

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АДИЛЬГЕРЕЕВА МАДИНА ИСКАНДЕРОВНА

**БОЛАЛАРДА ПАПИЛЛОМАВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯ
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ТЕРАПИЯСИГА
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАНГАН ЁНДАШУВ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Адильгереева Мадина Искандеровна

Болаларда папилломавирусли инфекциялар

профилактикаси ва терапиясига

дифференциацияланган ёндашув 5

Адильгереева Мадина Искандеровна

Дифференцированный подход к терапии

и профилактике папилломавирусной

инфекции у детей 25

Adilgereyeva Madina Iskanderovna

Differentiated approach to therapy and prevention

of papillomavirus infection in children..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 49

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АДИЛЬГЕРЕЕВА МАДИНА ИСКАНДЕРОВНА

**БОЛАЛАРДА ПАПИЛЛОМАВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯ
ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ТЕРАПИЯСИГА
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАНГАН ЁНДАШУВ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/Tib1422 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасининг www.tashpmi.uz ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталининг www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юлдашев Музаффар Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Вайсов Адхам Шавкатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рахматов Акрам Баратович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси.)

А.В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда тарқалиш даражасининг барқарор ўсиши, юқори юқумлилиги ва исботланган онкогенлиги билан боғлиқ ҳолда одам папиллома вируси (ОПВ) инфекциясини ўрганишга бўлган қизиқиш тобора ортмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...жинсий фаол аёлларнинг тахминан 85 фоизи ҳамда 90% атрофидаги жинсий фаол эркеклар ҳаёти давомида ОПВни юқтириб олади. Дунё бўйича 660 млн одам (Ер юзидаги барча одамларнинг 12 фоизи) ОПВни аллақачон юқтириб олган. Ҳар йили дунё бўйича 750 мингта ҳолатда ОПВ билан боғлиқ ҳолда юзага келган саратон ҳамда 32 млн атрофида аногенитал сўгал қайд этилади. Йилига 300 минг нафар одам ОПВ томонидан чақирилган саратон касаллиги туфайли вафот этади»¹. Аҳоли орасида касалланишлар сонининг тобора ортиб бораётганлиги, касалликнинг патогенетик механизмлари ҳамда прогностик омиллари етарлича ўрганилмаганлиги, даволашнинг самарали усуллари яратилмаганлиги одам папиллома вируси муаммосини ўрганиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилишини тақозо этмоқда.

Жаҳонда катталардаги папилломавирусли инфекциясининг глобал эпидемияси болаларда ушбу инфекциянинг тарқалишига таъсир қилмаслиги мумкин эмас. Шунинг учун болаларда кенг тарқалган сиғил билан касалланиш кўпаймоқда. Болалар ва ёшлар орасида инфекциянинг тарқалиши 10% ни ташкил қилади, бу касалликнинг барқарор ўсиши ва тарқалиши ва анъанавий дори-дармонларни даволашнинг нисбатан паст таъсиридан далолат беради. Замонавий текшириш усулларида олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, болалар ва ўсмирлардаги папилломавирус катталардаги каби ПВИ нинг бир хил турлари билан боғлиқ ва физиологик хусусиятлар ва химоя механизмларининг этуклиги туфайли болалар ва ўсмирлар катталарникига қараганда кўпроқ муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли омиллар таъсирида юзага келадиган касалликларни бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада “...аҳолига малакали тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янада ошириш ва тиббиётни аҳолига яқинлаштириш орқали даволаш самарадорлигини ошириш...”² каби вазифалар ҳал этилмоқда. Бу вазифалардан келиб чиқиб, бошқа нарсалар қаторида, болаларда инсон папилломавируси инфекциясини даволаш ва олдини олишга ёндашувни ўрганишга қаратилган тадқиқот ўтказиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022–2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи

¹ЖССТ, 2022. <https://www.who.int/ru/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-hpv>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги “2022-2026-йилларда янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармони.

тиббий-санитария ёрдам муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ–4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 11 ноябрдаги ПҚ–6-сон «Аҳолига тиббий хизматлар кўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада оширишга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда вульгар сўгаллар ОПВнинг болаларда энг кўп учровчи клиник кўриниши ҳисобланади. ОПВнинг клиник кўринишлари бўлган беморларда, маҳаллий ва хорижий олимларнинг фикрича, интраэпителиал неоплазия ва ташқи жинсий аъзолар, анал соҳа, тери саратони билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган паст ва юқори онкоген хавфга эга одам папиллома вирусини аниқланади (Parkin D.M., Bray F., 2006; Ault K.A., 2006; Schiffman M. et al., 2007; Zur Hausen H., 2009; Stanley M., 2010; Fuller C. et al., 2018).

МДХ давлатларида ҳозирги босқичда юқумли касалликларнинг олдини олишнинг энг самарали йўлларида бири уларнинг пайдо бўлиш эҳтимолини баҳолаш ҳамда ривожланишининг олдини олиш имконини берувчи касалликнинг кечиши ва патологик жараён асоратларини башоратлаш усулларида ишлаб чиқиши ҳисобланади. Сўнгги йилларда амалга оширилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, полимераз занжир реакцияси усулида одам папиллома вирусини аниқлаш онкопатологияни башоратлашда қўлланувчи цитологик текширишга нисбатан юқори сезувчанликка эга (Евдокимов В.В. ва бошқ., 2016; Артимуқ Н.В., Марочко К.В., 2017; Назарова Н.М. ва бошқ., 2019; Стуров Н.В. ва бошқ., 2019). Одам папиллома вирусига мусбат натижа билан тест қилинган шахслар онкологик патология ривожланишининг потенциал хавфига эга ҳисобланади (Стуров Н.В. ва бошқ., 2019). ОПВни аниқлашнинг микдорий усули жорий этилиши скринингнинг дастлабки босқичлариданоқ диагностика сифатини ошириш, шунингдек, инфекция кечишини башоратлаш имконини беради (Евдокимов В.В. ва бошқ., 2016; Артимуқ Н.В., Марочко К.В., 2017; Назарова Н.М. ва бошқ., 2019).

Мамлакатимизда ошқозон-ичак трактининг тери ва шиллиқ пардаларида одам папилломавирус инфекцияси (ПВИ) репродуктив ёшдаги одамларда ҳам, болаларда ҳам кенг тарқалган. Ўзбекистон Республикасининг расмий давлат

статистика маълумотларига кўра, 2012 йилда вульгар сиғил билан касалланиш даражаси ҳар 100 минг аҳолига 26,0 ни ташкил этган. Бироқ, бу кўрсаткич аҳолининг инсон папилломавируслари (ХПВ) билан инфекциясининг ҳақиқий кўламини ақс эттирмайди, чунки инфекциянинг субклиник ва яширин шакллари қайд этилмаган (Арифов С.С., Набиев Т.А., 2000).

Шунинг учун клиник, иммунологик ва биокимёвий хусусиятларини комплекс ўрганиш папиллома вирусли инфекция билан оғриган болалар диагностикаси ва терапиясида муҳим аҳамият касб этади. Юқорида кўрсатилган параметрларни текшириш инфекция патогенезини чуқурроқ тушуниш ҳамда папиллома вирусли инфекция билан оғриган болаларни даволашнинг дифференциацияланган усулини ишлаб чиқиш имконини беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 01980006703 рақамли илмий-тадқиқот мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда папиллома вирусли инфекция терапияси ва профилактикасига дифференциацияланган ёндашувни оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда одам папилломавируси инфекциясининг клиник кечиш хусусиятларини аниқлаш;

болаларда одам папилломавируси инфекциясининг ривожланишидаги иммунологик механизмларни баҳолаш;

полимераза занжир реакцияси (ПЗР) ёрдамида бемор болаларда юқори ва паст онкогенлик хавфи мавжуд папилломавирусларнинг турларини аниқлаш;

болаларда одам папилломавируси инфекциясини даволаш ва олдини олиш учун патогенетик асосланган ёндашувларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ОПВнинг турли клиник шакллари билан оғриган 3 ёшдан 17 ёшгача бўлган 98 нафар болалар текширилган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб терининг шикастланган жойларидан олинган биоптатлар, папиллома вирусли инфекция бўлган болаларнинг қон зардоби ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумий клиник, дерматоскопик, ноинвазив, иммунологик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

клиник таҳлиллар асосида 98 нафар бемор болаларда папилломавирусли зарарланишларнинг энг кўп локализацияси кўл панжалари 85,7%, оёқ панжалари терисида 8,2% ва 6,1% ҳолларда кўл, оёқ панжалари ва тана терисида жойлашиш комбинацияси бўлиб, 77% ҳолатда зарарланиш элементларининг веррукоз характердаги папулалар билан намоён бўлиши, болалик даврида терининг ушбу соҳаларининг ОПВларига юқори даражада заифлиги ва инвазивлиги исботланган;

вирусли сўгаллар билан касалланган болаларда иммун тизими фаолиятининг бузилиши цитокин профилининг дисбаланси билан ифодаланадиган ЎНО- α концентрациясининг ўртача $33,01 \pm 1,21$ пг/мл ошиши, ИЛ-4 концентрациясининг $1,56 \pm 0,06$ пг/мл, ИНФ- α $37,71 \pm 0,77$ пг/мл ва ИНФ- γ $16,30 \pm 0,35$ пг/мл пасайиши, вирусли касаллик жараёнининг асосий патогенетик триггери бўлиб хизмат қилиши ва иммун тизимининг Т-хелпер хужайравий иммун жавоби турдаги фаолияти исботланган;

оддий сўгаллар билан касалланган 98 нафар бемор болалар тери биоптатларида ПЗР генотиплаш усули орқали ОПВларнинг паст (HPVlr 58,5%) ва юқори (HPVhr 9,2%) онкоген хавфга эга турларининг юқори даражада 67,7% аниқланиши, HPVlr 6 турининг 29,2% да, HPVlr 11 турининг 12,3% да ва HPVlr 6 ва HPVlr 11 турларининг 12,3% комбинацияланган холда учраши патологик жараённинг онкологик трансформацияга хавфсиз кечиши ва ОПВларининг контакт йўли орқали юқиши исботланган;

болаларда вирусли сўгалларни даволашда вирусга қарши иммунокоррекцияловчи "Гроприносин" препаратини ва зарарланиш ўчоқларини СО2 лазер ёрдамида деструкция қилиш орқали ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган комплекс даволаш усулини қўллаш асосида ИЛ-4 $1,92 \pm 0,07$ пг/мл, ИНФ- α $42,24 \pm 0,99$ пг/мл, ИНФ- γ $20,02 \pm 0,40$ пг/мл цитокинлар дисбалансининг тикланиши, ЎНО- α $24,01 \pm 1,18$ пг/мл концентрациясининг пасайиши ва рецидивлар сонининг 89%га қисқариши, орқали болалар ўртасида одам папилломавируси инфекциясининг тарқалишини олдини олишга ёрдам бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

болаларда папилломавирус инфекциясининг клиник кечишидаги, лаборатор асосий цитокинлар кўрсаткичларининг ИЛ-4, ЎНО- α , ИФН- α , ИНФ- γ , паст ва юқори онкопотенциалликга эга ПВИларнинг генотипланиш (ПЗР) ўзига хос хусусиятлари асосида даволашда оптималлаштирилган комплекс усул ишлаб чиқилиши ва амалиётга тадбиқ этилиши билан асосланган.

болаларда вирусли сўгалларни даволашда ишлаб чиқилган ва амалиётга жорий этилган комплекс усул вирусга қарши таъсир этувчи Гроприносин препарати билан биргаликда СО2 лазери ёрдамида сўгалларни деструкциялаш, асосий цитокинларнинг ИЛ-4, ЎНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ мувозанатини тиклашга ва касалликнинг рецидивларининг сонини камайтиришга имкон бериши билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, дерматоскопик, ноинвазив ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий

тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқот натижаларига кўра, вирусли сўгаллар билан касалланган болаларда клиник кечишидаги ўзига хос хусусиятлари, иммун тизими фаолиятининг бузилишида асосий цитокин профилининг патогенетик триггери бўлиб хизмат қилиши ва иммун тизимининг Т-хелпер хужайравий иммун жавоби турдаги фаолияти одам папилломавируси инфекцияси келтириб чиқарадиган касалликларнинг ривожланиши ва қайталанишига олиб келадиган иммун жавобнинг фаолияти билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, одам папилломавируси билан касалланган болаларни даволашнинг комплекс усули ишлаб чиқилган ва амалиётга жорий этилган комплекс усул вирусга қарши таъсир этувчи Гроприносин препарати билан биргаликда СО₂ лазери ёрдамида сўгалларни деструкциялаш, асосий цитокинларнинг мувозанатини тиклашга ва касалликнинг рецидивларининг сонини камайтиришга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Болаларда папилломавирус инфекциясини ташхислаш ва даволаш бўйича олинган натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: клиник тахлиллар асосида 98 нафар бемор болаларда папилломавирусли зарарланишларнинг энг кўп локализацияси қўл панжалари 85,7%, оёқ панжалари терисида 8,2% ва 6,1% ҳолларда қўл, оёқ панжалари ва тана терисида жойлашиш комбинацияси бўлиб, 77% ҳолатда зарарланиш элементларининг веррукоз характердаги папулалар билан намоён бўлиши, болалик даврида терининг ушбу соҳаларининг ОПВларига юқори даражада заифлиги ва инвазивлиги исботланганлиги Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилояти ҳудудий филиалида 2023 йил 25 ноябрдаги 34-сонли буйруғи билан ва 2-туманлараро тери-таносил касалликлари диспансерида 2023 йил 27 ноябрдаги 18-сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли баённомаси хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* асосий клиник кўрсаткичларни аниқлаш папилломавирусли инфекцияни ташхислашда муҳим мезон бўлиб, уларнинг локализацияси хусусиятларини ва патологик жараённинг ривожланиш динамикасини ҳисобга олган ҳолда касалликни эрта босқичда аниқлаш имконини беради, бу эса патологик жараён ўчоқларини санация қилиш билан эрта терапияни ўтказиш, касалликнинг қайталанишининг олдини олиш ва ПВИни тарқалишининг олдини олиш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* асосий клиник кўрсаткичларни аниқлаш, патологик жараён ўчоқларини санация қилиш билан эрта терапияни ўтказиш, касаллик қайталанишининг олдини олиш ва болалар орасида ПВИни тарқалишининг олдини олиш 98 нафар бемор учун бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 17640000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** папилломавирус инфекцияси билан касалланган болаларни эрта

ташхислаш ва даволаш бир нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 90000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: вирусли сўғаллар билан касалланган болаларда иммун тизими фаолиятининг бузилиши цитокин профилининг дисбаланси билан ифодаланадиган ЎНО- α концентрациясининг ўртача $33,01 \pm 1,21$ пг/мл ошиши, ИЛ-4 концентрациясининг $1,56 \pm 0,06$ пг/мл, ИНФ- α $37,71 \pm 0,77$ пг/мл ва ИНФ- γ $16,30 \pm 0,35$ пг/мл пасайиши, вирусли касаллик жараёнининг асосий патогенетик триггери бўлиб хизмат қилиши ва иммун тизимининг Т-хелпер хужайравий иммун жавоби турдаги фаолияти исботланганлиги Ўзбекистон Республикаси Дерматовенерология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Жиззах вилояти ҳудудий филиали клиник амалиётига 25.11.2023 йилдаги 34-сонли буйруғи билан ва 2-сонли туманлараро теританосил касалликлари диспансери клиник амалиётига 27.11.2023 йилдаги 18-сонли буйруғи билан жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли баённомаси хулосаси).

