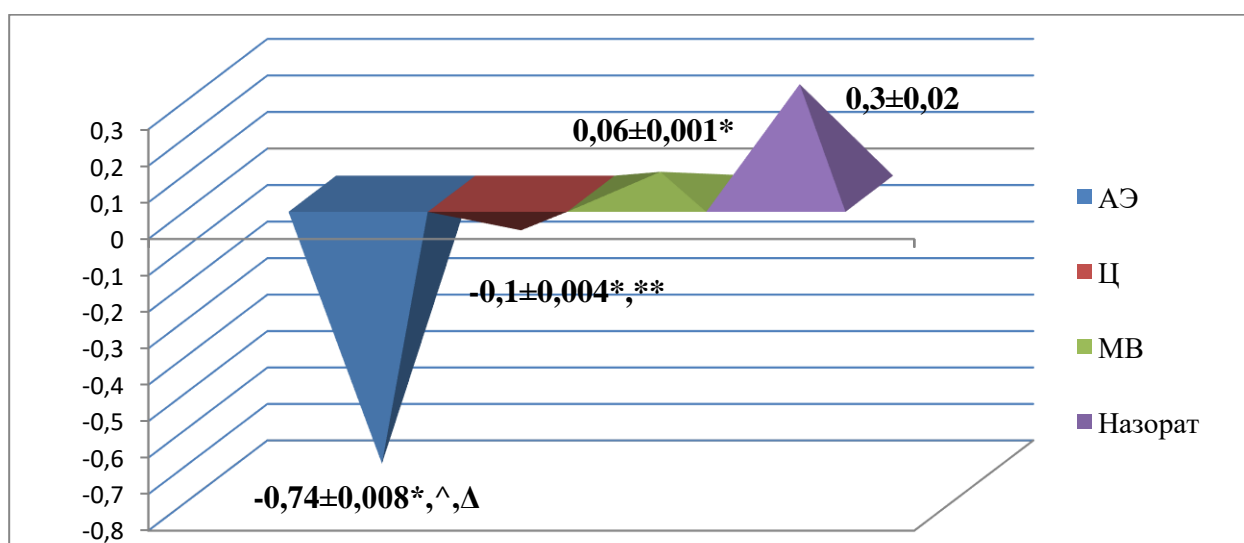
Эслатма: \* – назорат гуруҳлари ўртасидаги маълумотлар ишончилиги (p<0,001).

Назорат гуруҳи билан таққосланганда Ц, МВ ва АЭли болаларда глюкозага толерантлик тести пайтида гликемиянинг ўсиши мос ҳолда 3,3, 3,2, 1,7 баравар кам бўлди. АЭ билан гликемиянинг ўсиши мос ҳолда Ц (p<0,001) ва МВ билан солиштирилганда 2,0–1,9 баравар ишончли юқори бўлди.

Фекал эластаз-1 даражаси баҳоланди. Унинг МВдаги қийматлари сезиларли даражада камайди – 193,2±75,65 ва 30 нафар (53,6%) беморда сезиларли сусайиш кузатилди, ўртача қиймат 100,72 мкг/г ни ташкил этди.

Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ошқозон ости беги функцияси бузилган ҳар бешинчи болада АЭ мавжуд, аммо МВдаги каби аниқ эмас, бу беморларда ўртача қиймат 185,3±5,8 мкг/г ни ташкил этди. АЭ бўлган гуруҳдаги ўртача қиймат – 305,6±56,4 мкг/г.

Целиакияли беморларнинг учдан бир қисмида (31,6%) ошқозон ости беги функцияларининг ўрта даражада бузилиши мавжуд, улар орасидаги ўртача қиймат – 141,6±10,2 мкг/г. Гуруҳ учун ўртача – 254,2±85,5 мкг/г.



**1-расм. Ичак девори ўтказувчанлиги индекси: \* p<0,001 – АЭ, Ц, МВ ва назорат гуруҳи, ^ p<0,001 – АЭ ва Ц, Δ p<0,001 – АЭ ва МВ, \*\* – p<0,01 – Ц ва МВ.**

Петров ва ҳаммуаллифлари усули бўйича маннитол ва лактулоза (М/Л) билан тест натижалари ҳар уч касалликда ҳам соғлом болаларнинг назорат гуруҳига ( $0,3 \pm 0,02$  опт.бир.,  $p < 0,05$ ) нисбатан ичак девори ўтказувчанлиги ошганлигини кўрсатди, бу АЭли болаларда жуда сезиларли бўлди. АЭ ( $-0,74 \pm 0,008$  опт.бир.) ва целиакия ( $-0,1 \pm 0,004$  опт.бир.) билан оғриган беморлар гуруҳларида маннитол ва лактулоза нисбати салбий қийматга эга бўлди ва бу ичак тўсиғи яхлитлиги бузилганлигини тасдиқлайди. МВда М/Л қиймати ижобий томонга ўзгарди ( $0,06 \pm 0,001$  опт.бир.), бироқ назорат гуруҳи қийматларига етиб бормади.

Ушбу тадқиқотдан олинган натижалар беморларнинг барча гуруҳларида фекал калпротектин индекслари кўпайганлигини кўрсатди. Энг муҳим кўрсаткичлар МВли беморларда бўлиб, улардан олинган кўрсаткичлар 4,4 барабар юқори бўлди ( $p < 0,001$ ).

Илк бор целиакия ташхисланган болаларда фекал калпротектин миқдори назорат гуруҳига нисбатан тахминан 1,65 барабар ортанлиги аниқланди, целиакиянинг типик ва атипик шакллари бўлган беморлар гуруҳларида фарқлар қайд этилмади. АЭли болаларда фекал калпротектин 2,7 баробар ошиши кузатилди ( $p < 0,001$ ).

2-жадвал

Болаларда мальабсорбция синдромида антимикроб пептидларнинг қийсий хусусиятлари

Кўрсаткич	Ц	МВ	АЭ	Назорат гуруҳи	Р
Фекал калпротектин, мкг/г	$35,3 \pm 8,1$ □	$87,7 \pm 18,1$ *^	$54,5 \pm 8,15$ **	$19,9 \pm 1,1$	*- $p < 0,001$ , **- $p < 0,001$ □- $p < 0,01$
Фекал β-дефензин 2, нг/мл	$99,6 \pm 15,5$ □□	$108,2 \pm 11,3$ * Δ	$67,2 \pm 12,7$	$64,3 \pm 2,4$	□□- $p < 0,02$ *- $p < 0,002$ , Δ- $p < 0,01$
Ҳужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оқсилга антитаначалар, бир/мл	$35,9 \pm 10,1$ □□^	$53,06 \pm 13,08$ *Δ	$24,2 \pm 7,6$ **	$5,2 \pm 3,2$	□□- $p < 0,01$ , *- $p < 0,001$ , **- $p < 0,02$ Δ- $p < 0,05$

Эслатма: \* – назорат билан МВ, \*\* – назорат гуруҳи билан АЭ, □ – Ц ва МВ, □□ – назорат билан Ц, Δ – МВ ва АЭ ўртасидаги ишонччилик.

МВ билан оғриган беморларда β-дефензин 2 концентрацияси  $108,2 \pm 11,3$  нг/мл ни ташкил этди, бу соғлом болаларга нисбатан 1,7 барабар юқори ( $64,0 \pm 2,4$  нг/мл) ( $p < 0,001$ ). Целиакияли беморларда β-дефензин 2 даражасининг 1,5 баробар ортиши кузатилди ( $p < 0,05$ ). АЭли болаларда копрофильтратлар таркибидаги β-дефензин 2 кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлди. Бу, эҳтимол, АЭда касалликнинг қисқа давом этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин, сезиларли морфологик ва функционал бузилишларга олиб келмайди. Шунингдек, МВ билан оғриган болаларда копрофильтратлар таркибидаги β-дефензин 2 нинг сезиларли ошиши ичак эпителиал қатламининг қатор ҳужайрали тузилмалари

фаоллашиши билан изоҳланади.

Хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилларга антитаналар даражаси таҳлил қилинганда ушбу кўрсаткич МВда ўн барабар, целиакияда етти барабар ва АЭда тўрт барабар ортиши аниқланди ( $p < 0,001$ ). Бу маълумотлар нафақат муковисцидозли, балки целиакияли беморларда ҳам грамманфий флора мавжудлигини тахмин қилиш учун асос бўла олади ва бу уларда узок муддатли ичак контаминацияси терапиясини қўллаш имконини беради.

Мальабсорбция синдроми бўлган болаларда ЎНО –  $\alpha$  фаоллигини ўлчаш натижалари МВ билан оғриган беморларда унинг қийматлари ошганлигини кўрсатди ва бу меъёрда  $4,28 \pm 0,7$  пг/мл бўлгани ҳолда  $6,9 \pm 2,3$  пг/млни ташкил этди ( $p < 0,05$ ). Целиакия ва АЭ билан оғриган беморлар гуруҳидан олинган қийматлар соғлом болаларникига яқинлашди. Шунингдек, кузатилган беморларнинг барча гуруҳларида  $\text{IL} - 1\beta$  нинг сезиларли ўсиши кузатилди, энг юқори кўрсаткичлар МВли беморларда аниқланди ва бу назорат гуруҳи қийматларидан 5 барабар кўп. Бу кўрсаткич целиакия ва АЭ билан оғриган беморлар кўрсаткичлари билан таққосланганда ишончли жуда юқори ( $p < 0,001$ ).

Целиакияда ўзаро корреляцион боғлиқликлар мальабсорбция индекси ва оғирлик ҳолати ўртасида тўғридан-тўғри алоқа мавжудлигини кўрсатди ( $r=0,6$ ). ЎНО –  $\alpha$  ( $r=0,49$ ),  $\text{IL} - 1\beta$  ( $r=0,55$ ) ва хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар ( $r=0,35$ ) ўртасида ижобий корреляцион алоқа мавжудлиги аниқланди. Яллиғланиш олди цитокинлари ( $\text{IL} - 1\beta$  ва ЎНО –  $\alpha$ ) ва фекал калпротектин даражалари ўртасида кучли ижобий алоқа қайд этилди – мос ҳолда  $r=0,78$  ва  $r=0,77$ . Фекал  $\beta$ -дефензин 2 ва фекал калпротектин ( $r=0,69$ ) қийматлари ўртасидаги бевосита корелляцияцион боғлиқлик эътибор лойиқ ( $p < 0,05$ ).

МВ билан оғриган беморларда ҳолатнинг оғирлик даражаси ва яққол вазн етишмовчилиги ўртасида тесқари алоқа аниқланди ( $r=-0,52$ ). Тадқиқотдан олинган натижалар МВда фекал  $\beta$ -дефензин 2 ва периферик қон таҳлилида сегментядроли лейкоцитлар микдорининг ортиши ( $r=0,31$ ), нажасда лейкоцитларнинг кўпайиши ( $r=0,34$ ), фекал калпротектин билан тўғридан-тўғри ўртача алоқа мавжудлиги ( $r=0,57$ ) аниқланди, бу нейтрофиллар фаоллашганлигидан далолат беради ва ичаклардаги яллиғланишни ифодаловчи белги ҳисобланади. Шунингдек, хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар даражаси ва ЎНО –  $\alpha$  яллиғланиш олди цитокинлари ( $r=0,3$ ) ўртасида ҳам ижобий заиф алоқа кузатилди ( $p < 0,05$ ).

АЭда ўзаро корреляцион алоқалар таҳлили фекал  $\beta$ -дефензин 2 ва фекал калпротектин ( $r=0,51$ ) параметрлари ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион алоқа ҳамда ЎНО –  $\alpha$  яллиғланиш олди цитокинлари ва хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар ўртасида ўртача корреляцион алоқа мавжудлигини кўрсатди ( $r=0,31$ ),  $\text{IL} - 1\beta$  эса сегментядроли лейкоцитлар билан корреляцияланди ( $r=0,3$ ) ( $p < 0,05$ ).

Тадқиқотни амалга ошириш давомида беморларнинг клиник ва лаборатор маълумотлари асосида мальабсорбция синдромининг турли кўринишлари: АЭ, МВ, Ц бўлган болаларда касалликнинг оғирлик даражаси ва прогнозни баҳолаш



имконини берувчи математик модел ишлаб чиқилди.

Ҳисоб-китоблар натижасида қуйидаги кўринишдаги моделлар олинди:

**Целиакиянинг оғирлик даражасини (ОД) баҳолаш учун:**

$$\text{ОД} = 0,7633 - 0,0682 * x(8) + 0,0006 * x(24) + 0,0037 * x(32) + 0,001 * x(33) + 0,0452 * y(1) - 0,1092 * y(4) - 0,1466 * y(5) - 0,2338 * y(6) \quad (1)$$

Бу ерда:

$x(8)$  – эозинофил, %

$x(24)$  – фекал калпротектин, мкг/г

$x(32)$  – фекал дефензин, нг/мл

$x(33)$  – хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар, бир/мл

$y(1)$  – ахлат тезлиги, маҳал

$y(4)$  – ВБИ

$y(5)$  – ўсиш етишмовчилиги

$y(6)$  – вазн етишмовчилиги

**МВнинг оғирлик даражасини баҳолаш учун:**

$$\text{ОД} = 0,3809 + 0,000028 * x(3) + 0,0529 * x(17) + 0,0016 * x(24) - 0,1944 * y(4) - 0,1072 * y(6) + 0,2139 * y(21) + 0,0016 * x(33) \quad (2)$$

Бу ерда:

$x(3)$  – вазн, грамм

$x(17)$  – мальабсорбция индекси, балл

$x(24)$  – фекал калпротектин, мкг/г

$y(4)$  – ВБИ

$y(6)$  – вазн етишмовчилиги

$y(21)$  – стеаторея

$x(33)$  – хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар, бир/мл

**АЭнинг оғирлик даражасини баҳолаш учун:**

$$\text{ОД} = -0,1303 + 0,0729 * x(17) + 0,001 * x(24) - 0,9415 * x(26) + 0,0032 * x(32) - 0,0036 * x(33) + 0,047 * x(36) - 0,232 * y(4) \quad (3)$$

Бу ерда:

$x(17)$  – мальабсорбция индекси, балл

$x(24)$  – фекал калпротектин, мкг/г

$x(26)$  – ичак девори ўтказувчанлиги кўрсаткичи, опт.бир

$x(32)$  – фекал дефензин, нг/мл

$x(33)$  – хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар, бир/мл

$x(36)$  – COMISS, баллар

$y(4)$  – ВБИ

Бунда ОД қийматлари учун қуйидаги градациялар мос келади:

0 – меъёр

1 – касалликнинг енгил даражаси

2 – ўрта-оғир даражаси

3 – оғир даражаси

**Ҳал қилувчи қоида:** агар  $PR < 0,5$  бўлса, у ҳолда ижобий натижа, акс ҳолда – нохуш натижа (4).

Шундай қилиб, айтиш мумкинки, целиакияда ҳам, муковисцидозда ҳам беморлар ҳолатининг оғирлик даражаси ва нейтрофиллар фаоллашишини кўрсатувчи микробларга қарши пептидлар (фекал калпротектин) қийматлари ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу бир томондан хайратланарли, чунки целиакия касаллигида ҳам, муковисцидозда ҳам ошқозон-ичак трактининг юқори қисмларигина шикастланади. Олинган маълумотлар беморлар реабилитацияси режасини қайта кўриб чиқиш учун асос бўла олади, бу, айниқса, касалликнинг нохуш башорати бўлган муковисцидоз ҳамда ушбу касалликда ўпкалар шикастланишининг юқори фоизи, антибактериал терапиянинг тез-тез қўлланишида муҳим аҳамият касб этади.