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: асосий иммунологик кўрсаткичларни эрта аниқлаш иммун тизимининг фаолият турини баҳолашга имкон беради, бу эса вирусга қарши иммун тизими жавобининг муҳим қисми бўлган иммунопатогенетик терапияни тўғри танлашга, ПВИни санация қилиш ва шу билан эрта босқичда касалликнинг қайталанишини олдини олиш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ситокин профили ва иммунитет тизимининг фаолият турини аниқлаш билан эрта ташхислаш, ОПВ билан оғриган болаларда иммунокоррекцияловчи терапияни адекват танлаш 98 нафар бемор учун бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 12740000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** папилломавирус инфекцияси билан касалланган болаларни эрта ташхислаш ва даволаш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 130000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: оддий сўғаллар билан касалланган 98 нафар бемор болалар тери биоптатларида ПЗР генотиплаш усули орқали ОПВларнинг паст (HPVlr 58,5%) ва юқори (HPVhr 9,2%) онкоген хавфга эга турларининг юқори даражада 67,7% аниқланиши, HPVlr 6 турининг 29,2% да, HPVlr 11 турининг 12,3% да ва HPVlr 6 ва HPVlr 11 турларининг 12,3% комбинацияланган холда учраши патологик жараённинг онкологик трансформацияга хавфсиз кечиши ва ОПВларининг контакт йўли орқали юқиши исботланганлиги Жиззах вилояти ҳудудий филиали Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 25 ноябрдаги 34-сонли буйруғи ва 2-туман аро теританосил касалликлари диспансерининг 2023 йил 27 ноябрдаги 18-сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли баённомаси хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** онкопотенциал паст ва юқори хавфга эга бўлган ОПВларни эрта ташхислаш пролифератив патологик жараённинг кечиш турини аниқлашга имкон беради, бу эса терапияни тўғри танлашга ва ПВИни тарқалишини олдини олишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ОПВни эрта ташхислаш, ОПВ билан касалланган болаларни вирусга қарши даволашни адекват танлаш асосида 98 нафар бемор учун бюджет ва бюджетдан ташқари

маблағларни 12740000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** папилломавирус инфекцияси билан касалланган болаларни эрта ташхислаш ва даволаш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 130000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: болаларда вирусли сўгалларни даволашда вирусга қарши иммунокоррекцияловчи "Гроприносин" препаратини ва зарарланиш ўчоқларини СО2 лазер ёрдамида деструкция қилиш орқали ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган комплекс даволаш усулини қўллаш асосида ИЛ-4 $1,92 \pm 0,07$ пг/мл, ИНФ- α $42,24 \pm 0,99$ пг/мл, ИНФ- γ $20,02 \pm 0,40$ пг/мл цитокинлар дисбалансининг тикланиши, ЎНО- α $24,01 \pm 1,18$ пг/мл концентрациясининг пасайиши ва рецидивлар сонининг 89%га қисқариши, орқали болалар ўртасида одам папилломавируси инфекциясининг тарқалишини олдини олишга ёрдам бериши исботланганлиги Жиззах вилояти ҳудудий филиали Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 25 ноябрдаги 34-сонли буйруғи ва 2-сонли туманлараро тери-таносил касалликлари диспансерининг 2023 йил 27 ноябрдаги 18-сонли буйруғи билан клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 25 сентябрдаги 6-сонли баённомаси хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** папилломавирус инфекциясини даволашнинг ишлаб чиқилган комплекс усули ПВИнинг патологик ўчоқларини эрта санация қилиш, касалликнинг қайталаниш сонини камайтириш имконини беради, бу эса болалар орасида папилломавирус инфекциясининг тарқалишининг олдини олишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ишлаб чиқилган комплекс даволаш усулининг жорий этилиши 98 нафар бемор учун бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 16660000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. **Хулоса:** папилломавирус инфекцияси билан касалланган болаларни эрта ташхислаш ва даволаш бир нафар бемор ҳисобига бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларни 170 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 89 бетни ташкил этади.

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 очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда папилломавирусли инфекция терапияси ва профилактикасига дифференциаланган ёндашув**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотлар асосида болаларда папиллома вирусли инфекция этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари, шунингдек, уни келтириб чиқарувчи омилларнинг ўрни таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Папиллома вирусли инфекцияни даволашнинг замонавий методлари изоҳланиб, мазкур тери касаллигига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Биологик объектларни текширишга ёндашувларнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, папиллома вирусли инфекция билан оғриган беморларни даволаш самарадорлиги даражалари, шунингдек, тадқиқотнинг клиник, иммунологик, дерматоскопик усуллари ҳамда олинган натижалар келтирилган.

3 ёшдан 17 ёшгача бўлган 98 нафар папиллома вирусли инфекция билан оғриган бемор тадқиқотнинг объекти бўлиб ҳисобланди. Шундан 41 нафари (41,8%) ўғил бола ва 57 нафари (58,2%) қиз бола. Маълумотлардан кўриш мумкинки, 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган бемор болалар 21 нафар (21,4%), 6 ёшдан 10 ёшгача – 43 нафар (43,9%) ҳамда 11 ёш ва ундан катталар – 34 нафар (34,7%)ни ташкил этди.

Папиллома вирусли инфекция билан касалланиш давомийлиги 1 ойдан 1 йилгача бўлган муддатни ташкил этди, шундан, касалликнинг давомийлиги беморларнинг 29 нафар (29,6%)ида – 1 ойдан 3 ойгача, 48 нафар (49,0%)ида – 4 ойдан 6 ойгача ҳамда 21 нафар (21,4%)ида – 7 ойдан 1 йилгача бўлган муддатларда қайд этилди. Сўровнома ва текшириш йўли билан беморларнинг 49 нафар (50,0%)ида – шикастланиш элементлари жуда санокли (1 тадан 3 тагача папиллома), 33 нафар (33,7%)ида – 4 тадан 6 тагача папиллома эканлиги ва улар катталашмаганлиги аниқланди. Қолган 10 нафар (10,2%)ида – бир пайтнинг ўзида кўплаб папилломалар пайдо бўлганлиги (7 тадан 10 тагача) ҳамда 6 нафар (6,1%)ида – 11 тадан 15 тагача папиллома бўлиб, уларнинг ўсиб бориши қайд этилган.

Текширилаётган бемор болаларнинг анамнестик маълумотлари ўрганилганда беморларнинг 18 нафари (18,4%) – аллергик касалликлардан, 28 нафари (28,6%) – эндокрин тизим касалликларидан (турли даражали бўқоқ) азият чекиши, 20 нафар (20,4%)ида – ЛОР аъзолари касалликлари (сурункали тонзиллит), 6 нафар (6,1%)ида – нафас олиш йўллари касалликлари (бронхит), 7 нафар (7,1%)ида – ошқозон-ичак тракти касалликлари, 6 нафар (6,1%)ида – жигар ва ўт қопи касалликлари, 48 нафар (49,0%)ида – темир танқислиги камқонлиги мавжудлиги аниқланди.

Клиникага мурожаат қилишгунига қадар бемор болаларнинг 92 нафари (93,9%) вирусга қарши препаратларни ичга, парентерал қабул қилиш ёки терапиянинг деструктив усуллари қўллаш билан муваффақиятсиз даволанган. Клиник-анамнестик таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, 93,5% ҳолатда вақтинчалик самарага эришилган ҳамда 6,5% ҳолатда олинган терапия самарасининг йўқлиги кузатилган, 92,4% ҳолатда эса касалликнинг қайталанишлари қайд этилган.

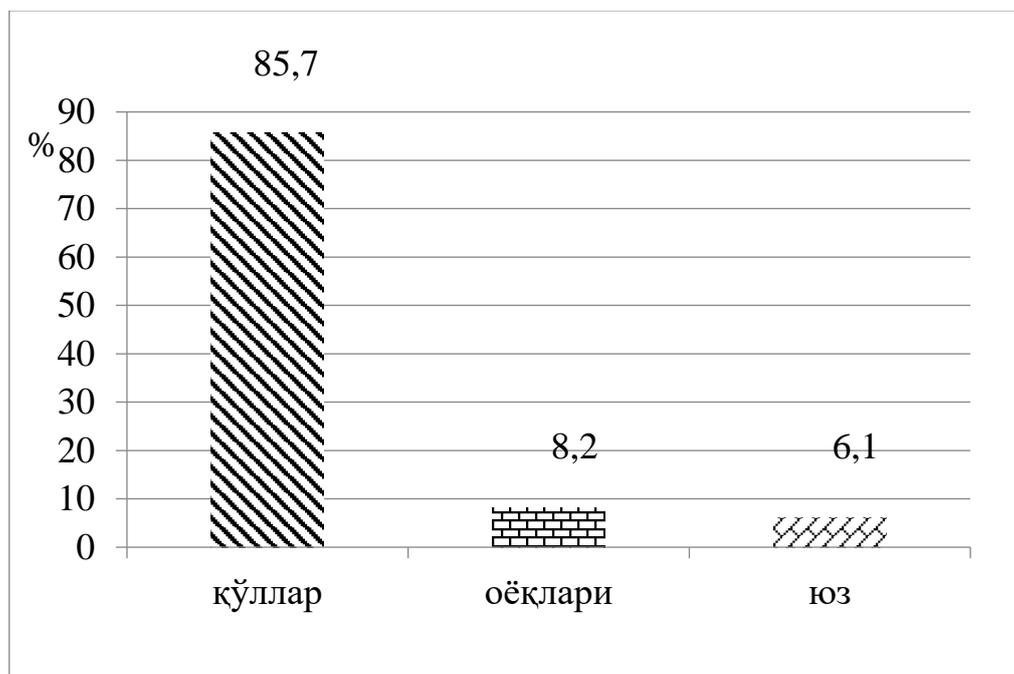
Шундай қилиб, клиник материаллар таҳлили шуни кўрсатдики, папилломавирусли инфекция билан оғриган бемор болалар орасида қиз болалар кўпчиликти ташкил этди (58,2%) ва 93,5% ҳолатда даволашнинг вақтинчалик самараси аниқланди, 6,5% ҳолатда – олинган терапия самарасининг йўқлиги кузатилди, 92,4% ҳолатда эса касалликнинг қайталанишлари қайд этилди.

Одам биологик материалида ОПВ вируслари ДНК фрагментлари ПЦР Real-time усулида аниқланди.

Қон зардобидаги цитокинлар (интерферонлар) иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида текширилди.

Диссертациянинг «**Турли ёш гуруҳларидаги болаларда папиллома вирусли инфекция клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида олиб борилган клиник, дерматоскопик ва иммунологик текширишлардан олинган натижалар келтирилган.

Папилломавирусли инфекция билан оғриган 98 нафар бола кузатув остида бўлди. Улардан 84 нафарида (85,7%) ПВИ сўгаллар кўринишида кўл бармоқларида, 8 нафарида (8,2%) - оёқ тагларида ва 6 нафарида (6,1%) - юзда локализацияланди (1-расм).