Диссертациянинг «**Болаларда мальабсорбция синдромини даволашнинг дифференциал усулларини асослаш ва самарадорлигини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобда мальабсорбция синдроми бўлган болаларда L-глутамин ва оғиз сути билан коррекциялашнинг самарадорлиги тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Ҳар бир нозологияда беморлар асосий ва модификацияланган терапияни олган иккита кичик гуруҳга бўлинган.

Целиакияли беморлар гуруҳида 22 нафар бола модификацияланган терапия (базис+L-глутамин ва оғиз сути), 16 нафар бемор фақат базис терапия қабул қилди. Иккала гуруҳ ҳам ёш, касалликнинг оғирлик даражасига кўра бир хил. Самарадорлик мезонлари бўшлиқ ва девор олди ҳазм қилиш ҳолати, сўрилиш, ўтказувчанлик, антимикроб пептидлар даражаси, яллиғланиш олди цитокинлари, ҳужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналарни баҳолаш каби клиник ва лаборатор маълумотлар асосида баҳоланди.

Модификацияланган терапия фонида ичак диспепсиясининг белгилари яхшиланди: қорин дам бўлиши ( $p < 0,001$ ), ғулдираши ( $p < 0,02$ ) ва полифекалиянинг камайиши ( $p < 0,002$ ). Асосий терапия фонида ахлатнинг такрорий бузилишлари деярли ҳар учинчи беморда кузатилди – 7 нафар (43,75%), иккинчи гуруҳда бу аломат 3,2 баробар камроқ бўлди – 3 нафар (13,6%,  $p < 0,05$ ). Модификацияланган терапия қабул қилган болалар гуруҳида ВБИ<3СЧ биронта ҳолатда ҳам қайд этилмади. <4 СЧ ва <3 СЧ танқислиги бўлган болаларнинг кўпчилиги <2 СЧ гуруҳига ўтказилди. Шунингдек, базис терапиядаги болалар гуруҳидаги ОЭЕ – 2СЧ 7 нафар (43,75%) болада сақланиб қолди. Иккинчи гуруҳда ОЭЕ частотаси – 2СЧга ишончли 3,3 баробар камайди. Биринчи гуруҳ беморлари билан таққосланганда ушбу гуруҳдаги болаларнинг катта қисмида енгил даражали ОЭЕ бор эди. Шифохонага келиб тушганда бўйнинг калталиги 44 нафар (57,9%) болада қайд этилди. Модификацияланган терапия фонида болаларнинг бўйи ўртача  $2,8 \pm 0,3$  см ўсди, ушбу кўрсаткич биринчи гуруҳда атиги  $0,8 \pm 0,02$  см ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ).

Базис терапия таъсирида деярли текис гликемик эгрилик кузатилди, модификацияланган терапия қўлланилганидан кейин овқат ҳазм қилиш ва сўрилиш жараёнларида сезиларли яхшиланиш қайд этилди ( $p < 0,001$ ) (3-жадвал).

## 3-жадвал

**Асосий ва модификацияланган терапия фонида целиакияли болаларда гликемиянинг ошиши ва ичак тўсиғи ўтказувчанлиги ҳолатининг қиёсий таҳлили**

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Асосий терапия	Модификацияланган терапия	Соғлом болалар	P
Глюкозага толерантлик тести, ммол/л	0,48±0,16	0,5±0,03	0,8±0,03	1,7±0,1	*-p<0,001 **-p<0,001 ***-p<0,001 ^-p<0,02
Ичак девори ўтказувчанлиги, опт. бир	-0,1±0,04	0,05±0,01	0,25±0,05	0,3±0,02	*-p<0,001 ^-p<0,02 ^^-p<0,02 ***-p<0,02

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишончлик.

Целиакияли болаларда базис терапия фонида ичак тўсиғининг ўтказувчанлиги кўрсаткичи 0,05±0,01 опт.бир ташкил этди, модификацияланган терапия қабул қилган болаларда бу параметрнинг меъерий қийматларга нисбатан яққол, ишончли силжиши кузатилди (p<0,001).

Целиакияли болаларда копрофильтратларда β-дефензин 2 таркибини аниқлашда қуйидаги ўзгаришлар қайд этилди: касалхонага ётқизилганида – 99,6±11,3 нг/мл, базис терапиядан кейин бу кўрсаткич 1,2 баробар камайди ва 81,5±5,5 нг/мл ни ташкил этди, бу соғлом болалар копрофильтратларидаги β-дефензин 2 таркиби (64,±2,4 нг/мл)дан 1,3 баробар юқори бўлди (p<0,01). Модификацияланган даво фонида копрофильтратлардаги β-дефензин 2 миқдори базис терапия олган болаларга нисбатан ишончли пасайганлиги қайд этилди – 66,4±3,9 (p<0,02) ва бу назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлди (4-жадвал).

## 4-жадвал

**Асосий ва модификацияланган терапия фонида целиакияли болаларда АМП, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Асосий терапия	Модификацияланган терапия	Соғлом болалар	P
Фекал калпротектин, мкг/г	35,3±8,1	26,2±4,7	24,8±3,8	19,95±1,1	–
Фекал β-дефензин 2, нг/мл	99,6±15,5	81,5±5,5	66,4±3,9	64,3±2,4	*-p<0,02 ***-p<0,01 ^-p<0,02 ^^-p<0,02
Ҳужайра ўтказувчанлигини оширадиган бактерицид оксидига антитаначалар, бир/мл	35,9±10,1	20,9±8,1	9,7±6,2	5,2±3,2	***-p<0,05 ^-p<0,02 ^^-p<0,01

ЎНО- $\alpha$ , пг/мл	1,8 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,8	4,28 $\pm$ 0,67	–
IL 1 $\beta$ , пг/мл	4,9 $\pm$ 1,1	4,9 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 0,8	2,05 $\pm$ 0,03	***-p<0,01

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишончлилиқ.

Базис терапия фонида ҳужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар (20,9 $\pm$ 8,1 бир/мл) 1,7 баравар камайди (35,9 $\pm$ 8,9 бир/мл), бироқ меъёрдан тўрт баравар юқорилиги сақланиб қолди. Модификацияланган терапияда самарадорлик жуда яққол бўлди – 9,7 $\pm$ 6,2 бир/мл (p<0,05).

Базис ва модификацияланган терапиядан сўнг целиакияли болаларда ЎНО –  $\alpha$  фаоллигини ўлчаш натижалари унинг қийматлари мос ҳолда 2,8 $\pm$ 0,8 пг/мл ва 2,7 $\pm$ 0,8 пг/мл га пасайганлигини кўрсатди, меъёрда ушбу кўрсаткич 4,3 $\pm$ 0,7 пг/мл. Шунингдек, целиакияли болаларда IL – 1 $\beta$  нинг ўсиши кузатилди, базис терапия фонида ушбу кўрсаткич модификацияланган терапия қабул қилган беморларнинг натижалари билан таққосланганда ишончли юқори бўлди – мос ҳолда 4,9 $\pm$ 1,1 пг/мл ва 2,9 $\pm$ 0,8 пг/мл.

Шундай қилиб, беморларни таклиф этилган модификацияланган усулда даволаш асосий касалликнинг клиник кечиши, унга боғлиқ бўлган ҳолатлар ва асоратларга ижобий таъсир кўрсатади, деб ҳисоблаш учун барча асослар етарли.

МВ билан касалхонага ётқизилган пайтда ёпишқоқ балғам ажралиши билан йўтал қайд этилган 51 нафар (91,0%) боланинг ҳар тўртинчисида базис терапиядан кейин йўтал сақланиб қолди – 5 нафар (27,7%, p<0,002). Модификацияланган терапия фонида биз томонимиздан ёпишқоқ балғамли йўтал бўлган беморлар сонининг олти баробар камайганлиги қайд этилди – 3 нафар (13,6%, p<0,001).

Базис терапия фонида ОЭЕ (–4СЧ) биронта ҳолатда ҳам учрамади, айти пайтда (–3СЧ) ҳар бешинчи болада сақланиб қолди – 4 нафар (22,2%), ўрта даражадаги ОЭЕ – беморларнинг ярмида кузатилди. Модификацияланган терапия фонида ОЭЕ бўлган беморлар сони –2СЧ (27,7%) ва –1СЧ (59,1%) туфайли ошди, –3СЧ ва –4СЧ биронта ҳолатда ҳам кузатилмади.

Базис терапия фонида метеоризм 5 нафар (27,8%, p<0,05) болада кузатилди. Модификацияланган терапия олган болаларда метеоризм 2 баробар камроқ учради – 13,6% (p<0,01). Базис терапия фонида 2 нафар (11,1%) беморда вақти-вақти билан қусиш сақланиб қолди, модификацияланган терапиядан сўнг қусиш 8,5 баробар камайди ва фақат 1 нафар болада кузатилди. Қабул пайтида кучли терлаш, ёғли ахлат ва стеаторея МВ билан оғриган ҳар бир бола учун хос эди. Базис терапиядан сўнг ҳар тўртинчи беморда (5 нафар, 27,8%; p<0,001) шлакли ёғли ахлат кузатилган бўлса, иккинчи гуруҳдаги болаларда ушбу кўрсаткич даволанишдан олдинги ҳолатга нисбатан 7,3 баравар ишончли камайди (13,6%, p<0,001). Биринчи гуруҳдаги болаларнинг 3 нафарида полифекалия қайд этилган бўлса (қабул қилишдан олдинги ҳолатга нисбатан 16,7%, p<0,02), иккинчи гуруҳда ушбу кўрсаткич 3,7 баробар кам бўлди (p<0,002).

Тадқиқотдан олинган маълумотлардан кўриш мумкинки, МВда ГТТ тести ўтказилганда гликемия сусайганлиги кузатилди. Базис терапия таъсирида деярли текис гликемик эгрилик қайд этилди ва модификацияланган терапиядан сўнг овқат хазм қилиш ва сўрилиш жараёнларида сезиларли 1,6 баравар яхшиланиш кузатилди ( $p < 0,001$ ). Назорат гуруҳи билан таққосланганда, глюкозага толерантлик ва лактозага толерантлик тестини ўтказишда болаларда гликемиянинг ўсиши барибир пастлигича қолди.

МВли болаларда асосий ва модификацияланган терапия фонида ичак тўсиғининг ўтказувчанлиги ҳолати қиёсий таҳлил қилинди (5-жадвал).

5-жадвал

Асосий ва модификацияланган терапия фонида муковисцидозли болаларда гликемиянинг ошиши ва ичак тўсиғи ўтказувчанлиги ҳолатининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Асосий терапия	Модификацияланган терапия	Соғлом болалар	P
Глюкозага толерантлик тести, ммол/л	0,52±0,21	0,6±0,04	0,8±0,05	1,64±0,2	^ $-p < 0,02$ ^^ $-p < 0,001$ * $-p < 0,001$ *** $-p < 0,001$ ** $-p < 0,001$
Ичак девори ўтказувчанлиги, опт.бир	0,06±0,001	0,1±0,01	0,25±0,02	0,3±0,02	* $-p < 0,001$ ^ $-p < 0,001$ ^^ $-p < 0,001$ *** $-p < 0,02$ ^^^ $-p < 0,001$

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишонччилик.

МВли болаларда асосий терапия фонида ичак тўсиғининг ўтказувчанлиги кўрсаткичи 0,1±0,01 опт.бир ташкил этди ва модификацияланган терапия қабул қилган болаларда ичак тўсиғи ўтказувчанлиги кўрсаткичининг 0,25±0,02 опт.бирл. меъёр томонга ишончли ижобий силжиши кузатилди ( $p < 0,001$ ).