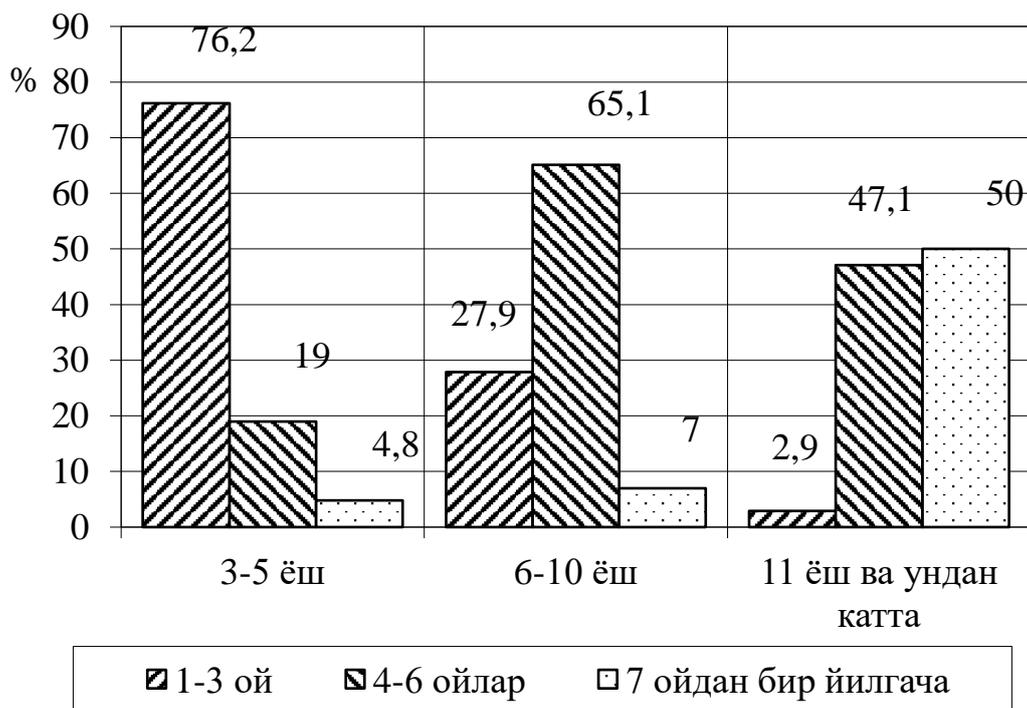
1-расм. Папиллома вирусли инфекция билан оғриган болалар терисида патологик элементлар локализацияси.

Клиникага мурожаат қилган пайтда бемор болалар, асосан, тананинг у ёки бу қисмида ўсимталар пайдо бўлганидан шикоят қилишди. Субъектив ҳиссиётлар деярли қайд этилмади. Текширилган шахслар орасида фақат 5 нафар (5,1%) бемор бола ўсимталар атрофида енгилгина куйиш ҳисси ҳамда ўсимта атрофида оғриқ борлигини қайд этишди.

Папиллома вирусли инфекция клиник кечишининг ўзига хос хусусиятларини ўрганиш мақсадида болалар учта ёш гуруҳига ажратилди. Улардан 21 нафар (21,4%) бола – 3 ёшдан 5 ёшгача, 43 нафари (43,9%) – 6 ёшдан 10 ёшгача ва 34 нафари (34,7%) – 11 ёш ва ундан катта.

Ёшга боғлиқ ҳолда бемор болаларнинг жинси ўрганилганда 1 ёшдан 5 ёшгача (ўғил болалар – 10 нафар, қиз болалар – 11 нафар) ҳамда 6 ёшдан 10 ёшгача (ўғил болалар – 21 нафар, қиз болалар – 22 нафар) бўлган беморлар миқдорий нисбатда катта фарққа эга эмаслиги аниқланди. 11 ёш ва ундан катта ёшли бемор болалар гуруҳида ўғил болаларга нисбатан (10 нафар) қиз болалар кўпчиликти ташкил этди (24 нафар).

Касалликнинг давомийлиги ҳам болаларда ёшга боғлиқ ҳолда айрим фарқларга эга бўлди. Папилломавирусли инфекция билан оғриган 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларнинг кўпчилигида (21 нафар боладан 16 нафарида) касалликнинг давомийлиги 1 ойдан 3 ойгачани ташкил этди; 6 ёшдан 10 ёшгача бўлган бемор болаларда касаллик давомийлиги 4 ойдан 6 ойгача бўлди (43 нафар боладан 28 нафарида), 11 ёш ва ундан катта болалар гуруҳида ушбу кўрсаткич 4 ойдан 6 ойгача (34 нафар боладан 16 нафарида) ва 7 ойдан 1 йилгача бўлди (34 нафар боладан 17 нафарида) бўлди (2-расм).



2-расм. ОПВ билан оғриган турли ёш гуруҳларига мансуб болаларнинг касаллик давомийлигига кўра тақсимланиши. 3–5 ёш / 6–10 ёш / 11 ёш ва ундан катта / 1–3 ойлик / 4–6 ойлик / 7 ойдан 1 йилгача

Турли ёш гуруҳларидаги болаларда папиллома вирусли инфекциянинг клиник кечиши ўрганилганда жуда кичик ёшдаги болаларда (4 ёшдан кичик) одам папиллома вируси инфекциясининг кўзга ташланадиган кўринишлари сирасига ўткир кондиллома ҳам кириши аниқланди. Бундай шикастланишларнинг катта қисми ОПВнинг 6 ва 11 типлари натижаси бўлиб ҳисобланди. Анамнез таҳлиллари шуни кўрсатдики, янги туғилган чақалоққа дастлаб онанинг ўзи ОПВнинг асосий юктирувчиси бўлган, бошқа ёш гуруҳларида эса ОПВнинг кейинги инфекциялари горизонтал равишда сўлак ёки бошқа контакт воситалари орқали узатилган.

Таъкидлаш жоизки, болаларда, асосан, нафақат горизонтал, балки шу билан бирга вертикал узатилиш орқали ҳам юктирилувчи тери сўгаллари кенг тарқалган.

Терида жойлашувига кўра ОПВ элементлари яллиғланиш характерига эга бўлмаган, аниқ чегараларга эга, юзаси веррукоз бўлган эпидермал папула кўринишида тақдим этилди ва улар, асосан, терининг соғлом қисмида кузатилди. Папулалар ранги оч пушти, кулранг-оқишдан тўқ жигарранггача бўлди. Пайпаслаб кўрилганда папулалар юмшоқ, эластик консистенцияга эга, оғриқсиз. Папулалар сони битта-яримтадан (1–3 та) бир нечтагача (10–15 та ва ундан ортиқ) ўзгариб турди (3-расм).



3-расм. Терида ОПВ (сўгал)ларнинг жойлашиши.

ОПВ билан боғлиқ клиник манзарани билиш болалар ва ўсмирлар адекват диагностикаси ва патогенетик даволашда асос бўлиб хизмат қилади.

Юқори сезувчан полимераз занжир реакцияси одам папиллома вируси (ОПВ) ДНКсининг юқори ва паст хавфини ҳатто сўгалларнинг асимптом шаклларида ҳам жуда эрта босқичларда аниқлайди, бу терапевтик ва профилактик чораларни имкон қадар тезроқ бошлаш имконини беради. Шунинг учун биз ташхислашнинг ушбу усулидан фойдаланиб папиллома вирусли инфекция билан оғриган болаларда ОПВнинг идентификацияси ва дифференциациясини амалга оширишни мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик.

ПЗР-диагностикаси OneStep комплектациясидаги ФЛУОРОПОЛ-РВ формати тўпламининг баённомасига мувофиқ амалга оширилди.

Тестдан ўтказиш папилломовирусларнинг – HPV 1r – Human papillomavirus low risk ва HPV hr – Human papillomavirus high risk тури бўйича амалга оширилди.

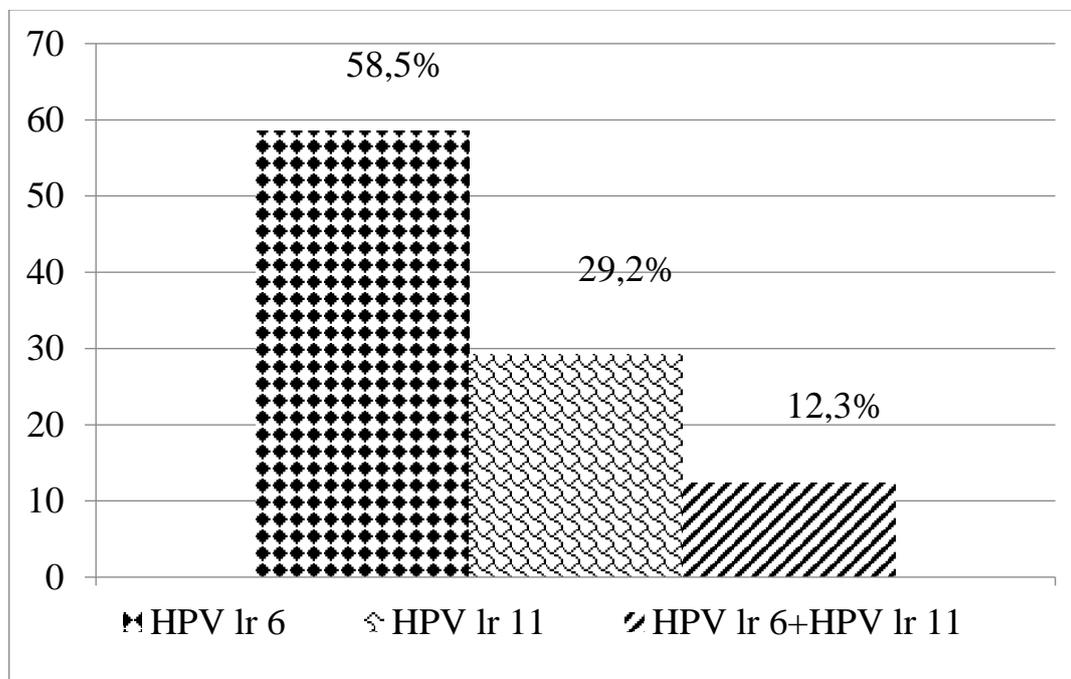
Терининг шикастланган қисмларидан олинган биоптатлар (сўгалларнинг элементлари) тадқиқотнинг материали бўлиб хизмат қилди.

Текширишлар папиллома вирусли инфекция (сўгаллар) билан оғриган 98 нафар бемор болаларда ўтказилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, папиллома вирусли инфекция билан текширилган тери биоптатларида бемор болаларнинг 65 нафар (66,3%)ида ПЗРда HPV 1r мавжудлигига мусбат натижа олинди, бу

касалликнинг вирусли генезини тасдиқлайди. Қолган 33 нафар (33,7%) бемор болада тест натижалари манфий бўлди.

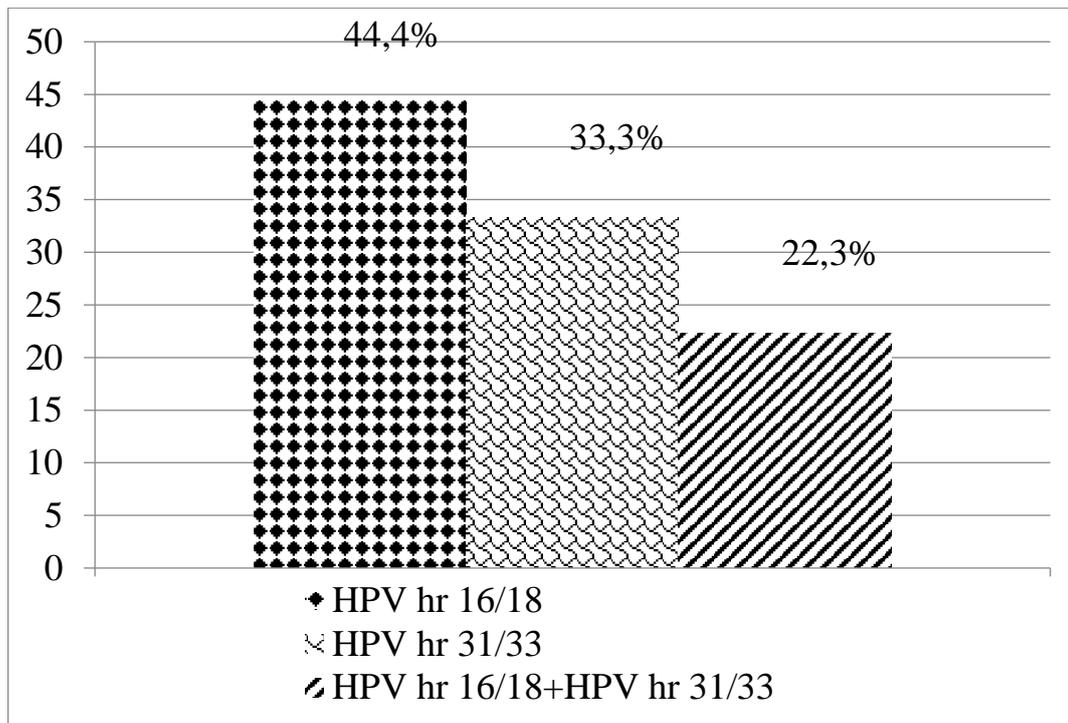
ОПВ билан мусбат натижа бўлган 65 нафар бола, 38 нафар (58,5%) бемор болада HPV hr 6, 19 нафар (29,2%) беморда – HPV hr 11 ва 8 нафар (12,3%) беморда одам папиллома вирусининг HPV hr 6 ва HPV hr 11 типлари бирикуви аниқланди (4-расм).



4-расм. Биоптатларда ПЗР усулида ОПВ идентификациясининг кўрсаткичлари.

Ушбу тадқиқотнинг кейинги босқичларида папиллома вирусли инфекция билан оғриган болаларда юқори хавафга эга папиллома вирусининг (HPV hr) мавжудлиги текширилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 98 нафар текширилган болаларнинг фақат 9 нафар (9,2%)ида ПЗРда HPV hr мавжудлигига мусбат натижа олинди, қолган 89 нафар (90,8%) болада ПЗРда тест натижалари манфий бўлди.

ОПВ билан мусбат натижа олинган 9 нафар, 4 нафар (44,4%) беморда HPV hr 16/18, 3 нафар (33,3%)ида – HPV hr 31/33 ва 2 нафар (22,3%)ида – одам папиллома вирусининг HPV hr 16/18 ва HPV hr 31/33 типлари бирикуви қайд этилди (5-расм).



5-расм. Биоптатларда ПЗР усулида ОК идентификацияси кўрсаткичлари.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, папиллома вирусли инфекция билан оғриган беморларда, асосан, паст хавфга эга HPV 1г папиллома вируслари аниқланади, шунинг учун болаларда папиллома вируслар оддий сўгал кўринишида намоён бўлади. Таъкидлаш жоизки, комплекс усуллар таркибига бемор болаларни текширишда қўлланадиган ПЗР-диагностика усулининг киритилиши терининг вирусли касалликларини эрта ташхислаш имконини беради, бу инфекцияни даволаш ва унинг тарқалишининг олдини олишда муҳим аҳамият касб этади.

Папиллома вирусли инфекция билан оғриган 98 нафар болада цитокинли мақом ҳолатини текширишдан олинган натижалар 14 нафар соғлом болалардан олинган натижалар билан таққосланди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

**Папиллома вирусли инфекция билан оғриган болаларда айрим
citoкинларнинг кўрсаткичлари (M±m)**

Цитокинлар	Назорат гуруҳи, n=14	ОПВ билан оғриган болалар, n=98
IL-4, пг/мл	1,97 ± 0,16	1,56 ± 0,06*
FNO-α, пг/мл	14,32 ± 0,59	33,01 ± 1,21*
INF-α, пг/мл	44,71 ± 2,01	37,71 ± 0,77*
INF-γ, пг/мл	21,21 ± 0,79	16,30 ± 0,35*

Эслатма: p – назорат гуруҳига нисбатан маълумотларнинг ишончилиги; * – p<0,001.

Жадвалдан кўришимиз мумкинки, ОПВ билан оғриган болалар қон зардобида даволаш бошлангунга қадар FNO-α яллиғланиш олди цитокини концентрациясининг назорат гуруҳи кўрсаткичлари (p<0,001)га нисбатан статистик жиҳатдан ишончли ортиши кузатилди ва у назорат гуруҳида 14,32±0,59 пг/мл бўлгани ҳолда ўртача 33,01±1,21 пг/мл га тенглашди. Аксинча, IL-4 яллиғланишга қарши цитокини таркиби ушбу гуруҳда ишончли паст бўлди (p<0,001) ва назорат гуруҳидаги 1,97±0,16 пг/мл га қарши ўртача 1,56±0,06 пг/мл ни ташкил этди.

Интерферонлар таркибини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳдаги беморлар қон зардобида INF-α концентрациясининг ҳам (p<0,001), INF-γ концентрациясининг ҳам (p<0,001) назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли пасайиши қайд этилди ва улар назорат гуруҳида мос ҳолда 44,71±2,01 пг/мл ва 21,21±0,79 пг/мл бўлгани ҳолда ўртача 37,71±0,77 пг/мл ва 16,30±0,35 пг/мл га тенглашди.

Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, папиллома вирусли инфекция билан оғриган болаларнинг қон зардобида яллиғланиш олди FNO-α цитокини даражасининг ошиши ҳамда IL-4, INF-α ва INF-γ концентрациясининг пасайиши билан намоён бўлувчи цитокинли мақомнинг бузилиши кузатилади.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, ПВИ билан оғриган болаларда қон плазмасида ситокин профилидаги номуносивлик мавжудлиги аниқланди, бу ўНО-α типдаги яллиғланиш ситокинлари концентрациясининг ошиши ва ИЛ-4, ИНФ-α ва ИНФ-γ даражасининг пасайиши билан ифодаланди.

Цитокин спектри таҳлили шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳдаги болаларда қон плазмасидаги INF-α (p<0,001) ва INF-γ (p<0,001) концентрацияларининг назорат гуруҳига нисбатан пасайиши статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлди. Бунда ситокин мувозанатининг бузилиши инфекцион жараённинг бошланишида асосий омил сифатида намоён бўлади. Ситокин ҳолатининг бузилиши (FNO-α даражасининг кўтарилиши ҳамда ИЛ-4, INF-α ва INF-γ концентрацияларининг пасайиши) иммунитет тизимининг ишидаги номуносивликлардан далолат беради. Бу эса болаларда папилломавирус инфекцияси ривожланишининг асосий сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Шу сабабли, ушбу патологияга эга бўлган бемор болаларни даволашда ситокин ҳолатини тўғрилаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Шу сабабли, мазкур патологияга чалинган бемор болаларни даволашда ситокин ҳолатини тузатиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, папилломавирус инфекцияси билан касалланган болаларда ситокин ҳолатининг фаолиятида маълум ўзгаришлар кузатилади. Бу эса ушбу ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда болаларда папилломавирус инфекциясини даволашнинг комплекс усулини ишлаб чиқиш учун асос бўлди.

Ўтказилган даволашга кўра, беморлар 2 гуруҳга бўлинди: биринчи гуруҳга CO₂ лазер усули ёрдамида сўгалларни олиб ташлаш муолажаси ўтказилган 43 нафар бемор кирди; иккинчи гуруҳга эса CO₂ лазер усули билан сўгалларни олиб ташлаш муолажаси ўтказилган ҳамда вирусга қарши ва иммунитет кучайтирадиган "Гроприносин" препаратини қабул қилган 55 нафар бемор киритилди.

Гроприносиннинг (инозин пранобекс) вирусга қарши таъсир механизми асосида вирусли РНК ва айрим вирусларнинг кўпайишида иштирок этувчи дигидроптероатсинтетаза ферментининг ингибитсияланиши ётади. Бу жараён лимфотситар ҳужайралар мРНК синтезининг вируслар томонидан бостирилишини кучайтиради, натижада вирусли РНК синтези ва вирус оксилларининг трансляцияси пасаяди. Бундан ташқари, гроприносин лимфотситларда вирусга қарши фаолликка эга бўлган альфа ва гамма интерферонлар ишлаб чиқарилишини оширади. Гроприносин 500 10 кун давомида кунига 3 маҳал 1 таблеткадан қабул қилиш учун буюрилди. 3 ёшдан катта болаларга (тана вазни 15-20 кг дан юқори бўлганларга) кунлик доза тана вазнининг ҳар килограммига 50 мг ҳисобида (ҳар 5 кг тана вазнига 1/2 таблетка) белгиланиб, 10 кун мобайнида кунига 3 марта қабул қилишга бўлиб берилади.

Ўтказилган даволашнинг самарадорлик мезонлари теридаги яраларнинг битиш муддати ва касалликнинг қайта юзага чиқиш даражаси эди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, оддий сўгалли бемор болаларда CO₂ лазер ва гроприносин усули билан сўгал олиб ташланган беморлар гуруҳида теридаги яраларнинг эпителизацияси ўртача $8,9 \pm 0,16$ кунда тугаган бўлса, фақат CO₂ лазер усули билан сўгал олиб ташланган беморлар гуруҳида эса бу жараён $12,9 \pm 0,19$ кунда якунланган.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, сўгалларни CO₂ лазер ва гроприносин усули билан олиб ташлаш, электрокоагуляция усулига нисбатан теридаги яраларнинг эртароқ эпителизацияланишига ёрдам беради.

CO₂ лазери ва гроприносин билан маҳаллий оксалеин суртмаси ёрдамида сўгалларни олиб ташлаш ўтказилган беморлар гуруҳида барча текширилган беморларда тўлиқ клиник соғайиш қайд этилди ва уларни 1 йил давомида

кузатиш шуни кўрсатдики, ушбу даволаш усулидан кейин ПВИни даволашда касалликнинг қайталаниши кузатилмайди. Сўгалларни фақат CO₂ лазер усули билан олиб ташланган беморларда 1 йил давомида кузатув натижасида 86,0% (43 бемордан 37 нафарида) да клиник соғайиш, 6 (14,0%) да рецидив қайд этилган, шу жумладан 2 беморда 2 ой ичида, 1 беморда 3 ойдан кейин ва 3 ҳолатда 8 ойдан кейин.

Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар шуни кўрсатадики, сўгалларни CO₂ лазер ва гроприносин усули билан олиб ташлаш, фақат CO₂ лазер усули билан олиб ташлашга нисбатан касалликнинг қайта юзага чиқиши кузатилмайди.

ХУЛОСА

«Болаларда папиллома вирусли инфекция терапияси ва профилактикасига дифференциал ёндашув» мавзусида мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Папиллома вирусли инфекция билан оғриган 98 нафар бемор боладан олинган клиник материалларни ўрганиш асосида ОПВ элементлари (сўгаллар) беморларнинг 85,7% ида – қўл бармоқларида, 8,2% ида – оёқ қафтларида, 6,1% ида – турли комбинациялар ва бирикувлар билан юзларда локализацияланиши аниқланди.

2. Бемор болаларда папиллома вирусли инфекция билан касалланиш ҳолати жинс ва ёшга боғлиқ ҳолда ўрганилганда 1 ёшдан 5 ёшгача ҳамда 6 ёшдан 10 ёшгача бўлган беморларда миқдорий нисбатда кучли фарқ кузатилмади. 11 ёш ва ундан катта ёшли бемор болалар гуруҳида ўғил болаларга нисбатан (10 нафар) қиз болалар кўпчиликти ташкил этди (24 нафар).

3. Папиллома вирусли инфекция билан текширилган бемор болалар орасида тери биоптатларида ПЗР текшируви ўтказилганда беморларнинг 66,3% ида HPV Iг мавжудлигига мусбат натижа аниқланди, улардан 58,5% ида – HPV Iг 6, 29,2% ида – HPV Iг 11 ҳамда 12,3% ида – одам папиллома вирусининг HPV Iг 6 ва HPV Iг 11 типлари бирикуви қайд этилди. Бу шундан далолат берадики, бемор болаларни текширишда фойдаланилувчи комплекс усуллар таркибига ПЗР-диагностика усулининг киритилиши беморларнинг ушбу тоифасида терининг вирусли касалликларини эрта ташхислашни амалга ошириш имконини беради, бу болаларда папиллома вирусли инфекция тарқалишининг олдини олишда муҳим аҳамият касб этади.

4. Папиллома вирусли инфекция билан оғриган бемор болаларда цитокинли мақом тизимида яллиғланиш олди FNO- α цитокини даражасининг ошиши ҳамда IL-4, INF- α ва INF- γ концентрациясининг пасайиши билан намоён бўлувчи бузилишлар кузатилади ва бу ўз навбатида папиллома вирусли инфекция ривожланишида асосий механизмлардан бири бўлиши мумкин.

5. Папиллома вирусли бемор болаларни даволаш учун ишлаб чиқилган ҳамда ўз ичига импульс лазерли фототермолизис билан бирга қўлланувчи вирусга қарши ва иммунитетни модуляцияловчи «Гроприносин» препаратини олган комплекс усул ижобий терапевтик самара беради ва қайталанишларнинг камайишига олиб келади, шунингдек, касалликнинг қайталанишлари сонини камайтиради, организмнинг цитокинли мақом кўрсаткичларида аниқланган бузилишларнинг тикланишига ёрдам беради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АДИЛЬГЕРЕЕВА МАДИНА ИСКАНДЕРОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ.**

14.00.11-Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2020.3.PhD/Tib1422.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета на сайте (www.tashpmi.uz) и на информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Юлдашев Музаффар Акрамович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Вайсов Адхам Шавкатович
доктор медицинских наук, профессор
Рахматов Акрам Баратович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней Dsc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул.Богишамол, дом223. 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 № ___). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел/Факс: +99871262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.

(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года.

А.В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Набиев

Учёный секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

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 мире проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), в последние годы привлекает особое внимание в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя. По данным ВОЗ «...Около 85% сексуально активных женщин и 90% сексуально активных мужчин инфицируется ВПЧ в течение всей жизни. 660 млн человек в мире уже инфицировано ВПЧ (12 % населения планеты). 750 тысяч случаев ВПЧ-ассоциированных раков и 32 млн случаев аногенитальных бородавок ежегодно регистрируются в мире. Ежегодно более 300 тысяч человек умирают от раковых заболеваний, вызванных ВПЧ»³. Рост заболеваемости населения среди популяции, недостаточная изученность патогенетических механизмов и прогностических факторов обуславливают необходимость проведения научных исследований по данному заболеванию.

В мире эпидемия ВПЧ-инфекции у взрослых не могла не отразиться на показателях распространенности этой инфекции и у детей. Именно поэтому заболеваемость обычными бородавками у детей увеличивается. Распространенность инфекции среди детей и молодых взрослых составляет 10%, о чем свидетельствует неуклонный рост и распространенность этого заболевания и относительно низкий эффект при использовании общепринятого медикаментозного лечения. Данные современных методов обследования показали, что папилломавирусные поражения у детей и подростков связаны с теми же типами ВПЧ, что и у взрослых, причем в силу физиологических особенностей и незрелости защитных механизмов дети и подростки более уязвимы, чем взрослые.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе ликвидации заболеваний, вызванных различными факторами. В связи с этим решаются такие задачи, как «...дальнейшее улучшение качества оказания квалифицированных медицинских услуг населению и повышение эффективности лечения за счет приближения медицины к населению...».² Исходя из этих задач, среди прочего, целесообразно провести исследование, направленное на изучение подхода к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» ПФ-60, 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» № ПФ-5590, ПЗ-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по

³ ВОЗ 2022, <https://www.who.int/ru/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-hpv>

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», 8 ноября 2019 года «Повышение качества и объем медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и детям по» ПП-4513, решениям ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах» и других нормативных правовых документов, касающихся этой деятельности в известной мере служит данная диссертационная исследовательская работа.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. - «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В мире наиболее частым клиническим проявлением ПВИ у детей являются вульгарные бородавки (МКБ-10, раздел А63.0) - экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, перианальной области. У пациентов с клиническими проявлениями ПВИ выявляются вирусы папилломы человека как низкого, так и высокого онкогенного риска, последние, по данным отечественных и зарубежных учёных, могут быть ассоциированы с интраэпителиальной неоплазией и раком наружных половых органов, анальной области, кожи (Parkin D.M., Bray F., 2006; Ault K.A., 2006; Schiffman M. et al., 2007; Zur Hausen H., 2009; Stanley M., 2010; Fuller C. et al., 2018).