Ўтказилган терапия фонида 3 ойдан кейин фекал калпротектин даражасининг пасайиши кузатилди, ушбу кўрсаткич модификацияланган терапия олган гуруҳда яққол кўзга ташланди – 52,2±2,8 мкг/г ( $p < 0,002$ ). Бироқ базисли терапия олган гуруҳ ҳам, модификацияланган терапия билан даволанган гуруҳ кўрсаткичлари ҳам назорат қийматларига етиб бормади, меъёрдан уч баравар ортиқлик сақланиб қолди ( $p < 0,001$ ). Шундай манзара β-дефензин даражасини баҳолашда ҳам кузатилди. Модификацияланган терапия билан даволанган гуруҳ беморларида жуда яққол камайиш (1,5 баравар) кузатилди – 72,1±3,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ). Назорат қийматлари билан таққосланганда, беморлар қабул қилинган пайтда ЎНО – α унчалик юқори эмас эди, даволаш фонида ҳар иккала гуруҳда ҳам унинг пасайганлиги аниқланди. Бошқа бир яллиғланиш олди IL – 1β цитокини беморлар қабул қилинган пайтда назорат кўрсаткичларига нисбатан беш баравар кўп бўлган. Модификацияланган терапия фонида динамикада бу кўрсаткич қиймати меъёрий

ҳолатга қайтди ва  $2,9 \pm 0,8$  пг/мл ни ташкил этди, базисли терапия олган гуруҳда икки баравар баландлик сақланиб қолди ( $p < 0,10$ ). Хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар 3 ойдан кейин ўтказилган такрорий баҳолашда ҳар иккала гуруҳда ҳам пасайганлиги аниқланди ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). Энг ижобий натижалар модификацияланган терапия олган беморларда қайд этилди –  $8,9 \pm 2,3$  бир/мл ( $p < 0,02$ ). Базис терапия олган болалар гуруҳида ушбу кўрсаткич назоратга нисбатан тўрт баравар кўплиги сақланиб қолди –  $18,4 \pm 5,6$  бир/мл ( $p < 0,10$ ). Базис терапия фонида хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар ва антимикробли пептидлар кўп микдорда сақланиб қолиши, эҳтимол, ичакдаги яллиғланиш жараёнининг давом этиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (6-жадвал).

6-жадвал

**Асосий ва модификацияланган терапия фонида муковисцидозли болаларда АМП, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари**

	Даволашда н олдин	Асосий терапия	Модификация ланган терапия	Соғлом болалар	P
Фекал калпротек-тин, мкг/г	$87,7 \pm 18,1$	$67,5 \pm 4,3$	$52,2 \pm 2,8$	$19,9 \pm 1,1$	*- $p < 0,002$ **- $p < 0,001$ ***- $p < 0,001$ ^ $p < 0,05$ ^^ $p < 0,001$
Фекал $\beta$ - дефензин 2, нг/мл	$108,2 \pm 11,3$	$93,4 \pm 5,4$	$72,1 \pm 3,6$	$64,3 \pm 2,4$	*- $p < 0,001$ **- $p < 0,05$ ^ $p < 0,001$ ***- $p < 0,001$ ^^ $p < 0,001$
Хужайра ўтказувчанлиг ини оширувчи бактерицид оксилига антитаналар, бир/ мл	$53,06 \pm 13,08$	$18,4 \pm 5,6$	$8,9 \pm 2,3$	$5,2 \pm 3,2$	****- $p < 0,02$ ^ $p < 0,001$ ^^ $p < 0,001$ ^^^ $p < 0,01$
ЎНО – $\alpha$ пг/мл	$6,9 \pm 2,3$	$3,8 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,8$	$4,28 \pm 0,67$	–
IL – $1\beta$ , пг/мл	$10,4 \pm 3,9$	$4,9 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,8$	$2,05 \pm 0,03$	***- $p < 0,01$ ^ $p < 0,05$

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишонччилик.

Шунингдек, тадқиқот давомида модификацияланган терапия фонида АЭли болаларни даволаш самарадорлиги баҳоланди. L-глутамин АЭли 18 нафар болага тайинланди (модификацияланган терапия), назорат гуруҳи базис терапия олаётган 26 нафар боладан иборат бўлди. Ушбу гуруҳдаги беморлар сигир сути оксилларини ҳазм қила олмаслиги туфайли оғиз сути тайинланмади. Иккала гуруҳ ҳам ёш ва оғирлик бўйича бир хил; қатъий элиминацион парҳезга риоя

қилиш шарт қилиб қўйилди.

Базис терапия фонида қусишлар сезиларли камайди, бироқ ҳар тўртинчи болада даврий бир, икки марта қусиш сақланиб қолди – 7 нафар (26,9%), иккинчи гуруҳда ушбу кўрсаткич 2,4 баробар ишончли камайди (даволашдан олдинги ҳолатга нисбатан  $p < 0,02$ ). Базисли терапия олган болалар гуруҳида диарея 7 нафар (26,9%) болада кузатилди. Нажасда шилликнинг ажралиши АЭ учун характерли ва сезувчан белги ҳисобланади. Шунингдек, бу ўзига хос белги даволашни бошлашдан олдин 100% болада қайд этилган. 6-жадвалдан кўриш мумкинки, бу белги болаларнинг иккала гуруҳида ҳам ишончли кам аниқланди. Модификацияланган терапия фонида шилимшиқ фақат 2 нафар беморда кузатилди (11,1%,  $p < 0,001$ ). Модификацияланган терапия фонида гемоколитнинг сезиларли пасайиши қайд этилди ( $p < 0,001$ ).

Назорат гуруҳи билан солиштирилганда, базисли ва модификацияланган терапия фонида АЭли болаларда глюкозага толерантлик тести ўтказилди ва унда гликемиянинг ошиши мос ҳолда  $1,3 \pm 0,05$  ммол/л ва  $1,4 \pm 0,03$  ммол/л ни ташкил этди; касалхонага ётқизилганда бу кўрсаткич  $1,0 \pm 0,03$  ммол/л бўлди, яъни сезиларли яхшиланиш қайд этилди ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). Ингичка ичакда сўрилиш ҳолати глюкоза юки билан гликемик эгри чизиқлар бўйича таҳлил қилишдан олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, АЭли болаларда ичакнинг сўрилиш функцияси пасайиш даражаси целиакция ва МВдагидек яққол намоён бўлади (7-жадвал).

#### 7-жадвал

##### Асосий ва модификацияланган терапия фонида аллергияк энтероколитли болаларда гликемиянинг ошиши ва ичак тўсиғи ўтказувчанлиги ҳолатининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Асосий терапия	Модификацияланган терапия	Соғлом болалар	P
Глюкозага толерантлик тести, ммол/л	$1,0 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,1$	*- $p < 0,05$ ^ $p < 0,02$ **- $p < 0,01$ ***- $p < 0,001$
Ичак девори ўтказувчанлиги, опт/бир	$-0,74 \pm 0,008$	$-0,3 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,02$	*- $p < 0,001$ ^ $p < 0,001$ ^^ $p < 0,001$ ***- $p < 0,02$ ^^^ $p < 0,02$

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишончлилик.

Тадқиқот давомида базисли ва модификацияланган терапия фонида АЭли болаларда ичак тўсиқларининг ўтказувчанлиги ҳолати қиёсий таҳлил қилинди. Даволашдан олдин ичак тўсиғи ўтказувчанлиги ҳолати  $-0,74 \pm 0,008$  опт.бирка тенг эди. Ичак тўсиғи ҳолатини қайта баҳоланганда АЭ билан модификацияланган терапия олган болалар гуруҳида биринчи гуруҳга нисбатан М/Л нисбатида сезиларли ижобий силжиш кузатилди: мос ҳолда  $-0,3 \pm 0,02$

опт.бирлик ва  $0,15 \pm 0,03$  опт.бирлик ( $p < 0,001$ ).

АЭ билан оғриган беморларда антимикроб пептидлар даражаси модификацияланган терапия фонида қайта баҳоланганда фекал калпротектин даражасининг ишончли пасайганлиги аниқланди –  $25,3 \pm 3,1$  мкг/г, базисли терапия фонида пасайиш бунчалик яққолликка эга эмас –  $40,2 \pm 5,1$  мкг/г ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). Қон зардобидаги IL – 1 $\beta$  кўрсаткичлари бўйича, даволаниш усулидан қатъи назар, меъёрдан 2 баробар ортиқлик сақланиб қолди ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Базисли терапия фонида хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан биров камайди, бироқ назорат билан таққосланганда уч барабар ортиқлиги сақланиб қолишда давом этди. Модификацияланган терапия фонида бу кўрсаткич нисбатан меъёрий ҳолатга қайтди ( $p < 0,05$ ). АЭли беморлар таклиф этилган модификацияланган усулда даволанганда асосий касаллик ва асоратларнинг клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатади, деб ишонч билдириш учун барча асослар мавжуд. Шундай қилиб, мальабсорбция шароитида, шунингдек, яққол яллиғланиш жараёнида ингичка ичак шиллик қаватининг нормал тузилиши ва функциясини сақлаб туриш учун беморлар терапиясига L-глутамин киритилиши керак.

#### 8-жадвал

#### Асосий ва модификацияланган терапия фонида алергик энтероколит бўлган болаларда АМП, яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Асосий терапия	Модификацияланган терапия	Соғлом болалар	P
Фекал калпротектин, мкг/г	$54,5 \pm 8,15$	$40,2 \pm 3,4$	$25,3 \pm 2,8$	$19,95 \pm 1,1$	*- $p < 0,001$ **- $p < 0,05$ ***- $p < 0,001$ ^- $p < 0,001$ ^^- $p < 0,001$
Фекал $\beta$ -дефензин 2, нг/мл	$67,2 \pm 12,7$	$67,2 \pm 4,7$	$63,9 \pm 4,9$	$64,3 \pm 2,4$	-
Хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксилга антитаналар, бир/мл	$24,2 \pm 7,6$	$14,2 \pm 3,6$	$8,7 \pm 1,5$	$5,2 \pm 3,2$	***- $p < 0,05$ ^- $p < 0,05$ ^^- $p < 0,02$
ЎНО – $\alpha$ пг/мл	$4,2 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,6$	$4,28 \pm 0,67$	-
IL 1 $\beta$ , пг/мл	$4,7 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,5$	$2,05 \pm 0,03$	**- $p < 0,001$ ***- $p < 0,001$

Эслатма: \* – асосий ва модификацияланган терапия, \*\* – модификацияланган терапия ва назорат, \*\*\* – асосий терапия ва назорат, ^ – даволашдан олдинги ҳолат ва модификацияланган терапия, ^^ – даволаш ва назоратдан олдинги ҳолат, ^^ – даволашдан олдинги ҳолат ва асосий терапия ўртасидаги ишончлилик.

Шундай қилиб, мальабсорбция синдроми бўлган беморларнинг мажмуавий ва кейинги терапиясида глутамин ҳамда оғиз сutiдан фойдаланиш



касалликнинг асосий клиник кўринишларига ижобий таъсир кўрсатади ҳамда бўшлиқ, мембранали ҳазм қилиш, ингичка ичакда сўрилиш ва ўтказувчанликни яхшилашга ёрдам беради.

Таклиф этилаётган оптималлаштирилган даволаш схемасининг **иктисодий самарадорлиги** касалликнинг зўрайишлари сонини (касалликни анъанавий даволаш – йилига 5,4 марта, модификацияланган терапия – йилига 2,3 марта), стационар даволанишларга кетадиган харажатларнинг умумий миқдорини (ўртача 7,5+0,3 ётоқ/кун) камайтириш имконини беради. Битта беморни анъанавий даволаш учун бир йилда 15496350,84 сўм маблағ сарфлангани ҳолда ишлаб чиқилган усулдан фойдаланилганда ушбу кўрсаткич 7770690,76 сўмни ташкил этади ва бунда иктисодий самарадорлик 7725660,04 сўм бўлади.

## ХУЛОСА

1. Оғир даражали оксил-энергетик етишмовчилиги, кўпинча, целиакия ва муковисцидоз билан оғриган болаларда қайд этилади. ОЭЕ целиакияда, асосан, сўрилишнинг пасайиши ва ингичка ичак ўтказувчанлигининг ошиши туфайли, муковисцидозда эса ошқозон ости безининг ташқи секретор етишмовчилиги сабабли юзага келади. Муковисцидоз ва целиакияли болаларда осмотик диарея етакчи механизмлардан бири ҳисобланади (83,9% ва 57,9%). Аллергик энтероколитда, асосан, диареянинг экссудатив (38,6%) ва аралаш турлари (36,8%) қайд этилади.

2. Фекал калпротектин миқдори муковисцидозли болаларда – беш баробар, аллергия энтероколитда – 2,7 ва целиакияда – 1,8 баробар ортиши белгиланди. Муковисцидоз ва целиакияли болаларда фекал  $\beta$  дефензиннинг кўпайиши аниқланди ( $p < 0,05$ ). Қон зардобидаги хужайралар ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксигена антитаналарнинг муковисцидозда – ўн баробар, целиакияда – етти баробар ва аллергия энтероколитда – тўрт баробар кўп бўлиши аниқланди ( $p < 0,001$ ).

3. Ўзаро корреляцион алоқалар таҳлили целиакияли болаларда ингичка ичак ўтказувчанлиги ва фекал калпротектин қийматлари ўртасида тесқари муносабат мавжудлигини кўрсатди ( $r = 0,36$ ). Муковисцидозли беморларда фекал калпротектин ва ахлат чиқариш частотаси ( $r = 0,34$ ), нажасдаги лейкоцитлар ( $r = 0,34$ ) қийматлари ўртасида тўғридан-тўғри алоқа аниқланди. Фекал  $\beta$ -дефензин 2 қийматлари вазн етишмовчилиги билан тўғридан-тўғри ( $r = 0,34$ ) ва ичак ўтказувчанлиги ( $r = -0,3$ ) билан тесқари боғлиқликда бўлди. Аллергик энтероколитда хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксигена антитанчалар ичак тўсиғи ҳолатига салбий таъсир кўрсатди ( $r = 0,32$ ).

4. Энг кичик квадратлар усули асосида ишлаб чиқилган математик моделга фекал калпротектин кўрсаткичлари, ингичка ичак девори ўтказувчанлиги қийматлари,  $\beta$ -дефензин 2, хужайра ўтказувчанлигини оширувчи бактерицид оксигена антитаналарнинг киритилиши касалликнинг оғирлик даражаси ва кутилаётган натижани баъоратлаш имконини беради.

5. Целиакияли беморларнинг мажмуавий ва келгуси терапиясида L-глутамин ҳамда оғиз сути қўлланилиши касалликнинг асосий клиник

кўринишларига ижобий таъсир кўрсатади, ичакнинг сўрилиши ва ўтказувчанлигини яхшилайдди, антимикроб пептидлар фаоллигини пасайтиради.