В странах СНГ на современном этапе одним из наиболее эффективных направлений профилактики инфекционных заболеваний является разработка методов прогнозирования течения и осложнений патологического процесса, позволяющих оценить вероятность их возникновения и предупредить развитие. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что определение вирусов папилломы человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обладает большей чувствительностью по сравнению с цитологическим исследованием при прогнозировании онкопатологии (Евдокимов В.В. и др., 2016; Артымук Н.В., Марочко К.В., 2017; Назарова Н.М. и др., 2019; Стуров Н.В. и др., 2019). Лица с положительным результатом тестирования на вирусы папилломы человека рассматриваются, как имеющие потенциальный риск развития онкологической патологии (Стуров Н.В. и др., 2019). Введение количественного метода выявления ВПЧ помогает повысить качество диагностики уже на первых этапах скрининга и, кроме того, позволяет прогнозировать течение инфекции (Евдокимов В.В. и др., 2016; Артымук Н.В., Марочко К.В., 2017; Назарова Н.М. и др., 2019).

В нашей стране папилломавирусная инфекция (ПВИ) кожных покровов и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта широко распространена как у лиц репродуктивного возраста, так и у детей. По данным официальной государственной статистики Республики Узбекистан, показатели заболеваемости вульгарными бородавками в 2012 году составили 26,0 на 100

тысяч населения. Однако этот показатель не отражает истинные масштабы инфицированности населения вирусами папилломы человека (ВПЧ), так как не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции (Арифов С. С., Набиев Т. А., 2000).

До настоящего времени комплексное изучение клинических, иммунологических и биохимических особенностей является одним из значимых в диагностике и лечения у больных детей папилломавирусной инфекцией. Исследования вышеуказанных параметров позволяет глубже понять патогенез и разработать дифференцированного метода лечения больных детей папилломавирусной инфекцией. Необходимость детального изучения указанных проблем подчеркивает актуальность темы данной диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан и является фрагментом плановой работы Ташкентского педиатрического медицинского института (гос. регистрация № 01980006703).

Цель исследования оптимизация подхода к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей.

Задачи исследования:

определить особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у детей;

оценить иммунологические механизмы в развитии папилломавирусной инфекции у детей;

определить типовую идентификацию папилломавирусов высокого и низкого онкопотенциального риска у больных детей с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);

разработать патогенетически обоснованные подходы к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей.

Объектом исследования явились 98 детей в возрасте от 3 до 17 лет с различными клиническими формами ВПЧ.

Предметом исследования явились биоптаты из пораженных участков кожи для постановки ПЦР-диагностики, сыворотка крови для определения основных показателей цитокинового статуса у больных детей папилломавирусной инфекцией.

Методы исследования. В диссертации использовались общеклинические, молекулярно-биологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано клинически наиболее частой локализацией папилломавирусных поражений у 98 больных детей являются кожа кистей рук в 85,7%, кожа стоп в 8,2% и в 6,1% случаях сочетание кожи кистей рук, стоп и туловища, с превалированием элементов поражения в 77% папулами

веррукозного характера, что характеризуется наиболее выраженной уязвимостью данных участков кожных покровов в детском возрасте и высокой инвазивности к ПВИ;

доказано, нарушение функционирования системы иммунитета у детей больных вирусными бородавками, выражающийся в дисбалансе цитокинового профиля увеличением концентрации ФНО- α в среднем $33,01 \pm 1,21$ пг/мл, понижением концентрации ИЛ-4 $1,56 \pm 0,06$ пг/мл., ИНФ- α $37,71 \pm 0,77$ пг/мл и ИНФ- γ $16,30 \pm 0,35$ пг/мл, являющийся основным патогенетическим триггером в течении вирусного процесса с функционированием системы иммунитета по Т-хелперному типу клеточного иммунного ответа;

доказана, высокая 67,7% выявляемость различных типов ПВИ среди обследованных 98 больных детей с обыкновенными бородавками в биоптатах кожи методом генотипирования (ПЦР), как с низким (HPV1r у 58,5%), так и с высоким (HPV1r у 9,2%) онкопотенциальным риском ВПЧ, с превалированием HPV1r 6 у 29,2%, HPV1r 11 у 12,3% и сочетание HPV1r 6 и HPV1r 11 типов у 12,3%, что определило доброкачественное течение патологического процесса и контактный путь распространения ПВИ;

разработан и внедрен патогенетический комплексный метод терапии вирусных бородавок у детей, с применением противовирусного, иммунокорректирующего препарата Гроприносин в комплексе с деструкцией CO₂ лазером очагов поражения, который позволил восстановлению дисбаланса цитокинов ИЛ-4 $1,92 \pm 0,07$ пг/мл, ИНФ- α $42,24 \pm 0,99$ пг/мл и ИНФ- γ $20,02 \pm 0,40$ пг/мл, понижению концентрации ФНО- α $24,01 \pm 1,18$ пг/мл и позволил уменьшить количество рецидивов на 89%, что способствовало профилактике распространения папилломавирусной инфекции среди детей.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обоснованы особенности клинического течения и лабораторных показателей основных цитокинов ИЛ-4, ФНО- α , ИНФ- α и ИНФ- γ , а также генотипирование (ПЦР) низко и высоко онкопотенциальных ВПЧ в течении папилломавирусной инфекции у детей, на основе которого разработан и внедрен в практическое здравоохранение оптимизированный комплексный метод лечения ПВИ.

обоснован разработанный и внедрённый патогенетический комплексный метод терапии вирусных бородавок у детей, с применением противовирусного, иммунокорректирующего препарата Гроприносин в комплексе с деструкцией CO₂ лазером очагов поражения, который способствовал восстановлению дисбаланса цитокинов ИЛ-4, ФНО- α , ИНФ- α и ИНФ- γ и позволил уменьшить количество рецидивов заболевания.

Достоверность полученных результатов обоснована применением современных подходов и методов, использованных в работе, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных

результатов с зарубежными и отечественными исследователями, заключением и подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что на основании исследований установлены особенности клинического течения, основной триггерный патогенетический механизм нарушения цитокинового профиля с типом функционирования иммунной системы по Т-хелперному типу иммунного ответа, приводящие к развитию и рецидивам заболеваний вызванных папилломавирусной инфекцией у детей.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработан и внедрен в практическое здравоохранение комплексный метод лечения больных детей папилломавирусной инфекцией с учетом выявленных нарушений, заключающийся во включении в комплексную терапию папилломавирусной инфекции у детей противовирусного и иммуномодулирующего препарата «Гроприносин», а также метода СО₂ лазерной деструкции очагов поражения.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных данных результатов по диагностике и терапии папилломавирусной инфекции у детей:

первая научная новизна: доказано клинически наиболее частой локализацией папилломавирусных поражений у 98 больных детей являются кожа кистей рук в 85,7%, кожа стоп в 8,2% и в 6,1% случаях сочетание кожи кистей рук, стоп и туловища, с превалированием элементов поражения в 77% папулами веррукозного характера, что характеризуется наиболее выраженной уязвимостью данных участков кожных покровов в детском возрасте и высокой инвазивности к ПВИ, данная научная новизна внедрена приказом в клиническую практику Джизакского областного территориального филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии №34 от 25.11.2023г. и приказом в клиническую практику 2 межрайонного кожно-венерологического диспансера №18 27.11.2023г. (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года, протокол №6). **Социальная эффективность научной новизны:** определение основных клинических показателей, являются важным критерием в диагностике папилломавирусной инфекции, позволяющие выявить заболевание на ранней стадии, с учетом особенностей их локализации и динамикой развития патологического процесса, что дает возможность проведения ранней терапии с санацией очагов патологического процесса, предотвращение рецидивов заболевания и профилактики распространения ПВИ. **Экономическая эффективность научной новизны:** определение основных клинических показателей, проведения ранней терапии с санацией очагов патологического процесса, предотвращение рецидивов заболевания и профилактики распространения ПВИ среди детей, позволило сэкономить 17640000 сум бюджетных и вне бюджетных средств для 98 пациентов. **Заключение:** ранняя диагностика и терапия детей с папилломавирусной инфекцией позволила сэкономить

бюджетные и внебюджетные средства в размере 90000 сум на одного пациента;

вторая научная новизна: доказано, нарушение функционирования системы иммунитета у детей больных вирусными бородавками, выражающийся в дисбалансе цитокинового профиля увеличением концентрации ФНО- α в среднем $33,01 \pm 1,21$ пг/мл, понижением концентрации ИЛ-4 $1,56 \pm 0,06$ пг/мл., ИНФ- α $37,71 \pm 0,77$ пг/мл и ИНФ- γ $16,30 \pm 0,35$ пг/мл, являющийся основным патогенетическим триггером в течении вирусного процесса с функционированием системы иммунитета по Т-хелперному типу клеточного иммунного ответа, данная научная новизна внедрена приказом в клиническую практику Джизакского областного территориального филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии №34 от 25.11.2023г. и приказом в клиническую практику 2 межрайонного кожно-венерологического диспансера №18 27.11.2023г. (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года, протокол №6). **Социальная эффективность научной новизны:** ранее определение основных иммунологических показателей позволяет оценить тип функционирования системы иммунитета, что способствует адекватному подбору иммунопатогенетической терапии, являющееся важным звеном противовирусного ответа позволяющая санации ПВИ и тем самым на ранней стадии предотвратить рецидивы заболевания. **Экономическая эффективность научной новизны:** на основе ранней диагностики с определением цитокинового профиля и типа функционирования системы иммунитета, адекватного подбора иммунокорректирующей терапии детей с ВПЧ, позволило сэкономить 12740000 сум бюджетных и вне бюджетных средств для 98 пациентов. **Заключение:** ранняя диагностика и терапия детей с папилломавирусной инфекцией позволила сэкономить бюджетные и внебюджетные средства в размере 130000 сум на одного пациента;

третья научная новизна: доказана, высокая 66,3% выявляемость различных типов ПВИ среди обследованных 98 больных детей с обыкновенными бородавками в биоптатах кожи методом генотипирования (ПЦР), как с низким (HPV1r у 58,5%), так и с высоким (HPVhr у 9,2%) онкопотенциальным риском ВПЧ, с превалированием HPV1r 6 у 29,2%, HPV1r 11 у 12,3% и сочетание HPV1r 6 и HPV1r 11 типов у 12,3%, что определило доброкачественное течение патологического процесса и контактный путь распространения ПВИ, данная научная новизна внедрена приказом в клиническую практику Джизакского областного территориального филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии №34 от 25.11.2023г. и приказом в клиническую практику 2 межрайонного кожно-венерологического диспансера №18 27.11.2023г. (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года, протокол №6). **Социальная эффективность научной новизны:** ранняя диагностика ВПЧ с низким так и с

высоким онкопотенциальным риском, позволяет определить течение пролиферативного патологического процесса, что способствует правильному выбору терапии и предотвращению пути распространения ПВИ. **Экономическая эффективность научной новизны:** на основе ранней ПЦР диагностики ВПЧ, адекватного подбора противовирусной терапии детей с ВПЧ, позволило сэкономить 12740000 сум бюджетных и вне бюджетных средств для 98 пациентов. **Заключение:** ранняя диагностика и терапия детей с папилломавирусной инфекцией позволила сэкономить бюджетные и внебюджетные средства в размере 130000 сум на одного пациента;

четвертая научная новизна: разработан и внедрен патогенетический комплексный метод терапии вирусных бородавок у детей, с применением противовирусного, иммунокорректирующего препарата Гроприносин в комплексе с деструкцией CO₂ лазером очагов поражения, который позволил восстановлению дисбаланса цитокинов ИЛ-4 $1,92 \pm 0,07$ пг/мл, ИНФ- α $42,24 \pm 0,99$ пг/мл и ИНФ- γ $20,02 \pm 0,40$ пг/мл, понижению концентрации ФНО- α $24,01 \pm 1,18$ пг/мл и позволил уменьшить количество рецидивов на 89%, что способствовало профилактике распространения папилломавирусной инфекции среди детей, данная научная новизна внедрена приказом в клиническую практику Джизакского областного территориального филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии №34 от 25.11.2023г. и приказом в клиническую практику 2 межрайонного кожно-венерологического диспансера №18 27.11.2023г. (заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения от 25 сентября 2024 года, протокол №6). **Социальная эффективность научной новизны:** разработанный комплексный метод лечения папилломавирусной инфекции позволяет проводить раннюю санацию патологических очагов ПВИ, уменьшить количество рецидивов заболевания, что способствует профилактике распространения папилломавирусной инфекции среди детей. **Экономическая эффективность научной новизны:** внедрение разработанного комплексного метода терапии детей с ПВИ, позволило сэкономить 16660000 сум бюджетных и вне бюджетных средств для 98 пациентов. **Заключение:** ранняя диагностика и терапия детей с папилломавирусной инфекцией позволила сэкономить бюджетные и внебюджетные средства в размере 170000 сум на одного пациента.

Апробация работы. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования: По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, из них 1 методическая рекомендация, 8 тезисов и 6 научных статей, из них 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 89 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы,

главы материалов и методов исследования, 4 глав и 4 подглав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, включающего 162 источников, из которых 132 иностранные. Работа включает 3 таблицы и иллюстрирована 8 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении охарактеризована актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования. Цель и задачи исследования, направлены на изучение особенностей папилломавирусной инфекции у детей. Излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Дифференцированный подход к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей»** анализируется зарубежная и отечественная литература по этой медицинской проблеме. В обзоре приведены исчерпывающие научно-практические сведения и проведен анализ по проблемам этиологии, патогенеза и диагностики папилломавирусной инфекции у детей, а также значимости клиничко-иммунологических факторов в ее развитии, течении и исходе.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы подходов к исследованию биологических объектов»** излагаются использованные клинические, иммунологические и дерматоскопические методы исследований.

Обследование проводили у 98 больных детей папилломавирусной инфекцией (ПВИ), в возрасте от 3 до 17 лет. Мальчиков было 41 (41,8%) и девочек 57 (58,2%). Из данных видно, что больные дети в возрасте от 1 года до 5 лет было 21 (21,4%), в возрасте от 6 до 10 лет – 43 (43,9%) и в возрасте 11 лет и старше – 34 (34,7%) больных.

Давность заболевания папилломавирусной инфекцией составила от 1 месяца до 1 года, в том числе от 1 до 3 месяцев – у 29 (29,6%), от 4 до 6 месяцев – у 48 (49,0%) и от 7 месяцев до 1 года – у 21 (21,4%) больных. Путем опроса и осмотра было выявлено, что у 49 (50,0%) больных элементы поражения были единичные (от 1 до 3 папиллом), у 33 (33,7%) больных – от 4 до 6 папиллом и они не увеличивались. А у остальных 10 (10,2%) больных детей одновременно появились множественные папилломы – от 7 до 10 папиллом и у 6 (6,1%) больных детей – от 11 до 15 папиллом и отмечался их рост.

При изучении анамнестических данных исследуемых больных детей выявлено, что 18 (18,4%) больных страдали аллергическими заболеваниями, 28 (28,6%) – эндокринной системы (зоб различной степени), 20 (20,4%) – имели заболевания ЛОР органов (хронический тонзиллит), 6 (6,1%) – болезни дыхательных путей (бронхит), 7 (7,1%) – заболевания желудочно-кишечного тракта, 6 (6,1%) – болезни печени и желчного пузыря, 48 (49,0%) – железодефицитную анемию.

До обращения в клинику 92 (93,9%) больных детей получали безуспешное лечение в виде приема противовирусных препаратов внутрь, парентерально, наружно или же только с применением деструктивных методов терапии. Клинико-anamнестический анализ показал, что в 93,5% случаев выявлен временный эффект и в 6,5% случаев наблюдалось отсутствие эффекта от полученной терапии, а в 92,4% случаев – были зарегистрированы рецидивы заболевания.

Таким образом, анализ клинического материала показал, что среди больных детей папилломавирусной инфекцией преобладали девочки (58,2%) и в 93,5% случаев выявлен временный эффект и в 6,5% случаев наблюдалось отсутствие эффекта от полученной терапии, а в 92,4% случаев – были зарегистрированы рецидивы заболевания.

Обнаружение фрагментов ДНК вирусов ВПЧ в биологическом материале человека проводили методом ПЦР Real - time.

Определение цитокинов (интерферонов) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА)

В третьей главе «**Особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у детей различных возрастных групп**» описаны результаты проведенных клинических, дерматоскопических и иммунологических исследований.

Под наблюдением находились 98 больных детей папилломавирусной инфекцией. Из них у 84 (85,7%) больных детей ПВИ в виде бородавок локализовались на кистях рук, у 8 (8,2%) – на стопах ног и у 6 (6,1%) – на лице (рис.1).

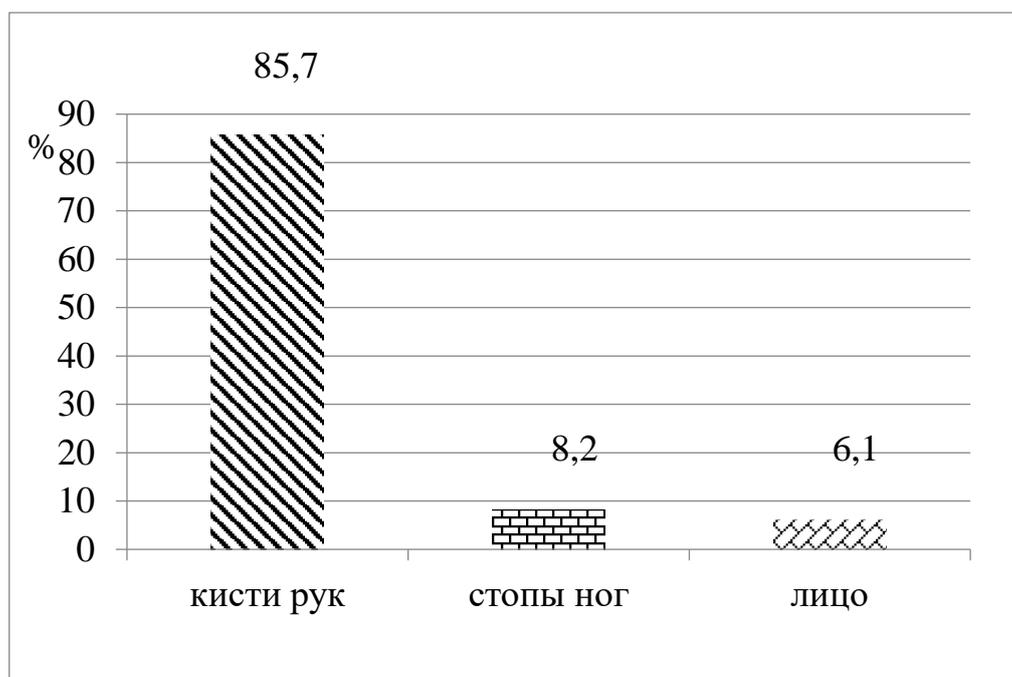


Рис.1. Локализация патологических элементов на коже у больных детей папилломавирусной инфекцией

При обращении больные дети в основном жаловались на появление образований в том или ином участке тела. Субъективных ощущений в основном не отмечали. Среди обследованных лиц, только 5 (5,1%) больных детей отметили легкое жжение и болезненность вокруг образований.

Для изучения особенностей клинического течения папилломавирусной инфекции детей распределили на три возрастные группы. Из них 21 (21,4%) больных детей были в возрасте от 3 до 5 лет, 43 (43,9%) – в возрасте от 6 до 10 лет и 34 (34,7%) больных детей – в возрасте 11 лет и старше.

При изучении пола у больных детей в зависимости от возраста выявлено, что в возрасте от 3 до 5 лет (мальчики – 10 и девочки – 11 лиц) и от 6 до 10 лет (мальчики – 21 и девочки – 22 лиц) сильного различия в количественном отношении не определялось. А в возрасте 11 лет и старше превалировали девочки (24 лиц) по отношению к мальчикам (10 лиц).



Рис.2. Распределение больных детей с ВПЧ различных возрастных групп по давности заболевания

Давность заболевания также различалась в зависимости от возраста больных детей. Так, у больных детей папилломавирусной инфекцией в возрасте от 3 до 5 лет в большинстве случаев (16 из 21 детей) давность заболевания составила от 1 до 3 месяцев, у больных детей в возрасте от 6 до 10 лет в основном давность заболевания составила от 4 до 6 месяцев (у 28 из 43 больных детей), а у больных детей в возрасте 11 лет и старше давность заболевания составила от 4 до 6 месяцев (у 16 из 34 больных детей) и от 7 месяцев до 1 года (у 17 из 34 больных детей) (рис.2).

При изучении особенности клинического течения папилломавирусной инфекции у детей различных возрастных групп было выявлено, что у очень маленьких детей (младше четырех лет) видимые проявления инфекции вируса

папилломы человека (ВПЧ) включали острую кондилому. Большинство этих поражений являлись результатом ВПЧ 6 и 11 типа. При анализе анамнеза было установлено, что мать изначально являлась основным передатчиком ВПЧ своему новорожденному, а в других возрастных группах последующие инфекции ВПЧ передавались горизонтально через слюну или другие контакты.

Следует отметить, что больше всего у детей распространены кожные бородавки, которые приобретаются не только в результате горизонтальной, но также и вертикальной передачи.

Элементы ПВИ при кожном расположении были представлены эпидермальными папулами не воспалительного характера, с четкими границами, веррукозной поверхностью, располагались на видимо здоровой поверхности кожи. Цвет папул был от светло-розового, серовато-белесоватого до темно-коричневого цвета. При пальпации папулы имели мягко эластическую консистенцию, безболезненны. Количество папул варьировало от единичных (1-3 шт.) и до множественных (от 10-15 и более шт.) (рис.3).



Рис.3 Расположение ПВИ (бородавок) на коже

Таким образом, знание клинической картины, связанной с ВПЧ, является предпосылкой для адекватной диагностики и патогенетического лечения детей и подростков.

Высокочувствительный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет выявлять ДНК человеческих папилломавирусов (ЧПВ) высокого и низкого риска на самом раннем этапе, в том числе и при асимптомных формах бородавок, что делает возможным максимально раннее проведение терапевтических и профилактических мероприятий.

В связи с чем мы сочли целесообразным проводить идентификацию и дифференциацию ЧПВ у больных детей с папилломавирусной инфекцией с использованием данного метода диагностики.

ПЦР-диагностику проводили в соответствии с протоколом набора формата ФЛУОРОПОЛ-РВ в комплектации OneStep.

Тестирование проводили по типу папилломовирусов – HPV lr – Human papillomavirus low risk и HPV hr – Human papillomavirus high risk.

Материалом для исследования служили биоптаты кожи (элементы бородавок), взятые с пораженного участка кожи.

Исследование проводили у 98 больных детей с папилломавирусной инфекцией (бородавками).

Результаты исследования показали, что среди обследованных больных детей с папилломавирусной инфекцией в биоптатах кожи у 65 (66,3%) больных детей в ПЦР был получен положительный результат на наличие HPV lr, что подтверждает вирусный генез заболевания. У остальных 33 (33,7%) больных детей результат тестирования был отрицательным.

Среди 65 больных детей с ПВИ, у которых был получен положительный результат, у 38 (58,5%) больных детей выявлен HPV lr 6, у 19 (29,2%) больных – HPV lr 11 и у 8 (12,3%) больных сочетание HPV lr 6 и HPV lr 11 типов человеческих папилломавирусов (рис.4).

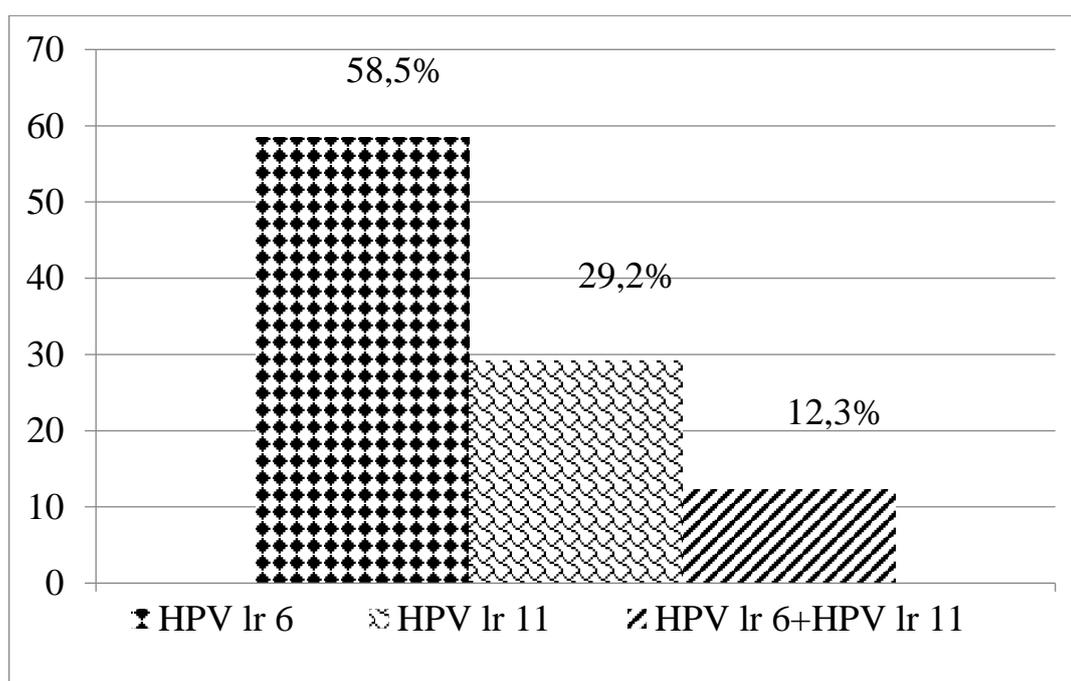


Рис.4. Показатели идентификации ПВИ в биоптатах методом ПЦР

В дальнейших исследованиях нами было исследовано наличие папилломавирусов высокого риска (HPV hr) у больных детей с папилломавирусной инфекцией. Исследование показало, что среди 98 обследованных больных детей только у 9 (9,2%) больных детей в ПЦР был получен положительный результат на наличие HPV hr, а у остальных 89 (90,8%) больных детей результат тестирования был отрицательным.

Среди 9 больных детей с ПВИ, у которых был получен положительный результат, у 4 (44,4%) больных выявлен HPV hr 16/18, у 3 (33,3%) больных – HPV hr 31/33 и у 2 (22,3%) больных сочетание HPV hr 16/18 и HPV hr 31/33 типов человеческих папилломавирусов (рис.5).