6. Истиқболли тадқиқотларга кўра ичакдаги яллиғланишни давомли деконтаминацияловчи терапия билан муковисцидозни мажмуавий даволашда глютамин ва оғиз сутининг узоқ муддатли қўлланилиши базис терапия фонида касалликнинг клиник кечишига самарали таъсир кўрсатади, ингичка ичак структур-функционал бузилишлари даражасини камайтиради ҳамда антимикроб пептидлар қийматларини меъёрлаштиради

7. Базис терапиядан фарқли ўлароқ, аллергияк энтероколит терапиясига киритилган глютамин касалликнинг клиник симптомлари давомийлигини қисқартиради, ингичка ичакнинг овқат ҳазм қилиш ва ўтказувчанлик функциясини, антимикроб пептидларнинг меъёрий даражасини тиклашга ёрдам беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ПЕДИАТРИИ МЗ РУз**

**ГЕЛЛЕР СВЕТЛАНА ИГОРЕВНА**

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ  
ПЕПТИДОВ ПРИ СИНДРОМЕ МАЛЬАБСОРБЦИИ У ДЕТЕЙ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТАШКЕНТ–2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2019.1.PhD/Tib753

Кандидатская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** Камялова Алтиной Турсуновна  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Агзамова Шоира Абдусаломовна  
доктор медицинских наук, профессор

Хаджиметов Абдугафур Ахатович  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «15 апреля» 2022г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета PhD 04/30.12. 2019.Tib 29 01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871)-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №252). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел.: (+99871) 262-33-14.)

Автореферат диссертации разослан «5 апреля» 2022 года  
(Реестр протокола рассылки № 130 от «28» апреля 2022 года).



**А.В. Алимов**  
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**К.Н. Хаитов**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д. И. Ахмедова**  
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы синдром мальабсорбции затрагивает миллионы людей во всем мире, оставаясь одной из актуальных проблем педиатрии. По данным ВОЗ он объединяет «... более 70 нозологий, в основе которых лежит врожденный или приобретенный дефект расщепления и всасывания различных ингредиентов пищи»<sup>1</sup>. Наиболее часто встречающимися наследственными заболеваниями с синдромом мальабсорбции являются целиакия и муковисцидоз. Всемирная организация гастроэнтерологов отмечает, что «... целиакия затрагивает от 0,5 до 1 процента населения, около 70000 людей по всему миру установлен диагноз муковисцидоз»<sup>2</sup>. Тенденция последнего столетия - аллергические заболевания среди детей, в каждом третьем случае проявляющиеся только гастроинтестинальными симптомами. В связи с этим, несмотря на накопленный опыт ведения заболеваний, сопровождающихся синдромом мальабсорбции, необходимо повышать эффективность методов ранней диагностики и лечения.

В мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на изучение клинического значения эндогенных антимикробных пептидов (АМП). Секрета АМП клетками кишечной стенки направлена на активацию врожденных иммунных механизмов, однако их значимость для течения ряда заболеваний кишечника, проявляющихся мальабсорбцией неясна, что обеспечивает актуальность работ в этом направлении. Все это открывает перспективы для разработки методов ранней диагностики, достоверных, новых патогенетически обоснованных направлений терапии и информативных критериев контроля эффективности лечебных мероприятий.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа, направленная на раннюю диагностику, лечение, профилактику заболеваний у детей и снижение частоты осложнений. В рамках мероприятий по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан "... укрепляется материально-техническая база республиканского и региональных скрининг-центров, созданных с целью предупреждения рождения детей с наследственными и врожденными заболеваниями, а также родовспомогательных и педиатрических учреждений. Вместе с тем, имеющиеся проблемы показывают необходимость дальнейшего усиления мер по ранней диагностике и лечению редких (орфанных) и других наследственно-генетических заболеваний у детей, полному обеспечению больных гарантированными лекарственными средствами и медицинскими изделиями"<sup>3</sup>. При выполнении этих задач важно поднять качество медицинских услуг на новый уровень, в том числе укрепить здоровье детей, разработать инновационные методы ранней диагностики заболеваний.

---

<sup>1</sup> WHO. Children's environmental health. 2018

<sup>2</sup> World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2016

<sup>3</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан, от 07.09.2019 г. № ПП-4440 "О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями"

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: №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», №УП-5590 от 07 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП – 4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями», ПП-4887 от 10 октября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП-4891 от 16 декабря «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В современной мировой литературе широко освещены вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения наследственных заболеваний с синдромом мальабсорбции и аллергического энтероколита [Fasano A. et al., 2003; Hodson M., Geddes D., Bush A., 2007]. Однако до настоящего времени существуют лишь единичные указания на участие антимикробных пептидов в барьерной функции кишечника, их влияние на процессы пищеварения и всасывания в кишечнике. Так, установлено, что повышенная концентрация кальпротектина в фекалиях может использоваться в качестве неинвазивного маркера, который может помочь в диагностике целиакии у детей [Balamtekin N., 2012]. Описаны результаты исследований о повышении  $\beta$ -дефензина 2 у детей с муковисцидозом [Шуматова Т.А., 2015, Chee Y., 2015].

По данным зарубежных авторов, нутрицевтик глутамин и плотные соединения клеток кишечного эпителия плотно связаны между собой в межклеточные соединительные комплексы, регулируют парацеллюлярную проницаемость и имеют решающее значение для целостности эпителиального барьера [Eylem Sevinc, 2015]. Кроме того, питание, обогащенное глутамином, вызывает нормализацию продукции секреторного IgA [Евсеев М.А., 2016]. Имеются сообщения о том, что колострум оказывает прямое антимикробное и эндотоксин-нейтрализующее действие в ЖКТ, которое способно уменьшить воспаление в кишечнике и стимулировать восстановление целостности слизистых оболочек и тканей в различных условиях, связанных с их повреждением [Lund P., 2012].

В нашей Республике так же накоплен определенный опыт совершенствования диагностических мероприятий у пациентов с целиакией [Камилова А.Т. 2008], был определен иммуногенетический профиль пациентов узбекской популяции с целиакией [Абдужаббарова З.М., 2016], оценен статус энергетического метаболизма у пациентов с целиакией [Дустмухамедова Д.Х., 2021], создан национальный протокол по ведению пациентов с муковисцидозом [Шамсиев Ф.М., Камилова А.Т., Иноятова Ф.И. и соавт., 2020], разработаны алгоритмы коррекции питания у детей с аллергическим энтероколитом [Камилова А.Т., 2015, Ахмедова И.М., 2016, Султанходжаева Ш.С., 2021].

В настоящее время подтверждено значение антимикробных пептидов в течении ряда кишечных заболеваний, проявляющихся мальабсорбцией, в регуляции функциональной активности кишечника, кроме того высокая частота нарушений кишечного всасывания и отсутствие эффективного лечения обуславливает актуальность научного исследования. Это открывает перспективы для разработки методов ранней диагностики заболеваний, разработки достоверных, информативных критериев контроля эффективности лечебных мероприятий и прогноза течения заболеваний.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском научно-практическом медицинском центре педиатрии по теме: ПЗ-20170925127 «Разработка дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей на основе оценки состояния проницаемости кишечного барьера».

**Целью исследования** является определение клинико-прогностической роли антимикробных пептидов у детей с синдромом мальабсорбции, совершенствование терапии.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

оценить клинические и лабораторные особенности синдрома мальабсорбции различного генеза у детей;

оценить результаты сравнительного анализа показателей фекального кальпротектина,  $\beta$ -дефензина 2 в копрофильтратах и антител к бактерицидному белку, повышающему проницаемость клеток сыворотки крови у детей с синдромом мальабсорбции в зависимости от вариантов течения заболеваний;

определить уровни провоспалительных цитокинов при синдроме мальабсорбции у детей;

оценить корреляционные взаимосвязи между значениями антимикробных пептидов и клинико-лабораторными показателями, характеризующими процесс пищеварения у детей с синдромом мальабсорбции;

оценить прогностическую роль антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей;

разработать дифференцированные методы лечения и оценить их эффективность при синдроме мальабсорбции у детей.

**Объектом исследования** явились 176 детей с синдромом мальабсорбции и 35 практически здоровых детей, наблюдавшиеся в Республиканском научно-практическом медицинском центре педиатрии.

**Предметом исследования** были сыворотка венозной крови, фекалии, моча пациентов и здоровых детей.

**Методы исследования.** Использовались общеклинические, функционально-инструментальные, биохимические (глюкозотолерантный тест), иммуноферментные (фекальный кальпротектин,  $\beta$ -дефензин-2, фекальная эластаза-1), иммунологические (ФНО –  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток), неинвазивный способ определения проницаемости кишечной стенки (по методу Петрова В.И., 2006), статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказаны ведущие механизмы развития диарейного синдрома у детей с синдромом мальабсорбции различного генеза, требующие различных подходов к лечению данного синдрома в зависимости от локализации патологического процесса и функции мембранного пищеварения тонкой кишки;

определен высокий уровень активности антимикробных пептидов у детей с муковисцидозом, особенно у антител к бактерицидному белку, повышающему проницаемость клеток сыворотки крови в сочетании с высокими показателями провоспалительных цитокинов;

впервые доказан значимый рост фекального  $\beta$  дефензина у детей с целиакией, наряду с высокими показателями антител к бактерицидному белку, повышающему проницаемость клеток сыворотки крови, являющихся маркерами воспаления слизистой оболочки кишечника;

на основе полученных данных установлена прогностическая значимость исследованных антимикробных пептидов, обоснована возможность их использования для оценки степени тяжести заболевания в клинической практике;

доказана эффективность персонифицированного подхода к саплементации нутрицевтиками L-глутамином и колострумом детей с синдромом мальабсорбции в зависимости от тяжести состояния и степени нарушения проницаемости тонкой кишки.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

полученные данные о клинических особенностях течения аллергического энтероколита, муковисцидоза, целиакии у детей способствуют повышению эффективности ранней диагностики заболеваний, протекающих с синдромом мальабсорбции;



результаты исследования содержания антимикробных пептидов у детей с целиакией, аллергическим энтероколитом и муковисцидозом позволяют расширить представления о роли врожденного иммунитета при синдроме мальабсорбции у детей;

выявленные взаимосвязи между состоянием кишечного барьера и значениями антимикробных пептидов определяют приоритетные направления при выборе тактики лечения и являются предикторами неблагоприятного течения заболевания;

обоснована перспективность применения L-глутамин и колострума в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся синдромом мальабсорбции.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена правильностью применения современных методов и подходов, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность обследований, адекватность количества пациентов, основанная на клинических, общеклинических, функционально-инструментальных, биохимических, морфологических, статистических данных; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость полученных результатов заключается в проведении комплексной оценки состояния барьерной функции кишечника у больных с целиакией, муковисцидозом и аллергическим энтероколитом, установлении роли антимикробных пептидов в течении и прогнозе заболеваний, определения взаимосвязи между показателями, характеризующими воспалительный процесс и клиническими проявлениями, что расширяет представление о механизмах развития синдрома мальабсорбции и создает возможности для совершенствования терапии пациентов.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные данные о клинических особенностях течения целиакии, муковисцидоза, аллергического энтероколита у детей могут быть использованы врачами педиатрами, как на амбулаторном этапе, так и в стационаре. Результаты исследования содержания антимикробных пептидов у детей с целиакией, муковисцидозом, аллергическим энтероколитом расширят представления о роли врожденного иммунитета в развитии синдрома мальабсорбции у детей. Выявленные взаимосвязи между состоянием кишечного барьера и значениями антимикробных пептидов позволят наметить приоритетные направления при определении тактики лечения и предупредить неблагоприятное течение заболевания.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов исследования по определению клинико-прогностической роли антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей оформлено и утверждено:

на основе научных данных, полученных путем улучшения эффективных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей, утверждены методические рекомендации «Способ дифференцированной терапии синдрома мальабсорбции у детей на основании оценки проницаемости кишечного барьера» (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/142 от 23.02.2021 г.). Данная методическая рекомендация позволила модифицировать неинвазивные диагностические методы при синдроме мальабсорбции у детей и установить предикторы развития тяжелых нарушений питания при заболеваниях, протекающих с синдромом мальабсорбции; длительное применение глутамин и колострума в комплексной терапии заболеваний с синдромом мальабсорбции на фоне базисной терапии позволило повлиять на клиническое течение, уменьшить степень структурно-функциональных нарушений тонкой кишки;

на основе научных данных, полученных при совершенствовании методов диагностики синдрома мальабсорбции у детей, утверждены методические рекомендации «Способ прогнозирования тяжести состояния у детей с синдромом мальабсорбции» (Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/732 от 7.08.2021г.). Данная методическая рекомендация позволила снизить возможности развития прогрессирования и формирования осложнений при синдроме мальабсорбции у детей на местах внедрения разработки при помощи своевременных диагностических мероприятий.

Научные результаты по определению клинико-прогностического значения антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей и совершенствованию терапии внедрены в систему здравоохранения, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Педиатрии, Ташкентском областном многопрофильном детском медицинском центре, Джизакском областном многопрофильном детском медицинском центре а также в Бухарском и Сырдарьинском областных многопрофильных детских медицинских центрах (Министерство здравоохранения Республики Узбекистан Узбекистан №08-09/82 от 05.01.2022). Внедрение результатов исследования у детей с синдромом мальабсорбции, улучшило качество жизни больных, позволило снизить частоту обращений в стационар в 2,3 раза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе, 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 32 научные работы, в том числе 13 статей в научных журналах, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК РУз, из них 7 в Республиканских и 6 в зарубежных журналах

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, 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, 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 **«Современное понятие о синдроме мальабсорбции»** анализируются теоретические аспекты современных взглядов о синдроме мальабсорбции у детей на основе данных местной и зарубежной литературы. Особое внимание уделено вопросу места повышенной проницаемости кишечного барьера в развитии синдрома мальабсорбции. Автор подробно описывает роль антимикробных пептидов, объясняются современные методы лечения синдрома мальабсорбции с акцентом на нерешенные вопросы, а также пути нутритивной коррекции поврежденного кишечного барьера.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертации дана общая характеристика клинического материала, результатов эффективности лечения больных с синдромом мальабсорбции.

Обследовано 176 детей в возрасте от 2 месяцев до 10 лет с синдромом мальабсорбции. Мальчики составили 46,6% (82), девочки 53,4% (94). Из них у 76 (43,2%) диагностирована целиакия, средний возраст составил  $73.2 \pm 5.7$  месяцев, у 56 (31,8 %) – муковисцидоз, средний возраст  $20.9 \pm 2.4$  месяцев, а у 44 (25%) – аллергический энтероколит, средний возраст -  $10.5 \pm 2,1$  месяцев.

Диагноз целиакии верифицировался на основании критериев ESPGHAN (2012). При постановке диагноза муковисцидоз, кроме типичной клинической картины заболевания, основывались на данных определения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота (метод Гибсона-Кука-более 60 мэкв/л), генетических исследований. При постановке диагноза «аллергический энтероколит» принимались во внимание критерии, разработанные Sicher S. et al. (2005)

Оценка физического развития детей с заболеваниями кишечника в динамике наблюдения проводилась по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2006).

Для изучения состояния тонкокишечного всасывания использовали глюкозотолерантный тест (ГТТ). За норму считали подъем гликемии в течение часа более 1,1 ммоль/л.

Измерение уровня фекального кальпротектина проводилось с использованием набора «HumanFecalCalprotectin» производства фирмы

HycultBiotech (Нидерланды) для количественного определения в образцах кала. Метод – твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). Определение  $\beta$ -Defensin 2 проводилось с помощью Иммуноферментного набора для количественного *invitro* определения  $\beta$ -дефензина 2 в образцах кала производства фирмы Immundiagnostics (Германия). Для оценки состояния кишечного барьера использовался неинвазивный способ определения проницаемости кишечной стенки (по методу Петрова В.И., Новочадова В.В., Смоленова И.В., Дегтевой Н.В., 2003 год) на спектрофотографе «ВЕКМАН». Исследования были проведены в лаборатории РСНПМЦП (руководитель-профессор Арипов А. Н.)

Определение ФНО-альфа проводилось в сыворотке крови набором реагентов производства фирмы Вектор Бест. Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к ФНО-альфа. Уровень интерлейкина  $1\beta$  определялся в сыворотке крови набором реагентов для иммуноферментного анализа производства Вектор Бест. Метод определения основан на трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к  $IL-1\beta$ . Уровень антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток (BPI) определялся в сыворотке крови ИХЛА и ИФА методами набором производства компании OrgentecDiagnostikaGmbH в лаборатории DeFactum.

В качестве корректоров кишечной проницаемости и улучшения состояния кишечного барьера нами был выбран нутрицевтик L-глутамин. Принимая во внимание выраженность нарушения кишечного барьера тонкой кишки, снижение мембранного пищеварения и нарушение всасывания 2 группам пациентов (муковисцидоз и целиакия) мы дополнительно включали и колострум, натуральный препарат, содержащий молозиво коров и имеющий в своем составе иммуноглобулины, противовоспалительные цитокины, интерферон, лактоферрин, аминокислоты и пробиотики. Длительность применения его, как и глутамина составила 3 мес. Глутамин назначался в дозе 0,4 г/кг 2 раза в сутки. Колострум назначался согласно возрастным дозировкам: до 1 года – 0,25 мл \* 3 раза/сут, от 1 года до 3 лет – 0,5 мл \* 3 раза, 3-12 лет – 1 мл \* 3 раза, старше 12 лет – 2 мл \* 3 раза. Повторная оценка проводилась через 3 месяца.

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel – 2010, методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений ( $M$ ), их стандартных ошибок ( $m$ ), доверительных интервалов ( $\sigma$ ) и достоверных различий по t-критерию Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Была разработана математическая модель, которая позволяет на основе клиничко-лабораторных данных пациента оценить степень тяжести у детей при различных вариантах синдрома мальабсорбции. Оценка производилась

на основе регрессионных математических моделей, полученных при помощи метода наименьших квадратов. При построении моделей, на их параметры накладывалось условие их эффективности на уровне  $p < 0,05$  по t-критерию.

Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки корреляции между основными клиническими и лабораторными показателями.

В третьей главе «**Клинико-лабораторные особенности основных заболеваний детства, протекающих с синдромом мальабсорбции**» диссертации анализируются особенности клинических проявлений, состояние кишечного барьера, значение антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов в зависимости от нозологии.

У 65(85,5%) детей была диагностирована типичная форма **целиакии**, основными симптомами которой были обильный, зловонный, светлый или разноцветный, рыхлый, пенистый или глинистый, плохо отмывающийся стул 3 и более раз в сутки, увеличение окружности живота, боли в животе, снижение аппетита, отставание массы тела, нарушение эмоционального статуса (раздражительность, агрессивное поведение, беспокойный сон). Атипичная форма целиакии установлена у 11(14,5%) больных. У них развивались тяжелые вторичные метаболические нарушения, которые выходили на первый план, маскируя симптомы основного заболевания. Чаще всего они выражались внекишечными проявлениями такими как, нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием тяжелого рахитоподобного синдрома, деформация костей, боли в ногах, низкорослость и анемия. Диарея осмотического характера зарегистрирована у 37(57,9%) и смешанного типа у 28(42,1%) больных с целиакией. Белково-энергетическая недостаточность средней степени (индекс массы тела (ИМТ)  $-2\text{CO}$ ) выявлена каждого третьего пациента (35,5%). Количество детей с нормальным МРИ составляло всего 23,7%. Низкий рост был зарегистрирован у 63,2%.

Одним из характерных симптомов **муковисцидоза** у наших пациентов являлся кашель с отделением вязкой мокроты, который наблюдался у 51(91,0%) детей. Учащенное дыхание и втяжение нижней части грудной клетки присутствовали у половины детей (48,2%), что является чувствительным признаком пневмонии. МРИ  $-3\text{CO}$  и  $-4\text{CO}$  зарегистрированы у 24 (42,8%) и у 5 детей (8,9%) соответственно. У 47(83,9%) детей диарея была осмотического характера.

У 70,4% детей **аллергический энтероколит** сопровождался рвотой кратностью более чем 5 раз. Диарея возникала в среднем через 6 часов после употребления предполагаемого аллергена и сопровождалась беспокойством, сменяющимся слабостью. Частота стула колебалась от 6 до 12 раз в сутки, в среднем  $5,4 \pm 1,1$  раз. Жидкий стул с отхождением стекловидной слизи наблюдался во всех возрастных группах детей. Гемоколит присутствовал у половины пациентов – 47,7%.

Небольшой прирост гликемии после нагрузки глюкозой, являющийся показателем степени всасывания в тонкой кишке, установлен у всех больных с синдромом мальабсорбции (таблица 1).

**Таблица 1**

**Показатели прироста гликемии при заболеваниях, сопровождающихся синдромом мальабсорбции**

Заболевания	Показатели глюкозотолерантного теста (прирост гликемии)(ммол/л)	p< к норме норма
Целиакия, n=76	0,48±0,16	<0,001
Муковисцидоз, n= 56	0,52±0,21	<0,001
Аллергический энтероколит, n= 44	1,0±0,19	<0,0 01
Контроль, n= 35	1,7±0,1	

Примечание: \* - достоверность данных между контрольной группой (p<0,001)

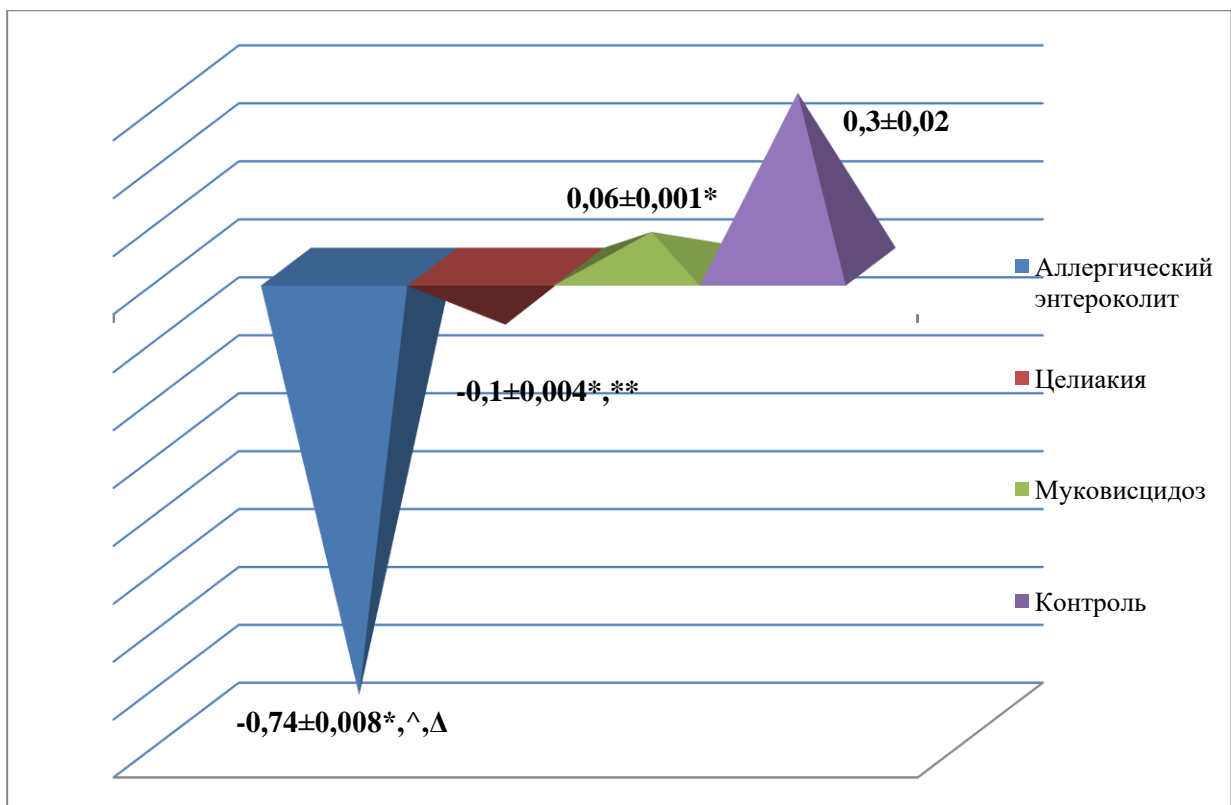
По сравнению с контрольной группой прирост гликемии при проведении глюкозотолерантного теста у детей с Ц, МВ и АЭ был соответственно - в 3,3 –3,2 -1,7 раза ниже. При АЭ прирост гликемии зарегистрирован достоверно 2,0-1,9 раза выше по сравнению с Ц (p<0,001) и МВ соответственно.

Был оценен уровень фекальной эластазы-1. Ее значения при МВ были достоверно снижены – 193,2±75,65 мкг/г, у 30 (53.6%) отмечалось выраженное снижение - среднее значение составило 100,72 мкг/г.

Результаты наших исследований показали, что нарушение функции поджелудочной железы отмечалось у каждого пятого ребенка с АЭ, однако не столь выраженное как при МВ, у данных пациентов среднее значение составило – 185,3 ±5,8 мкг/г. Средний показатель по группе с АЭ был 305,6±56,4 мкг/г.

При Ц у трети пациентов (31,6%) наблюдалось умеренное нарушение функций ПЖЖ, среди них среднее значение составило 141,6±10,2 мкг/г. Средний показатель по группе составил -254,2±85,5 мкг/г.

Результаты проведения теста с маннитом и лактулозой (М/Л) по методу Петрова и соавт. показали, что при всех трех заболеваниях отмечалось повышение проницаемости кишечной стенки по сравнению с контрольной группой из здоровых детей (0,3 ± 0,02 опт.ед., p<0,05), наиболее заметное при аллергическом энтероколите. Соотношение маннита и лактулозы в группах пациентов с аллергическим энтерооколитом (-0,74 ± 0,008 опт.ед.) и целиакией (-0,1 ± 0,004 опт.ед.) имело отрицательное значение, что подтверждает нарушение целостности кишечного барьера. При муковисцидозе значение М/Л сдвинулось в положительную сторону (0,06±0,001 опт.ед.), но все же не достигло значений контрольной группы.



**Рис. 1 – Показатель проницаемости кишечной стенки, \*  $p < 0.001$  – АЭ, Ц, МВ и контроль,  $\wedge$   $p < 0.001$  – АЭ и Ц,  $\Delta$   $p < 0.001$  – АЭ и МВ, \*\*- $p < 0.01$  – Ц и МВ**

Наши исследования продемонстрировали повышение показателей фекального кальпротектина во всех группах больных. Наиболее значимыми были показатели у детей с МВ, у которых наблюдалось превышение его значений в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Результаты наших исследований установили повышение значений фекального кальпротектина у детей с впервые установленным диагнозом целиакия примерно в 1,65 раз по сравнению с контрольной группой, причем мы не отметили разницы в группах больных с типичной и атипичной формами целиакии. Повышение фекального кальпротектина в 2,7 раз выявлено у детей с аллергическим энтероколитом – ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2**

**Сравнительная характеристика антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей.**

Показатель	Ц	МВ	АЭ	Контроль	p
Фекальный кальпротектин, мкг/г	$35,3 \pm 8,1 \alpha$	$87,7 \pm 18,1^*$	$54,5 \pm 8,15^{**}$	$19,9 \pm 1,1$	*- $p < 0.001$ , **- $p < 0.001$ $\alpha$ - $p < 0.01$
Фекальный $\beta$ -дефензин 2, нг/мл	$99,6 \pm 15,5 \alpha \alpha$	$108,2 \pm 11,3$ * $\Delta$	$67,2 \pm 12,7$	$64,3 \pm 2,4$	$\alpha \alpha$ - $p < 0.02$ *- $p < 0.002$ , $\Delta$ - $p < 0.01$

Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток в сыворотке крови, Е/мл	35,9±10,1 <sup>⊠</sup> <sup>^</sup>	53,06±13,08* Δ	24,2±7,6**	5,2±3,2	⊠⊠-p<0.01, *-p<0.001, **-p<0.02 Δ -p<0.05
--	-------------------------------------	----------------	------------	---------	--

Примечание: \* - достоверность МВ с контролем, \*\* - достоверность АЭ с контролем; ⊠ - достоверность Ц и МВ; ⊠⊠ - достоверность Ц с контролем; Δ – достоверность между МВ и АЭ

У больных с муковисцидозом концентрация β-дефензина 2 составила 108,2±11,3 нг/мл, что в 1,7 раза превышало показатели здоровых детей (64,0±2,4 нг/мл), p<0,001. У пациентов с целиакией так же наблюдалось повышение уровня β-дефензина 2 в 1,5 раза (p<0,05). У детей с аллергическим энтероколитом показатели β-дефензина 2 в копрофильтратах были близки к значениям контрольной групп, что, очевидно, было связано с недлительным сроком заболевания и отсутствием морфофункциональных нарушений кишечника. В то же время, у детей с МВ значительное увеличение содержания β-дефензина 2 в копрофильтратах можно объяснить активацией ряда клеточных структур эпителиального пласта кишки.