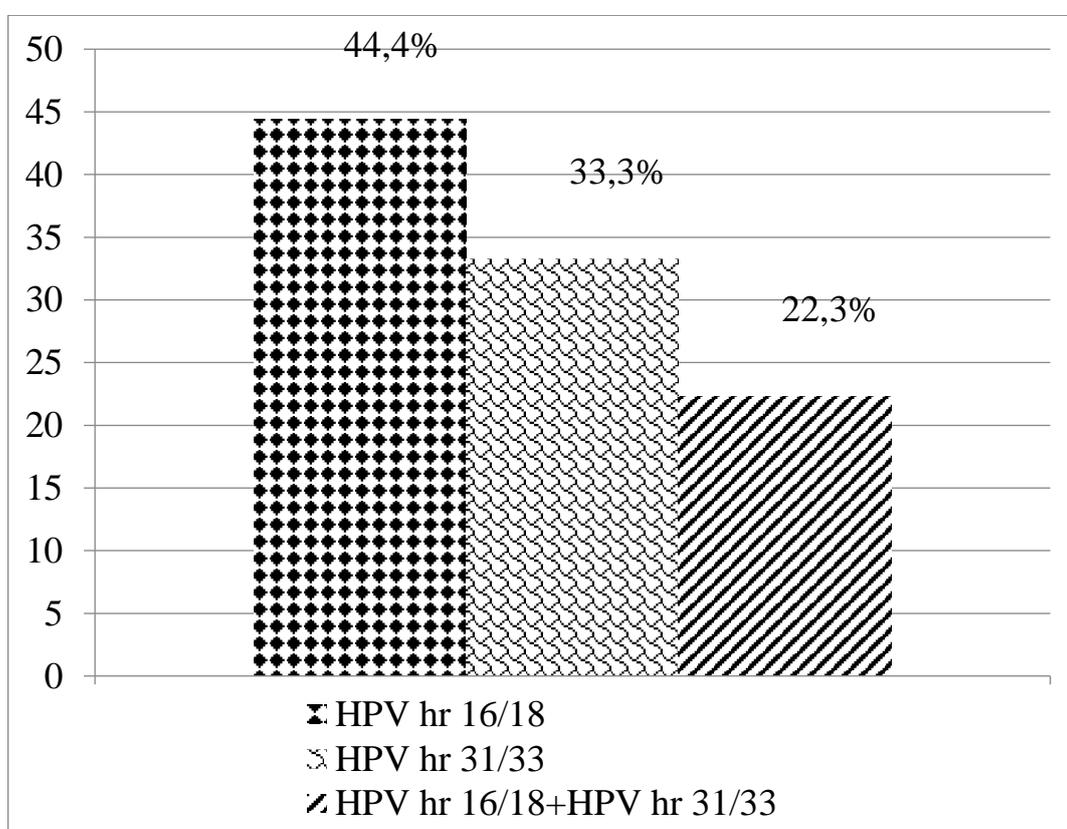


Рис.5 Показатели идентификации ОК в биоптатах методом ПЦР

Результаты исследования показали, что у больных детей с папилломавирусной инфекцией в основном выявляются папилломавирусы низкого риска HPV lr и поэтому у детей папилломавирусы проявляются в виде обыкновенных бородавок. Следует отметить, что включение метода ПЦР – диагностики в комплекс методов, используемых при обследовании больных детей, позволяет проводить раннюю диагностику вирусных заболеваний кожи, что имеет важное значение в лечении и профилактике распространения инфекции.

В данной главе работы приводятся результаты исследований состояния цитокинового статуса у 98 больных детей с папилломавирусной инфекцией, в сопоставлении с показателями 14 здоровых детей.

Таблица 1

Показатели некоторых цитокинов у больных детей с папилломавирусной инфекцией (M±m)

Цитокины	Контрольная группа n=14	Больные с ПВИ n=98
ИЛ-4, пг/мл	1,97 ± 0,16	1,56 ± 0,06*
ФНО-α, пг/мл	14,32 ± 0,59	33,01 ± 1,21*
ИНФ-α, пг/мл	44,71 ± 2,01	37,71 ± 0,77*
ИНФ-γ, пг/мл	21,21 ± 0,79	16,30 ± 0,35*

Примечание: p – Достоверность данных по отношению к контролю

* - p<0,001

Результаты исследования показали (табл.1), что в сыворотке крови у больных детей с ПВИ до начала лечения наблюдается статистически достоверное увеличение концентрации провоспалительного цитокина ФНО-α по сравнению с данными группы контроля (p<0,001) и в среднем она равнялась 33,01 ± 1,21 пг/мл при 14,32 ± 0,59 пг/мл в контрольной группе. Напротив, содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в данной группе было достоверно снижено (p<0,001) и в среднем составило 1,56 ± 0,06 пг/мл против 1,97 ± 0,16 пг/мл в контроле.

При исследовании содержания интерферонов выявлено, что у больных данной группы в сыворотке крови отмечается достоверное снижение концентрации как интерферона-α (p<0,001), так и интерферона-γ (p<0,001) по сравнению с данными группы контроля и в среднем они равнялись 37,71 ± 0,77 пг/мл и 16,30 ± 0,35 пг/мл соответственно при 44,71 ± 2,01 пг/мл и 21,21 ± 0,79 пг/мл соответственно в контроле.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных детей с папилломавирусной инфекцией в сыворотке крови наблюдается нарушение цитокинового статуса, выражающиеся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО-α и снижением концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИНФ-α и ИНФ-γ.

Согласно результатам проведенного исследования, выявлено, что у детей с ПВИ в плазме крови отмечается дисбаланс в цитокиновом профиле, которая выражалась увеличением концентрации провоспалительного цитокина типа ФНО-α и понижением уровня ИЛ-4, ИНФ-α и ИНФ-γ.

Как показал анализ цитокинового спектра, у детей в данной группе отмечалось понижение концентрации ИНФ-α (p<0,001), так и ИНФ-γ (p<0,001) в плазме крови по сравнению с контролем, что имело статистическую значимость, при этом дисбаланс цитокинового статуса выступает в роли триггера в течении инфекционного процесса. Нарушение цитокинового статуса (повышение уровня ФНО-α и снижение концентрации ИЛ-4, ИНФ-α и ИНФ-γ) свидетельствует о нарушениях в работе системы иммунитета, которые

могут быть одним из пусковых механизмов в развитии у детей папилломавирусной инфекции.

В связи с этим при проведении терапии больных детей с данной патологией целесообразно провести коррекцию цитокинового статуса.

В проведенных исследованиях было показано, что у больных детей с папилломавирусной инфекцией наблюдаются определенные отклонения в функционировании цитокинового статуса, и это явилось основанием для разработки комплексного метода лечения папилломавирусной инфекции у детей с учётом этих изменений.

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 43 больных, которым проводили удаление бородавок методом СО₂ лазер; во вторую группу вошли 55 больных, которым проводили удаление бородавок методом СО₂ лазер и получавшие также противовирусный и иммуномодулирующий препарат «Гроприносин».

В основе механизма противовирусного действия гроприносина (инозина пранобекса) лежит ингибирование вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов, усиливающий подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитарных клеток, что приводит к снижению синтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, кроме того, гроприносин повышает выработку лимфоцитами альфа- и гамма-интерферонов, обладающих противовирусной активностью.

Гроприносин 500 назначали по 1 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней. Детям в возрасте от 3 лет и старше (масса тела выше 15-20 кг) назначают в дозе 50 мг/кг массы тела/сутки (по 1/2 таб. на 5 кг массы тела), разделенной на 3 приема в течении 10 дней.

Критериями эффективности проводимой терапии являлась сроки эпителизации ран на коже, частота возникновения рецидивов заболевания.

Результаты исследования показали, что у больных детей с обыкновенными бородавками, в группе больных, которым проводили удаление бородавок методом СО₂ лазер и гроприносин эпителизации ран на коже в среднем прекращалось на $8,9 \pm 0,16$ дня, а в группе больных, которым проводили удаление бородавок методом СО₂ лазер – на $12,9 \pm 0,19$ дней.

Полученные данные показали, что удаление бородавок методом СО₂ лазер и гроприносин способствует более раннему сроку эпителизации ран на коже, чем при удалении бородавок методом электрокоагуляции.

В группе больных, которым проводили удаление бородавок методом СО₂ лазер и гроприносин, у всех обследованных больных отмечалось полное клиническое выздоровление, и наблюдение за ними в течение 1 года выявило, что после данного метода лечения ПВИ рецидивов заболевания не наблюдается. У больных, которым проводили удаление бородавок только методом СО₂ лазер наблюдение в период 1 год установило клиническое выздоровление у 86,0% (37 лиц из 43 больных), у 6 (14,0%) отмечался рецидив, в том числе у 2 больных в течение 2 месяца, у 1 – через 3 месяца и в 3 случаях через 8 месяцев.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует, что при удалении бородавок методом CO₂ лазер и «Гроприносин» по сравнению с удалением бородавок методом только CO₂ лазер наблюдается отсутствие рецидивов заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований диссертационной работы доктора философии (PhD) на тему «Дифференциальный подход к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей» сформулированы следующие выводы:

1. На основании изучения клинического материала 98 больных детей папилломавирусной инфекцией установлено, что элементы ПВИ (бородавки) у 85,7% больных детей локализовались на кистях рук, у 8,2% – на стопах ног и у 6,1% – на лице в различных комбинациях и сочетаниях.

2. При изучении заболеваемости папилломавирусной инфекцией у больных детей в зависимости от пола и возраста выявлено, что в возрасте от 3 года до 5 лет и от 6 до 10 лет сильного различия в количественном отношении не определялось. А в возрасте 11 лет и старше преобладали девочки (24 лиц) по отношению к мальчикам (10 лиц).

3. Среди обследованных больных детей с папилломавирусной инфекцией в биоптатах кожи у 66,3% больных на ПЦРе выявлен положительный результат на наличие HPV I_r, из них у 58,5% больных детей выявлен HPV I_r 6, у 29,2% больных – HPV I_r 11 и у 12,3% больных детей сочетание HPV I_r 6 и HPV I_r 11 типов человеческих папилломавирусов. Это свидетельствует о том, что включение метода ПЦР-диагностики в комплекс методов, используемых при обследовании больных детей позволяет проводить раннюю диагностику вирусных заболеваний кожи у данной категории больных, что имеет важное значение в профилактике и распространении папилломавирусной инфекции у детей.

4. У больных детей папилломавирусной инфекцией наблюдаются нарушения в системе цитокинового статуса, характеризующиеся повышением уровня провоспалительного цитокина ФНО- α и снижением концентрации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИНФ- α и ИНФ- γ , которые могут быть одним из пусковых механизмов в развитии папилломавирусной инфекции.

5. Разработанный комплексный метод лечения больных детей с папилломавирусной инфекцией, заключающийся в использовании «Гроприносина» в комплексе с применением фототермолизиса с импульсным лазером, оказывает положительный терапевтический эффект, уменьшает рецидивов заболевания, способствует восстановлению выявленных нарушений в показателях цитокинового статуса организма.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING ACADEMIC
DEGREES DSc.04/30.12.2019.Tib. 29.01 AT THE TASHKENT PEDIATRIC
MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ADILGEREEVA MADINA ISKANDEROVNA

**DIFFERENTIATED APPROACH TO THERAPY AND PREVENTION OF
HAPILLOMAVIRUS INFECTION IN CHILDREN.**

14.00.11-Dermatology and venereology

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

TASHKENT – 2024

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number B2020.3.PhD/Tib1422.

Doctor of philosophy (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute. The Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tashpmi.uz) and on the information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific advisers:

Yuldashev Muzaffar Akramovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Vaisov Adxam Shaykatovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Raxmatov Akram Baratovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Center for the development of professional qualification of medical workers

The defence of the dissertation will be held on “_____” _____ 2024, at _____ at the meeting of the Scientific Council No **Dsc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute** (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Tel/ Fax: (+998) 71-262-33-14; e - mail: info@tashpmi.uz).

The doctor of philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the information Resource centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No-----) Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Tel/ Fax: (+998) 71- 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on “_____” _____ 2024 year.

Mailing report _____ on “_____” _____ 2024 year.

A.V.Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

T.A.Nabiev

Scientific Secretary of the Scientific Council
On Award of Scientific Degrees Doctor of Medicine

D.I.Akhmedova

Chairman of the Seminar of the Scientific Council
on award of Scientific Degrees
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract Doctor of Philosophy (PhD) dissertations

Relevance and demand for the topic of the dissertation. In the world, the problem of diagnostics and treatment of diseases associated with the human papillomavirus (HPV) has attracted particular attention in recent years due to the sharp increase in morbidity, significant contagiousness and high oncogenic potential of this pathogen. According to WHO, "... About 85% of sexually active women and 90% of sexually active men become infected with HPV throughout their lives. 660 million people in the world are already infected with HPV (12% of the world's population). 750 thousand cases of HPV-associated cancers and 32 million cases of anogenital warts are registered annually in the world. Every year, more than 300 thousand people die from cancers caused by HPV. "The increase in morbidity among the population, insufficient study of pathogenetic mechanisms and prognostic factors necessitate scientific research on this disease. The global epidemic of HPV infection in adults could not but affect the prevalence of this infection in children. That is why the incidence of common warts in children is increasing. The prevalence of infection among children and young adults is 10%, as evidenced by the steady growth and prevalence of this disease and the relatively low effect of conventional drug treatment. Data from modern examination methods have shown that papillomavirus lesions in children and adolescents are associated with the same types of HPV as in adults, and due to physiological characteristics and immaturity of defense mechanisms, children and adolescents are more vulnerable than adults.

In our country, certain measures are being implemented aimed at developing the medical sphere, adapting the medical system to the requirements of world standards, including the elimination of diseases caused by various factors. In this regard, such tasks as "...further improvement of the quality of provision of qualified medical services to the population and increasing the effectiveness of treatment by bringing medicine closer to the population..." are being addressed.² Based on these tasks, among other things, it is advisable to conduct a study aimed at studying the approach to the treatment and prevention of papillomavirus infection in children.

This dissertation research to a certain extent serves to solve the problems provided for in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan dated January 28, 2022 "On the Development Strategy of the New Uzbekistan for 2022-2026" PF-60, December 7, 2018 "On comprehensive measures to radically improve the healthcare system of the Republic of Uzbekistan" No. PF-5590, PZ-3071 dated June 20, 2017 "On measures for the further development of the provision of specialized medical care to the population of the Republic of Uzbekistan in 2017-2021", November 8, 2019 "Improving the quality and volume of medical care provided to women of reproductive age, pregnant women and children according to" PP-4513, decisions PP-216 dated April 25, 2022 "On strengthening the protection of motherhood and childhood in 2022-2026" and other regulatory legal documents related to this. This dissertation research work serves this activity to a certain extent.