Анализ уровня антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток продемонстрировал десятикратный рост у детей с муковисцидозом, семикратный при целиакии и четырехкратный рост при аллергическом энтероколите (p<0,001). Эти данные дают основание предположить наличие грамотрицательной флоры не только у детей с муковисцидозом, что было ожидаемо, но и у детей с целиакией, что позволяет применять у них длительную контаминационную терапию кишечника.

Результаты измерения активности ФНО-α у детей с синдромом мальабсорбции продемонстрировали повышение его значений у пациентов с муковисцидозом, которые составили 6,9±2.3 пг/мл при норме 4,28±0,7 пг/мл (p<0,05). В группе пациентов с целиакией и аллергическим энтероколитом значения приближались к показателям здоровых детей. Вместе с тем отмечено достоверное увеличение И-1β во всех группах наблюдаемых больных, при этом самые высокие значения констатированы у пациентов с муковисцидозом, превышающие значения контрольной группы в 5 раз. Достоверно более высоким этот показатель был по сравнению со значениями пациентов с целиакией и аллергическим энтероколитом (p<0,001).

Корреляционные взаимосвязи при целиакии продемонстрировали прямую связь между индексом мальабсорбции и тяжестью состояния в



баллах ( $r=0,6$ ). Положительная корреляционная связь установлена со значениями ФНО альфа ( $r=0,49$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,55$ ), а также антителами к бактерицицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток ( $r=0,35$ ). Была установлена сильная положительная связь с провоспалительными цитокинами (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) и уровнем фекального кальпротектина –  $r=0,78$  и  $r=0,77$  соответственно. Заслуживает внимания прямая корреляционная связь между значениями фекального  $\beta$ -дефензина 2 и фекальным кальпротектином ( $r=0,69$ ),  $p<0,05$ .

Выявлена обратная зависимость тяжести состояния у пациентов с муковисцидозом выраженностью дефицита веса ( $r=-0,52$ ). При муковисцидозе нами была установлена прямая слабая корреляционная связь между фекальным  $\beta$ -дефензином 2 и повышением сегментоядерных лейкоцитов в периферическом анализе крови ( $r=0,31$ ), увеличением лейкоцитов в кале ( $r=0,34$ ), прямая умеренная связь с фекальным кальпротектином ( $r=0,57$ ), что является свидетельством активации нейтрофилов и признаком, характеризующим воспаление в кишке. Также присутствовала положительная слабая связь между уровнем антител к бактерицицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток и провоспалительным цитокином ФНО-  $\alpha$  ( $r=0,3$ ),  $p<0,05$ .

Анализ корреляционных взаимосвязей при АЭ продемонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь между показателями фекального  $\beta$ -дефензина 2 и фекального кальпротектина ( $r=0,51$ ) и средней силы корреляционную взаимосвязь между цитокином воспаления ФНО альфа и значениями антител к белку, повышающему проницаемость ( $r=0,31$ ), а ИЛ1 $\beta$  коррелировал с сегментоядерными лейкоцитами ( $r=0,3$ ),  $p<0,05$ .

Нами была разработана математическая модель, которая позволяет на основе клинико-лабораторных данных пациента оценить степень тяжести и прогноз у детей при различных вариантах синдрома мальабсорбции: аллергическом энтероколите, муковисцидозе, целиакии.

В результате расчетов были получены модели следующего вида:

**для оценки степени тяжести (ST) при целиакии:**

$$ST = 0,7633 - 0,0682*x(8) + 0,0006*x(24) + 0,0037*x(32) + 0,001*x(33) + 0,0452*y(1) - 0,1092*y(4) - 0,1466*y(5) - 0,2338*y(6) \quad (1)$$

где

x(8) - Эозинофил, %

x(24) - фекальный кальпротектин, мкг/г

x(32) - фекальный дефензин, нг/мл

x(33) - антитела к белку, увеличивающему проницаемость клеток, Е/мл

y(1) - частота стула, раз

y(4) - МРИ

y(5) – дефицит роста

y(6) - дефицит веса

**для оценки степени тяжести при муковисцидозе:**

$$ST = 0,3809 + 0,000028 * x(3) + 0,0529 * x(17) + 0,0016 * x(24) - 0,1944 * y(4) - 0,1072 * y(6) + 0,2139 * y(21) + 0,0016 * x(33) \quad (2)$$

где

x(3) - вес, гр

x(17) - индекс мальабсорбции, балл

x(24) - фекальный кальпротектин, мкг/г

y(4) - МРИ

y(6) - дефицит веса

y(21) - стеаторея

x(33) - антитела к белку, увеличивающему проницаемость клеток, Е/мл

**для оценки степени тяжести при аллергическом энтероколите:**

$$ST = -0,1303 + 0,0729 * x(17) + 0,001 * x(24) - 0,9415 * x(26) + 0,0032 * x(32) - 0,0036 * x(33) + 0,047 * x(36) - 0,232 * y(4) \quad (3)$$

где

x(17) - индекс мальабсорбции, балл

x(24) - фекальный кальпротектин, мкг/г

x(26) - показатель проницаемости кишечной стенки, опт.ед.

x(32) - фекальный дефензин, нг/мл

x(33) - антитела к белку, увеличивающему проницаемость клеток, Е/мл

x(36) - COMISS, баллы

y(4) - МРИ

При этом для значений ST соответствуют следующие градации:

0 – норма

1 – легкая степень заболевания

2 – средне-тяжелая степень

3 – тяжелая степень заболевания

**Решающее правило имело вид**

Если  $PR < 0,5$  то благоприятный исход, иначе - неблагоприятный исход  
**(4)**

В целом, подводя итог, можно сказать, что при целиакии, так же как и при муковисцидозе прослеживается отчетливая связь между тяжестью состояния пациентов и значениями антимикробных пептидов (фекальный кальпротектин), демонстрирующих активацию нейтрофилов, что с одной стороны удивительно, поскольку и при целиакии и при муковисцидозе повреждаются верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Полученные данные дают основание переосмыслить план реабилитации пациентов, особенно это касается муковисцидоза с неблагоприятным прогнозом заболевания и высоким процентом поражения легких при данном заболевании, частым применением антибактериальной терапии.

В четвертой главе «Обоснование дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей и оценка их эффективности» представлены данные об эффективности коррекции L-глутамином и колострумом детей с синдромом мальабсорбции. В каждой нозологии пациенты были разделены на 2 подгруппы, получавших базисную и модифицированную терапию.

В группе пациентов с целиакией 22 ребенка были на модифицированной терапии (базисная +глутамин и колострум), 16 пациентов были только на базисной терапии. Обе группы были идентичны по возрасту, тяжести заболевания. Критерии эффективности оценивали по клиническим и лабораторным данным, включающих оценку состояния полостного и пристеночного пищеварения, всасывания, проницаемости, уровню антимикробных пептидов, провоспалительных цитокинов, антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток.

На фоне модифицированной терапии у больных с целиакией улучшились признаки кишечной диспепсии: уменьшение вздутия живота ( $p < 0.001$ ), урчания ( $p < 0.02$ ), полифекалии ( $p < 0.002$ ). Повторные нарушения стула на фоне базисной терапии наблюдались практически у каждого третьего пациента - 7 (43,75%), во второй группе этот симптом наблюдался в 3,2 раза реже - 3 (13,6%) ( $p < 0,05$ ). Зловонный кашицеобразный стул чаще наблюдался в первой группе детей - у 9 (56,25 %), у пациентов второй группы он присутствовал заметно реже - 3 детей (13,6%,  $p < 0.001$ ). МРИ  $< 3CO$  в группе детей на модифицированной терапии ни в одном случае не зарегистрирован. Большая часть детей с дефицитом  $< 4 CO$  и  $< 3CO$  перешли в группу  $< 2CO$ . Также БЭН  $-2CO$  в группе детей на базисной терапии сохранялась у 7 (43,75%) детей. Во второй группе детей частота БЭН  $-2CO$  снизилась достоверно в 3,3 раза. В данной группе детей большее количество пациентов имели БЭН легкой степени по сравнению с первой группой. Низкий рост при поступлении у детей зарегистрирован у 44 (57,9 %). На фоне модифицированной терапии дети в среднем прибавили  $2,8 \pm 0,3$  см, а в первой группе детей всего лишь  $0,8 \pm 0,02$  см. ( $p < 0,001$ ).

Под влиянием базисной терапии прослеживалась почти плоская гликемическая кривая, а после проведения модифицированной терапии отмечалось достоверное ( $P < 0,001$ ) улучшение процессов пищеварения и всасывания. (табл 3).

Показатель проницаемости кишечного барьера у детей с целиакией на фоне базисной терапии составил  $0,05 \pm 0,01$  опт.ед., а у детей получавших модифицированное лечение отмечен выраженный, достоверный ( $p < 0,001$ ) сдвиг данного параметра в сторону нормальных значений.

Таблица 3

**Сравнительный анализ прироста гликемии и состояния проницаемости  
кишечного барьера у детей с целиакией на фоне базисной и модифицированной  
терапии**

Показатели	До лечения	Базисная терапия	Модифицированная терапия	Здоровые дети	p
Глюкозотолерантный тест (прирост гликемии), (ммоль/л)	0,48±0,16	0,5±0,03	0,8±0,03	1,7±0,1	*-p<0.001 **-p<0.001 ***-p<0.001 ^p<0.02
Проницаемость кишечного барьера, опт. ед	-0,1±0,04	0,05±0,01	0,25±0,05	0,3±0,02	*-p<0.001 ^p<0.02 ^^p<0.02 ***-p<0.02

\* - достоверность между базисной и модифицированной терапией, \*\* - достоверность между модифицированной терапией и контролем; \*\*\*-достоверность между базисной терапией и контролем; ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией, ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^^-достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией.

При определении содержания β-дефензина 2 в копрофильтратах у детей с целиакией выявлены следующие изменения: при поступлении в стационар - 99,6±11,3 нг/мл, после базисной терапии этот показатель снизился в 1,2 раза 81,5±5,5 нг/мл, что превышало содержание β-дефензина 2 в копрофильтратах у здоровых детей (64,±2,4 нг/мл), в 1,3 раза p<0,01. На фоне модифицированного лечения зарегистрировано достоверное снижение количества β-дефензина 2 в копрофильтратах по сравнению с детьми получавшими базисную терапию - 66,4±3,9 p<0,02, что было близко к значениям контрольной группы.(табл 4).

Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток на фоне базисной терапии (20.9±8.1 Е/мл) снизились в 1,7 раз по сравнению с данными при поступлении (35,9±8,9 Е/мл), но все равно сохранялось четырехкратное превышение нормы. При модифицированной терапии эффект был более выраженным - 9,7±6,2 Е/мл (p<0.05).

Результаты измерения активности ФНО-α у детей с целиакией после базисной и модифицированной терапии продемонстрировали снижение его значений, которые составили 2,8±0,8пг/мл и 2,7±0,8пг/мл соответственно, при норме 4,3±0,7 пг/мл.

Таблица 4

**Показатели АМЦ, провоспалительных цитокинов у детей с целиакией на фоне базисной и модифицированной терапии.**

Показатели	До лечения	Базисная терапия	Модифицированная терапия	Контрольная группа	P
Фекальный кальпротектин, мкг/г	35,3±8,1	26,2±4,7	24,8± 3,8	19,95±1,1	-
Фекальный β-дефензин 2 нг/мл	99,6±15,5	81, 5±5,5	66,4±3,9	64,3±2,4	*-p<0.02 ***-p<0.01 ^-p<0.02 ^^-p<0.02
Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток, Е/мл	35,9±10,1	20,9±8,1	9,7±6,2	5,2±3,2	***-p<0.05 ^-p<0.02 ^^-p<0.01
Сывороточный ФНО-α пг/мл	1,8±0,8	2,8±0,8	2,7±0,8	4,28±0,67	-
Сывороточный И 1β, пг/мл	4,9±1,1	4,9±1,1	2,9±0,8	2,05±0,03	***-p<0.01

Примечание: \* - достоверность между базисной и модифицированной терапией, \*\* - достоверность между модифицированной терапией и контролем, \*\*\* - достоверность между базисной терапией и контролем, ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией; ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^^- достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией

Вместе с тем отмечено увеличение И-1β у детей с целиакией, на фоне базисной терапии этот показатель был достоверно выше по сравнению с результатами пациентов на модифицированной терапии - 4,9±1,1 пг/мл и 2,9±0,8 пг/мл соответственно.

Таким образом, есть все основания считать, что предлагаемое модифицированное лечение больных положительно влияет на клиническое течение основного заболевания, сопутствующие состояния и осложнения.

Кашель с отделением вязкой мокроты, который при поступлении в стационар наблюдался у 51 (91,0%) детей с **муковисцидозом**, после проведения базисной терапии сохранился у каждого четвертого пациента - 5(27,7%, p<0.002). На фоне же модифицированной терапии нами зарегистрировано шестикратное уменьшение количества пациентов с кашлем и вязкой мокротой - 3(13,6%, p<0.001).

На фоне базисной терапии белково-энергетическая недостаточность (-4СО) ни в одном случае не встречалась, в тоже время (-3СО) сохранилась у каждого пятого ребенка - 4(22,2%), БЭН средней степени – у половины пациентов. На фоне модифицированной терапии количество больных с белково-энергетической недостаточностью увеличилось за счет -2СО (27,7%) и -1СО (59,1%), а -3СО и -4СО ни в одном случае не наблюдались.

Метеоризм на фоне базисной терапии наблюдался у 5(27,8%,  $p<0.05$ ) детей. У детей получавших модифицированное лечение метеоризм встречался в 2 раза реже – 13,6% ( $p<0.01$ ). На фоне базисной терапии периодическая рвота сохранилась у 2(11,1%) больных, после модифицированной терапии рвота уменьшилась в 8,5 раз и наблюдалась только у 1 ребенка. Выраженная потливость, замазкообразный жирный стул и стеаторея были характерны для каждого ребенка с МВ при поступлении. Если после проведения базисной терапии замазкообразный жирный стул наблюдался у каждого четвертого пациента - 5(27,8%,  $p<0.001$ ), то у детей во второй группе этот показатель достоверно уменьшился в 7,3 раза по сравнению с состоянием до поступления (13,6%,  $p<0.001$ ). Полифекалия в первой группе детей зарегистрирована у 3(16,7%,  $p<0.02$  по сравнению с состоянием до поступления), тогда как, во второй группе этот показатель был реже в 3,7 раз ( $p<0.002$ ).

Как видно из полученных нами данных, при муковисцидозе нами выявлено снижение прироста гликемии при проведении ГТТ тестов. Под влиянием базисной терапии прослеживалось почти плоская гликемическая кривая, а после проведения модифицированной терапии отмечается достоверное ( $p<0.001$ ) 1,6 кратное улучшение процессов пищеварения и всасывания. По сравнению с контрольной группой прирост гликемии при проведении глюкозотолерантного и лактозотолерантного теста у детей все равно остается сниженным.

Нами проведен сравнительный анализ состояния проницаемости кишечного барьера у детей с муковисцидозом на фоне базисной и модифицированной терапии (таблица 5).

**Таблица 5**

**Сравнительный анализ прироста гликемии и состояния проницаемости кишечного барьера у детей с муковисцидозом на фоне базисной и модифицированной терапии**

Показатели	До лечения	Базисная терапия	Модифицированная терапия	Контрольная группа	p
Глюкозотолерантный тест (прирост гликемии) (ммоль/л)	0,52±0,21	0,6±0,04	0,8±0,05	1,64±0,2	^ - $p<0.02$ ^^ - $p<0.001$ * - $p<0.001$ *** - $p<0.001$ ** - $p<0.001$

Проницаемость кишечного барьера, опт.ед	0,06±0,001	0,1±0,01	0,25±0,02	0,3±0,02	*-p<0.001 ^p<0.001 ^^p<0.001 ***-p<0.02 ^^^p<0.001
---	------------	----------	-----------	----------	--

Примечание: \* - достоверность между базисной и модифицированной терапией, \*\* - достоверность между модифицированной терапией и контролем, \*\*\* - достоверность между базисной терапией и контролем, ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией; ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^ - достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией.

Показатель проницаемости кишечного барьера у детей с муковисцидозом на фоне базисной терапии составил 0,1±0,01 опт. ед, а у детей получавших модифицированное лечение отмечен выраженный достоверный (p<0,001) положительный сдвиг показателя проницаемости кишечного барьера 0,25±0,02 опт. ед. в сторону нормы.

На фоне проводимой терапии через 3 месяца отмечалось снижение уровня фекального кальпротектина, наиболее выраженное в группе с модифицированной терапией - 52,2±2,8 мкг/г, p<0,002. Однако показатели группы, как с базисной терапией, так и с модифицированной не достигли значений контроля, сохранялось трехкратное превышение нормы (p<0,001). Схожая картина наблюдалась и при оценке уровня β-дефензина. Наиболее выраженное снижение (в 1,5 раза) наблюдалось у пациентов на фоне модифицированной терапии – 72,1 ±3,6 нг/мл, p<0,001. Уровень ФНО-α был незначительно повышен при поступлении по сравнению с контролем, на фоне проводимого лечения в обеих группах отмечалось его снижение. Другой провоспалительный цитокин ИЛ-1β имел пятикратное превышение при поступлении по сравнению с контрольными значениями. В динамике на фоне модифицированной терапии значение этого показателя пришло в норму – 2,9±0,8 пг/мл, в первой группе сохранялось двухкратное превышение (p<0,10). Уровень антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток при повторной оценке через 3 месяца был достоверно снижен в обеих группах (p<0,01, p<0,001). Наиболее положительный результат зафиксирован среди пациентов на фоне модифицированной терапии - 8,9±2,3 Е/мл (p<0,02). В группе детей, получавших базисную терапию сохранялось четырехкратное увеличение данного показателя по сравнению с контролем - 18,4±5,6 Е/мл, p<0,10. Сохранение высоких цифр антимикробных пептидов и антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток на фоне базисной терапии, возможно, связано с персистированием воспалительного процесса в кишечнике (таблица 6).

Таблица 6

**Показатели АМП, провоспалительных цитокинов у детей с муковисцидозом на фоне базисной и модифицированной терапии.**

Показатели	До лечения	Базисная терапия	Модифицир. терапия	Контроль-ная группа	p
Фекальный кальпротектин, мкг/г	87,7±18,1	67,5±4,3	52,2±2,8	19,9±1,1	*-p<0,002 **-p<0,001 ***-p<0,001 ^-p<0,05 ^^-p<0,001
Фекальный β-дефензин 2, нг/мл	108,2±11,3	93,4±5,4	72,1±3,6	64,3±2,4	*-p<0,001 **-p<0,05 ^-p<0,001 ***-p<0,001 ^^-p<0,001
Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток Е/мл	53,06±13,08	18,4±5,6	8,9±2,3	5,2±3,2	****-p<0,02 ^-p<0,001 ^^-p<0,001 ^^^-p<0,01
Сывороточный ФНО-α пг/мл	6,9±2,3	3,8±0,8	2,9±0,8	4,28±0,67	-
Сывороточный ИЛ1β пг/мл	10,4±3,9	4,9±1,1	2,9±0,8	2,05±0,03	***-p<0,01 ^-p<0,05

Примечание: \* - достоверность между базисной и модифицированной терапией, \*\* - достоверность между модифицированной терапией и контролем, \*\*\* - достоверность между базисной терапией и контролем, ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией; ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^^- достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией

Нами также была проведена оценка эффективности лечения детей с аллергическим энтероколитом на фоне модифицированной терапии. L-глутамин был назначен 18 детям с АЭ (модифицированная терапия), контрольную группу составили 26 детей на базисной терапии. Колострум не назначался в связи с непереносимостью белков коровьего молока пациентами данной группы. Обе группы были идентичны по возрасту и тяжести, обязательным условием было соблюдение строгой элиминационной диеты.

На фоне базисной терапии рвота достоверно уменьшилась, но периодическая однократная, двукратная рвота все еще сохранялась у каждого



четвертого пациента - 7(26,9%), а во второй группе данный показатель достоверно снизился в 2,4 раза ( $p < 0.02$  по сравнению с состоянием до поступления). Диарея в группе детей на базисной терапии наблюдалась у 7(26,9%) детей. Характерным и чувствительным симптомом для аллергического энтероколита является выделение слизи с калом. Так данный специфический симптом до начала лечения зарегистрирован у 100% детей. Как видно из таблицы, этот симптом достоверно реже выявлялся в обеих группах детей. На фоне модифицированной терапии слизь присутствовала лишь у 2 пациентов (11,1%,  $p < 0.001$ ). Установлено достоверное снижение гемоколита на фоне модифицированного лечения ( $p < 0.001$ ).

По сравнению с контрольной группой прирост гликемии при проведении глюкозотолерантного теста у детей с АЭ на фоне базисной и модифицированной терапии составил  $1,3 \pm 0,05$  ммоль/л и  $1,4 \pm 0,03$  ммоль/л соответственно, при поступлении в стационар этот показатель был равен  $1,0 \pm 0,03$  ммоль/л, то есть отмечается достоверное улучшение ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ). Анализируя состояние всасывания в тонкой кишке по гликемическим кривым с нагрузкой глюкозой, мы пришли к выводу, что степень снижения всасывательной функции кишечника у детей с аллергическим энтероколитом не столь выражена как при целиакии и муковисцидозе.

Таблица 7

**Сравнительный анализ прироста гликемии и состояния проницаемости  
кишечного барьера у детей с аллергическим энтероколитом на фоне базисной и  
модифицированной терапии**

Показатели	До лечения, n= 44	Базисная терапия n= 26	Модифи- цирован- ная терапия n= 18	Контроль ная группа	p
Глюкозотолерант ный тест (прирост гликемии), (ммоль/л)	$1,0 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,1$	*- $p < 0.05$ ^- $p < 0,02$ **- $p < 0.01$ ***- $p < 0.001$
Проницаемость кишечного барьера опт.ед	$-0,74 \pm 0,008$	$-0,3 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,02$	*- $p < 0.001$ ^- $p < 0.001$ ^^- $p < 0.001$ ***- $p < 0.02$ ^^^- $p < 0.02$

Примечание: \* - между базисной и модифицированной терапией, \*\* - между модифицированной и контрольной группой, \*\*\* - между базисной и контрольной группой; ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией; ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^^-достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией

Нами проведен сравнительный анализ состояния проницаемости кишечного барьера у детей с аллергическим энтероколитом на фоне базисной

и модифицированной терапии. До лечения проницаемость кишечного барьера равнялась  $-0,74 \pm 0,008$  опт.ед. Повторная оценка состояния кишечного барьера показала, что при аллергическом энтероколите отмечался достоверный положительный сдвиг отношения М/Л в группе детей, получавших модифицированную терапию по сравнению с первой группой:  $-0,3 \pm 0,02$  опт.ед и  $0,15 \pm 0,03$  опт.ед. соответственно ( $p < 0.001$ ).

При повторной оценке уровня антимикробных пептидов у пациентов с аллергическим энтероколитом на фоне модифицированной терапии было установлено достоверно выраженное снижение уровня фекального кальпротектина –  $25,3 \pm 3,1$  мкг/г, на фоне базисной терапии снижение не было столь выраженным –  $40,2 \pm 5,1$  мкг/г ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ). По показателям сывороточного И-1  $\beta$  сохранялось 2-кратное превышение нормы независимо от варианта терапии ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток на фоне базисной терапии, незначительно снизились, по сравнению с уровнем при поступлении, но 3 кратное превышение по сравнению с контролем продолжало сохраняться. На фоне модифицированной терапии данный показатель относительно пришел в норму ( $p < 0.10$ ,  $p < 0.05$ ). Есть все основания считать, что предлагаемое модифицированное лечение больных с аллергическим энтероколитом, положительно влияет на клиническое течение основного заболевания и осложнения. Таким образом, для поддержания нормальной структуры и функции слизистой оболочки тонкого кишечника в условиях мальабсорбции, а также выраженного воспалительного процесса необходимо включение L-глутамин в терапию пациентов.

**Таблица 8**

**Показатели АМП, провоспалительных цитокинов у детей с аллергическим энтероколитом на фоне базисной и модифицированной терапии**

Показатели	До лечения	Базисная терапия	Модифици р. терапия	Контроль ная группа	P
Фекальный кальпротектин мкг/г	$54,5 \pm 8,15$	$40,2 \pm 3,4$	$25,3 \pm 2,8$	$19,95 \pm 1,1$	*- $p < 0.001$ **- $p < 0.05$ ***- $p < 0.001$ ^ $p < 0.001$ ^^- $p < 0.001$
Фекальный $\beta$ -дефензин 2 нг/мл	$67,2 \pm 12,7$	$67,2 \pm 4,7$	$63,9 \pm 4,9$	$64,3 \pm 2,4$	-
Антитела к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток Е/мл	$24,2 \pm 7,6$	$14,2 \pm 3,6$	$8,7 \pm 1,5$	$5,2 \pm 3,2$	***- $p < 0.05$ ^ $p < 0.05$ ^^- $p < 0.02$

Сывороточный ФНО- $\alpha$ пг/мл	4,2 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,6	4,28 $\pm$ 0,67	-
Сывороточный ИЛ1 $\beta$ пг/мл	4,7 $\pm$ 0,7	4,7 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,5	2,05 $\pm$ 0,03	** - p<0.001 *** - p<0.001

Примечание: \* - достоверность между базисной и модифицированной терапией, \*\* - достоверность между модифицированной терапией и контролем, \*\*\* - достоверность между базисной терапией и контролем, ^ - достоверность между состоянием до лечения и модифицированной терапией; ^^ достоверность между состоянием до лечения и контролем; ^^ - достоверность между состоянием до лечения и базисной терапией

Таким образом, применение глутамин и колострума в комплексной и последующей терапии больных с синдромом мальабсорбции положительно влияет на основные клинические проявления заболеваний и способствует улучшению полостного, мембранного пищеварения, тонкокишечного всасывания и проницаемости.

**Экономическая эффективность** предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в уменьшении числа обострений (традиционная терапия заболеваний – 5,4 раза/год, модифицированная терапия – 2,3 раза/год), общая сумма стационарного лечения (в среднем 7,5 + 0,3 койко/дней) на 1 больного/год составила по традиционной методике – 15496350,84 сум, тогда как по разработанной методике – 7770690,76 сум соответственно с экономическим эффектом в 7725660,04 сум

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени чаще констатирована у детей с целиакией и муковисцидозом, причем, если в первом случае, основной причиной БЭН явилось снижение всасывания и повышение проницаемости тонкой кишки, то при муковисцидозе - внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Ведущим механизмом развития диарейного синдрома у детей с муковисцидозом и целиакией является осмотическая диарея (83,9% и 57,9%). При аллергическом энтероколите преимущественно зарегистрирован экссудативный (38,6%) и смешанный тип диареи (36,8%).

2. Пятикратное повышение значений фекального кальпротектина установлено у детей с муковисцидозом, при аллергическом энтероколите отмечено повышение фекального кальпротектина в 2,7 раза и при целиакии в 1,8 раз. Повышение фекального  $\beta$  дефензина выявлено у детей с муковисцидозом и целиакией (p<0,05). Выявлен десятикратный рост антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток в сыворотке крови у детей с муковисцидозом, семикратный - при целиакии и четырехкратный рост при аллергическом энтероколите. (p<0,001).