Compliance of the research with the priority directions of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan. This work was carried

out in accordance with the priority directions of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan V - "Medicine and pharmacology".

Relationship between dissertation research and research plans. The dissertation work was carried out in accordance with the priority directions of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan and is a fragment of the planned work of the Tashkent Pediatric Medical Institute (state registration No. 01980006703).

The aim of the study is to optimize the approach to therapy and prevention of papillomavirus infection in children.

Research objectives:

to determine the features of the clinical course of papillomavirus infection in children;

to assess immunological mechanisms in the development of papillomavirus infection in children;

to determine the typical identification of papillomaviruses of high and low oncopotential risk in sick children using polymerase chain reaction (PCR);

to develop pathogenetically substantiated approaches to therapy and prevention of papillomavirus infection in children.

The subjects of the study were 98 children aged 3 to 17 years with various clinical forms of HPV.

Subject of study. Skin biopsies from affected areas were obtained for PCR diagnostics, and blood serum samples were collected to determine the main indicators of cytokine status in children with papillomavirus infection.

Research methods. Clinical examinations were used: The dissertation utilized general clinical, molecular biological, immunological, and statistical research methods.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been proven that the most frequent localization of papillomavirus lesions in 98 sick children is the skin of the hands in 85.7%, the skin of the feet in 8.2% and in 6.1% of cases the combination of the skin of the hands, feet and body, with the dominance of the elements of the lesions in 77% of papules of a it has been proven that the most frequent localization of papillomavirus lesions in 98 sick children is the skin of the hands in 85.7%, the skin of the feet in 8.2% and in 6.1% of cases the combination of the skin of the hands, feet and body, with the dominance of the elements of the lesions in 77% of papules of a verrucous nature, which is characterized by the most pronounced vulnerability of these areas of the skin in childhood and high invasiveness to HPV;

It has been proven that the impaired functioning of the immune system in children with viral warts is expressed in an imbalance of the cytokine profile, characterized by an increase in TNF- α concentration averaging 33.01 ± 1.21 pg/ml, and decreases in IL-4 concentration to 1.56 ± 0.06 pg/ml, INF- α to 37.71 ± 0.77 pg/ml, and INF- γ to 16.30 ± 0.35 pg/ml, this imbalance serves as the primary pathogenetic trigger in the course of the viral process, with the immune system functioning according to the T-helper type of cellular immune response;

it has been proven that among the examined 98 children with conventional warts in skin biopsies by genotyping (PCR), a high detection rate of various types of HPV was observed in both low (HPVlr in 58.5%) and high (HPVhr in 9.2%) HPV cancer risk, with HPVlr 6 predominating in 29.2%, HPVlr 11 in 12.3% and combinations of HPVlr 6 and HPVlr 11 types in 12.3%, which determined the benign course of the pathological process and the contact route of the HPV infection;

A pathogenetic comprehensive method of treating viral warts in children has been developed and implemented, using the antiviral immunomodulatory drug "Groprinosin" in combination with CO₂ laser destruction of lesions, this method has restored the balance of cytokines: IL-4 to 1.92 ± 0.07 pg/ml, INF- α to 42.24 ± 0.99 pg/ml, and INF- γ to 20.02 ± 0.40 pg/ml, while reducing the concentration of TNF- α to 24.01 ± 1.18 pg/ml. It has decreased the number of relapses by 89%, thereby contributing to the prevention of papillomavirus infection spread among children.

The reliability of the obtained results The reliability of the research results is substantiated by the application of modern approaches and methods used in the work, the methodological correctness of the conducted research, the appropriate selection of materials, the contemporary nature of the methods employed, the processing of data using statistical research methods, the comparison of obtained results with those of foreign and domestic researchers, and the conclusion and validation of the obtained results by authorized structures.

Scientific and practical significance of the research results.

the characteristics of the clinical course and laboratory parameters of the main IL-4, TNF- α , IFN- α and IFN- γ cytokines, as well as genotyping (PCR) of low and high-oncological HPV during the course of the disease, have been substantiated papillomavirus infection in children, on the basis of which an optimized comprehensive treatment method for PVI has been developed and implemented in practical healthcare.

the developed and implemented pathogenetic complex method of therapy of viral warts in children with the use of the antiviral immunomodulatory drug «Groprinosin» in combination with CO₂ laser destruction of the lesions, which contributed to the restoration of the imbalance of IL-4, TNF- α , INF- α and INF- γ cytokines and made it possible to reduce the number of relapses of the disease.

Implementation of the research results. Based on the results obtained on the diagnosis and treatment of papillomavirus infection in children:

the first scientific novelty: it has been clinically proven that the most common localization of papillomavirus lesions in 98 sick children is the skin of the hands in 85.7%, the skin of the feet in 8.2% and in 6.1% of cases a combination of the skin of the hands, feet and trunk, with a prevalence of lesion elements in 77% of warty papules, which is characterized by the most pronounced vulnerability of these areas of the skin in childhood and high invasiveness to HPV, this scientific novelty was introduced into clinical practice by the order of the Jizzakh regional territorial branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology No. 34 dated November 25, 2023. and by order in clinical practice of the 2nd interdistrict skin and venereology dispensary No. 18

dated November 27, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024, protocol No. 6). **Social efficiency of scientific novelty:** determination of the main clinical indicators, are an important criterion in the diagnosis of papillomavirus infection, allowing to identify the disease at an early stage, taking into account the peculiarities of their localization and the dynamics of the pathological process development, which makes it possible to carry out early therapy with sanitation of foci of the pathological process, prevention of relapses of the disease and prevention of the spread of PVI among children, **Economic efficiency of scientific novelty:** allowed to save 17,640,000 sums of budgetary and extra-budgetary funds for 98 patients. **Conclusion:** early diagnosis and therapy of children with papillomavirus infection allowed saving budgetary and extra-budgetary funds in the amount of 90,000 sum per patient;

the second scientific novelty: it has been proven that the functioning of the immune system in children with viral warts is impaired, expressed in an imbalance in the cytokine profile by an increase in the concentration of TNF- α by an average of 33.01 ± 1.21 pg / ml, a decrease in the concentration of IL-4 1.56 ± 0.06 pg / ml, INF- α 37.71 ± 0.77 pg / ml and INF- γ 16.30 ± 0.35 pg / ml, which is the main pathogenetic trigger during the viral process with the functioning of the immune system according to the T-helper type of cellular immune response, this scientific novelty was introduced into clinical practice by the order of the Jizzakh regional territorial branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology No. 34 dated November 25, 2023. and by order in clinical practice of the 2nd interdistrict skin and venereology dispensary No. 18 dated November 27, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024, protocol No. 6). **Social efficiency of scientific novelty:** earlier determination of the main immunological indicators allows to assess the type of functioning of the immune system, which contributes to the adequate selection of immunopathogenetic therapy, which is an important link in the antiviral response allowing the sanitation of PVI and thereby preventing relapses of the disease at an early stage. **Economic efficiency of scientific novelty:** based on early diagnosis with the determination of the cytokine profile and the type of functioning of the immune system, adequate selection of immunocorrective therapy for children with HPV, made it possible to save 12,740,000 sums of budgetary and extra-budgetary funds for 98 patients. **Conclusion:** early diagnosis and therapy of children with papillomavirus infection allowed saving budgetary and extra-budgetary funds in the amount of 130,000 sum per patient;

the third scientific novelty: a high 66.3% detection rate of various types of PVI was proven among 98 examined children with common warts in skin biopsies using the genotyping method (PCR), both with a low (HPVlr in 58.5%) and high (HPVhr in 9.2%) oncopotential risk of HPV, with a prevalence of HPVlr 6 in 29.2%, HPVlr 11 in 12.3% and a combination of HPVlr 6 and HPVlr 11 types in 12.3%, which determined the benign course of the pathological process and the contact route of spread of PVI, this scientific novelty was introduced into clinical practice by the order of the Jizzakh regional territorial branch of the republican specialized scientific

and practical medical center of dermatology and venereology No. 34 dated November 25, 2023. and by order for clinical practice of the 2nd interdistrict skin and venereology dispensary No. 18 dated November 27, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated September 25, 2024, protocol No. 6). ***Social efficiency of scientific novelty:*** early diagnosis of HPV with both low and high oncopotential risk allows to determine the course of the proliferative pathological process, which contributes to the correct choice of therapy and prevention of the route of spread of PVI. ***Economic efficiency of scientific novelty:*** based on early PCR diagnosis of HPV, adequate selection of antiviral therapy for children with HPV, allowed to save 12,740,000 sums of budgetary and extra-budgetary funds for 98 patients. ***Conclusion:*** early diagnosis and therapy of children with papillomavirus infection allowed to save budgetary and extra-budgetary funds in the amount of 130,000 sums per patient;

the fourth scientific novelty: a pathogenetic complex method of treating viral warts in children has been developed and implemented, using the antiviral, immunocorrective drug Groprinosin in combination with CO₂ laser destruction of lesions, which allowed restoring the imbalance of cytokines IL-4 1.92 ± 0.07 pg / ml, INF- α 42.24 ± 0.99 pg / ml and INF- γ 20.02 ± 0.40 pg / ml, reducing the concentration of TNF- α 24.01 ± 1.18 pg / ml and allowed reducing the number of relapses by 89%, which contributed to the prevention of the spread of papillomavirus infection among children, this scientific novelty was introduced by order into the clinical practice of the Jizzakh regional territorial branch of the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatology and venereology No. 34 of November 25, 2023 and by order for clinical practice of the 2nd interdistrict skin and venereology dispensary No. 18 of November 27, 2023 (conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of September 25, 2024, protocol No. 6). ***Social efficiency of scientific novelty:*** the developed comprehensive method for treating papillomavirus infection allows for early sanitation of pathological foci of PVI, reduces the number of relapses of the disease, which helps prevent the spread of papillomavirus infection among children. ***Economic efficiency of scientific novelty:*** the introduction of the developed comprehensive method for treating children with PVI allowed to save 16,660,000 sums of budgetary and extra-budgetary funds for 98 patients. ***Conclusion:*** early diagnosis and therapy of children with papillomavirus infection allowed to save budgetary and extra-budgetary funds in the amount of 170,000 sums per patient;

Approbation of work. The main materials of the dissertation were reported and discussed at scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences.

Publication of research results. 15 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 1 methodological recommendation, 8 theses and 6 scientific articles, 3 of them in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publication of the main scientific results of the dissertation.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation is presented on 89 pages of computer text, consists of an introduction, a literature review, a chapter of materials and research methods, 4 chapters and 4 subchapters containing the results of their own research, conclusions, conclusions, practical recommendations and a literature index, including 144 sources, of which 114 are foreign. The work includes 3 tables and is illustrated with 8 drawings.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

1бўлим (1 часть; 1 part)

1. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Аспекты папилломавирусной инфекции у детей. // Евразийский журнал 2021 Ташкент, Санкт-Петербург 3(10) С.118-120
2. Адильгереева М.И. Механизмы развития и способы передачи папилломавирусной инфекции у детей. // Central Asian journal of medical and natural sciences. Москва. Россия. Volume:03 Sep-Oct 2022 С.361-366
3. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Диагностические критерии и методы терапии папилломавирусной инфекции у детей. // Научно-практический журнал «Педиатрия» Ташкент №4 2022 С.230-234
4. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Проблема диагностики и лечения папилломавирусных инфекций у детей. // Научно-практический журнал "Педиатрия" Ташкент №3 2023 С.79-84
5. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Особенности клинического течения и исследование некоторых патогенетических механизмов папилломавирусной инфекции у детей. // Научно-практический журнал "Педиатрия" Ташкент №3 2023 С. 107-111
6. Адильгереева М.И. К вопросу изучения методов исследования вируса папилломы человека. // European journal of modern medicine and practice. Vol. 4 No.4 (Apr-2024) С. 270-275

11 бўлим (11 часть; part 11)

7. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Дифференцированный подход к терапии и профилактике папилломавирусной инфекции у детей. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2023
8. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Эффективность инозин пранобекса в комплексной терапии вульгарных бородавок у детей. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» №3, 2019 С.76
9. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Инозин пранобекс в комплексной терапии вульгарных бородавок у детей. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» Ташкент №3 2020 (47) С.19-20
10. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. К вопросу терапии папилломавирусной инфекции у детей. // Научно-практический журнал "Педиатрия" Ташкент №3 2020 С. 252

11. Адильгереева М.И. Анализ динамики заболеваемости папилломавирусной инфекции у детей. // Научно-практический журнал "Педиатрия" Ташкент №3 2020 С.252

12. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Анализ особенности терапии папилломавирусных инфекций у детей. // Сборник тезисов международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы педиатрической дерматовенерологии." (посвящается 100-летию со дня рождения профессора К.С.Сулейманова) 2023 С. 33

13. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Изучение динамики заболеваемости папилломавирусной инфекции у детей. // Сборник тезисов международной научно-практической конференции "Актуальные вопросы педиатрической дерматовенерологии." (посвящается 100-летию со дня рождения профессора К.С.Сулейманова) 2023 С. 34

14. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Терапия папилломавирусных инфекции у детей. // Научно-практический журнал "Дерматовенерология и эстетическая медицина." №3/2023 (59) Ташкент 2023 С.115

15. Адильгереева М.И., Юлдашев М.А. Особенности папилломавирусных инфекции у детей. // Научно-практический журнал "Дерматовенерология и эстетическая медицина." №3/2023 (59) Ташкент 2023 С. 115

Автореферат «Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 00.00.2024 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3. Адади 100. Буюртма № 000

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**