3. Анализ корреляционных взаимосвязей продемонстрировал обратную связь между проницаемостью тонкой кишки и значениями фекального кальпротектина ( $r=0,36$ ) у детей с целиакией. У пациентов с муковисцидозом установлена прямая корреляция между значениями фекального кальпротектина и частотой стула ( $r=0,34$ ), лейкоцитами в кале ( $r=0,34$ ). Показатели фекального  $\beta$ -дефензина 2 прямо коррелировали с дефицитом веса ( $r=0,34$ ) и обратно с проницаемостью кишечника ( $r=-0,3$ ). При аллергическом энтероколите на состояние кишечного барьера неблагоприятное воздействие оказывали антитела к бактерицидному белку, повышающему проницаемость клеток ( $r=0,32$ ).

4. Включение показателей фекального кальпротектина, значений проницаемости стенки тонкой кишки,  $\beta$ -дефензина 2, антител к бактерицидному белку в математическую модель, разработанную на основе метода наименьших квадратов, позволяет прогнозировать степень тяжести и исход заболевания.

5. Применение в комплексной и последующей терапии больных с целиакией глутамин и колострума положительно влияет на основные клинические проявления заболевания, способствует улучшению тонкокишечного всасывания и проницаемости, снижению активности антимикробных пептидов.

6. Проспективными исследованиями установлено, что длительное применение глутамин и колострума в комплексной терапии муковисцидоза с продолжительной деконтаминирующей терапией воспаления в кишечнике на фоне базисной терапии эффективно влияет на клиническое течение, уменьшает степень структурно-функциональных нарушений тонкой кишки и нормализует значения антимикробных пептидов.

7. В отличие от базисной терапии глутамин, включенный в терапию аллергического энтероколита, сокращает продолжительность клинических симптомов заболевания, способствует восстановлению пищеварительной функции и проницаемости тонкой кишки, нормального уровня антимикробных пептидов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL  
INSTITUTE**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF PEDIATRICS OF THE MoH OF THE RUz**

**GELLER SVETLANA IGOREVNA**

**CLINICAL AND PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF ANTIMICROBIAL  
PEPTIDES IN CHILDREN WITH MALABSORPTION SYNDROME**

**14.00.09 – Pediatrics**

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

**TASHKENT – 2022**

The theme of the doctoral of phylosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.1.PhD/Tib753.

The doctoral of phylosophy (PhD) dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Scientific supervisor** **Kamilova Altinoy Tursunbaevna**  
Doctor of Medicine Sciences, Professor

**Official opponents:** **Agzamova Shoira Abdusalomovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Xadjimetov Abdugafur Axatovich**  
Doctor of biological sciences, professor

**Leading organization:** **Tashkent Medical Academy**

The defence of the dissertation will be held on «15 April» 2022, at 11<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01. at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city..Tel./Fax (+99871) 262-33-14) e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No 52 Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14

The abstract of dissertation was distributed on «5 April» 2022.  
(Registry record No 150 dated «18 April» 2022.)



**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**K.N. Khaitov**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**D.I. Akhmedova**  
Chairman of the Scientific Seminar at the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of research work:** to determine the clinical and predictive role of antimicrobial peptides in children with malabsorption syndrome, to improve therapy.

**The object of the research work:** there were 176 children with malabsorption syndrome and 35 practically healthy children, who were observed at the Republican Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

the leading mechanisms of the development of diarrheal syndrome in children with malabsorption syndrome of various origins have been established, which are requiring different approaches to the treatment of this syndrome, depending on the localization of the pathological process and the function of membrane digestion of the small intestine;

a high level of activity of antimicrobial peptides in children with cystic fibrosis was determined, especially in antibodies to a bactericidal permeability-increasing protein in combination with high levels of pro-inflammatory cytokines;

for the first time, a significant increase in fecal  $\beta$  defensin-2 was revealed in children with celiac disease, along with high levels of bactericidal permeability-increasing protein, which are markers of inflammation of the intestinal mucosa;

based on the data obtained, the prognostic significance of the studied antimicrobial peptides was established, and the possibility of their use was substantiated for assessing the severity of the disease in clinical practice;

evaluated the effectiveness of a personalized approach to nutraceutical supplementation with L-glutamine and colostrum treatment of children with malabsorption syndrome, depending on the severity of the condition and the degree of impaired permeability of the small intestine.

**Implementation of the research results.**

methodological recommendations "A method of differentiated therapy of malabsorption syndrome in children based on an assessment of the permeability of the intestinal barrier" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 142 from 23.02.2021). This methodological recommendation made it possible to modify non-invasive diagnostic methods for malabsorption syndrome in children and to establish predictors of the development of severe malnutrition in diseases occurring with malabsorption syndrome; long-term use of L-glutamine and colostrum in the complex therapy of diseases with malabsorption syndrome against the background of basic therapy made it possible to influence the clinical course, reduce the degree of structural and functional disorders of the small intestine;

methodological recommendations "A method for predicting the severity of the condition in children with malabsorption syndrome" (Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 732 from 07.08.2021). This methodological recommendation made it possible to identify the level of scale of the spread of diseases with malabsorption syndrome in children at the sites of implementation of the development, to reduce the possibility of the development of progression and

the formation of complications in malabsorption syndrome in children with the help of timely diagnostic measures.

Scientific results of determining the clinical and prognostic value of antimicrobial peptides in malabsorption syndrome in children and improving therapy have been introduced into the health care system, including in the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics, the Tashkent Regional Multidisciplinary Children's Medical Center, the Jizzakh Regional Multidisciplinary Children's Medical Center, as well as in the Bukhara and Syrdarya Regional Multidisciplinary Children's Medical Centers (MoH of the Republic of Uzbekistan No. №08-09/82 dated 05.01.2022). The implementation of the study results in children with malabsorption syndrome, improved the quality of life of patients, and made it possible to reduce the frequency of hospital visits by 2.3 times.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions and practical recommendations, a list of used literature. The volume of the dissertation is 120 pages.



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Камилова А.Т., Геллер С.И. Основы диетотерапии гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей раннего возраста// Педиатрия, 2015- № 3-С.-102-106 (14.00.00., №16)

2. Камилова А.Т., Геллер С.И., Мирзамухамедов Д.М. Синдром энтероколита, индуцированного белками пищи у детей раннего возраста: описание 18 случаев// Вопросы детской диетологии - 2015 - том 13 - № 4 -С.-56-63 (Scopus, Q4, SJR 0.15)

3. Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Камилова А.Т., Арипов А.Н., Худоерова З.С. Оценка состояния кишечного барьера при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи// Педиатрия-2017- № 4- С.-11-14 (14.00.00., №16)

4. Камилова А.Т., Геллер С.И. Оценочная шкала ранней диагностики аллергии на белок коровьего молока.//Вопросы детской диетологии-2017-том 15-№4-С.-55-59 (Scopus, Q4, SJR 0.15)

5. Умарназарова З.Е., Камилова А.Т., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И., Дустмухамедова Д.Х., Султанходжаева Ш.С. Клинико-лабораторные особенности смешанной формы муковисцидоза у детей раннего возраста.//Назарий ва клиник тиббиёт журнали-2018-№ 6-С.-65-70 (14.00.00. №3)

6. Геллер С.И., Камилова А.Т. Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А. Султанходжаева Ш.С., Дустмухамедова Д.Х. Клиническое значение антимикробных пептидов при синдроме мальабсорбции у детей.//Назарий ва клиник тиббиёт журнали – 2019-№ 6 -С. -60-64. (14.00.00. №3)

7. Умарназарова З.Е., Камилова А.Т., Геллер С.И., Азизова О.Я. Оценка состояния органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей раннего возраста.//Назарий ва клиник тиббиёт журнали-2019-№ 6-С. - 90-95 (14.00.00. №3)

8. Камилова А.Т., Абдуллаева Д.А., Убайходжаева Х.Т., Геллер С.И., Умарназарова З.Е., Султанходжаева Ш.С. Муковисцидоз, осложненный синдромом псевдо-Барттера, у ребенка.//Вопросы детской диетологии-2019-Том 17-№ 2 -С.-63-66 (Scopus, Q4, SJR 0.15)

9. Камилова А. Т., Геллер С.И., Дустмухамедова Д. Х., Султанходжаева Ш. С. Алиева Н. Р. Статус витамина D при синдроме энтероколита, индуцированного белками пищи у детей //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019-выпуск 161-№ 1 – С.- 117-123 (14.00.00.№165, Scopus, IF – 0,417, h-index 23)

10. Камилова А.Т., Султанходжаева Ш.С., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И. Диагностическое значение фекального кальпротектина при гастроинтестинальной форме пищевой аллергии у детей.//Педиатрия-2020-№4-С.-119-122 (14.00.00. №16)

11. Умарназарова З.Е., Камилова А Т, Абдуллаева Д А., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С. Клинико-диагностическое значение антимикробных пептидов у детей с муковисцидозом.//Педиатрия-2020-№4-С.-137-143 (14.00.00.№16)

12. Svetlana Geller, Altinoy Kamilova, Zulkhumor Umarnazarova, Dilrabo Abdullaeva. The clinical significance of the determination of fecal calprotectin in

children with celiac disease: a cross-sectional study.//Journal of Natural Remedies – 2021-том 12-№1- P.- 47-54. (Scopus, Q4, IF-ICV 120.77, h-index 19)

13. Камилова А.Т., Геллер С.И., Убайходжаева Х.Т. Описание клинического случая сочетания целиакии и ихтиоза у девочки. //Meditsinskiy sovet = Medical Council – 2021-№11- С.-134–139 (14.00.00.№83, Scopus, IF-0.5)

## **II Бўлим (II часть; Part)**

14. Камилова А.Т., Умарназарова З. Е., Абдуллаева Д. А., Геллер С.И. Султанходжаева Ш. С. Способ дифференцированной терапии синдрома мальабсорбции у детей на основании оценки проницаемости кишечного барьера. Методические рекомендации. Ташкент 2021, 27 стр

15. Камилова А.Т., Геллер С.И. Способ прогнозирования тяжести состояния у детей с синдромом мальабсорбции. Методические рекомендации. Ташкент 2021, 23 стр.

16. Камилова А.Т., Геллер С.И. Описание клинического случая пациента с синдромом энтероколита, индуцированного белками пищи. Педиатрия и детская хирургия. Научно-практический журнал Общественного объединения «Союз педиатров» Казахстана. №3(93)2018. Алматы. Казахстан, с. 20-25

17. Абдуллаева Д.А. Камилова А.Т. Умарназарова З.Е., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С. Дустмухамедова Д.Х. Состояние кишечного барьера при синдроме мальабсорбции у детей. Материалы VIII Съезда Педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» 15-16 октября 2019 г. С. 4

18. Умарназарова З.Е., Камилова А.Т., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Дустмухамедова Д.Х. Клинико-лабораторные особенности поражений органов пищеварения у детей с муковисцидозом. Педиатрия и детская хирургия. №2 (96)2019. Казахстан. С. 24-30.

19. Абдуллаева Д.А. Камилова А.Т. Умарназарова З.Е. Геллер С.И., Султанхаджаева Ш.С. Дустмухамедова Д.Х. Балльная оценка состояния тяжести детей с синдромом мальабсорбции. Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 26–28 марта 2019 г. С. 152 – 154

20. Камилова А.Т. Геллер С.И. Умарназарова З.Е. Абдуллаева Д.А., Султанходжаева Ш.С. Диагностическое значение провоспалительных цитокинов при целиакии. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 17–19 марта 2020 г. С 120-121

21. Камилова А.Т., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И., Султанходжаева Ш.С., Арипов А.Н., Худоёрова З.С. Активность антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов при смешанной форме муковисцидоза у детей. Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Том1 № 1 2020 год С. 50-56

22. Камилова А. Т., Геллер С.И., Умарназарова З. Е., Абдуллаева Д. А., Султанходжаева Д. А. Значение провоспалительных цитокинов при синдроме мальабсорбции у детей. Сборник тезисов XXII конгресса педиатров россии с международным участием «актуальные проблемы педиатрии» Москва, 21–23 февраля 2020 г. С.86

23. Kamilova A.T, S. I. Geller, Z.E. Umarnazarova, Z. S. Khudoyarova, D. A. Abdullaeva, S. S. Sultanhodzhaeva. Clinical and diagnostic values of fecal calprotectin and  $\beta$ -defensin-2 in children with cystic fibrosis. Korea Digestive Disease Week 2020, November 23-24

24. Геллер С.И. Камилова А.Т. Худоярова З.С. Значение некоторых антимикробных пептидов при аллергических энтероколитах у детей. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 17–19 марта 2020 г. С 108-110

25. Геллер С.И., Камилова А.Т. Клиническая значимость определения фекального кальпротектина у детей с целиакией. Материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 17–19 марта 2020 г. С 110-112

26. С.И. Геллер, А.Т. Камилова, З.Е. Умарназарова, Д.А. Абдуллаева, Ш.С. Султанходжаева. Уровень антител к бактерицидному белку, увеличивающему проницаемость клеток, при муковисцидозе у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» Москва, 23–25 марта 2021 г.

27. Камилова А.Т., Геллер С.И. Диагностическая значимость цитокинов воспаления и антимикробных пептидов при муковисцидозе у детей. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения, 2021 г, стр 66

28. Камилова А.Т., Геллер С.И., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Султанходжаева Ш.С. Оценка применения L- глутамин и колострума в комплексной терапии муковисцидоза у детей. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения, 2021 г, стр. 116.

29. Kamilova A.T., Geller S.I. The activity of antimicrobial peptides in celiac disease: how does the innate immune response respond? Gut and Liver. Volume 15 • Number 6 (Suppl. 1) November 2021 pp 109

30. Камилова А. Т., Умарназарова З. Е. Геллер С.И Султанходжаева Ш. С., Кадиров Р.Х. Количественная оценка тяжести синдрома мальабсорбции у детей. Программный продукт №DGU 07895. 2020

31. Камилова А.Т. Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И. Программа для диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. DGU 2018 0620. Т.2018.

32. Камилова А. Т. Геллер С.И. Умарназарова З. Е. Абдуллаева Д. А. Султанходжаева Ш.С. Способ лечения больных с синдромом мальабсорбции. Патент на изобретение - приоритетная справка 29.12.2020. IAP 20200583

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Босишга рухсат этилди 24.03.2022.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 4. Адади 100 дона. Буюртма № 30/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.

