

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН
ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тib.18.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НУРМАТОВА НАРГИЗА ФАТХУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ В ВА ЛЯМБЛИОЗ ИНВАЗИЯСИ:
ЎЗАРО ТАЪСИРИ, ТАШХИС ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.09 – Педиатрия
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри– 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Нурматова Наргиза Фатхуллаевна

Болаларда сурункали гепатит В ва лямблиоз инвазияси: ўзаро таъсири, ташхис ва даволаш усулларини такомиллаштириш 3

Нурматова Наргиза Фатхуллаевна

Хронический гепатит В и лямблиозная инвазия у детей: взаимодействие, совершенствование методов диагностики и лечения 31

Nurmatova Nargiza Fatkhullayevna

Chronic hepatitis B and lamblia invasion in children: interaction, perfection of the diagnostic methods and therapy 59

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 84

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН
ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тib.18.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

НУРМАТОВА НАРГИЗА ФАТХУЛЛАЕВНА

**БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ В ВА ЛЯМБЛИОЗ ИНВАЗИЯСИ:
ЎЗАРО ТАЪСИРИ, ТАШХИС ВА ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.09 – Педиатрия
(тиббиётфанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент– 2016 йил

Докторлик диссертацияс имавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб206 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziyonet” Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Иноятова Флора Ильясовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Туйчиев Лазиз Нодирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Осипова Светлана Олеговна
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи
ташкilot:**

«Болалар инфекцияси илмий-текшириш институти
федерал тиббий-биологик агентлиги» федерал
давлат бюджет ташкilotи (Санкт-Петербург).

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___» _____ 2016 й. соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган), (Манзил:100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: +99871-262-33-14).

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раисининг, т.ф.д., профессор

Э.А. Шамансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Д.И. Ахмедова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон миқёсида гепатит В га қарши тегишли тиббий-ташкилий тадбирларнинг амалга оширилиши ва болаларда сурункали вирусли гепатитни (СВГ) ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган муайян ютуқларига қарамай, ушбу муаммо бутун дунёда долзарблигича қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунёда вирусли гепатит билан оғриган инсонлар сони 500 млн.дан ортиқни ташкил қилиб, ҳар йили 50 млн дан ортиқ инсон гепатит В билан зарарланмоқда. Сурункали гепатит В (СГВ)нинг кечишига паразитар ичак касалликлари ҳам жиддий таъсир кўрсатиб, лямблиоз инвазияси билан болаларнинг зарарланиши 40-60% гача етмоқда. Хусусан, ЖССТ маълумотларига кўра, Осиё, Африка ва Лотин Америкаси мамлакатларида ҳар йили 200 млн. га яқин инсон лямблиоз билан зарарланади, йилига 500 минг бемор унинг клиник шаклидан азият чекади. Бунда *G.lambliа* билан зарарланиш болалар ва ўсмирлар орасида 80%гача учрайди (2-8 ёш оралиғида 50%гача аниқланиб, 16 ёшга келиб 7-10% гача пасаяди). СВГ билан оғриган болаларда юқори мойилликнинг кўпгина сабабларидан бири бўлиб, ҳамроҳ касалликларининг мавжудлиги ҳисобланиши аён бўлмоқда.

Ҳозирги вақтда гепатологик амалиётда ташхислашнинг стандарт усуллари ёрдамида *G.lambliа*ни эрта аниқлашда илмий-амалий жиҳатдан маълум қийинчиликлар мавжуд. Вирусли-паразитар микст инфекция шароитида СГВ билан оғриган бемор болаларни даволаш, организм иммун ҳимоясининг кескин пасайиши ва жигарнинг ҳамроҳ касаллиги, антипротозой препаратларни танлашнинг чекланганлиги, реинфекциянинг юқори даражада бўлиши ва шунга ўхшашлар натижасида мураккаблашади. Шу билан бирга, охириги вақтда лямблиоз билан касалланишнинг ўсишини кўзғатувчи штаммларининг дори препаратларига резистентлиги билан боғланмоқда.

Организмда узоқ вақт паразитлик қилган лямблиялар яллиғланишли ва дегенератив характерга эга специфик ва носпецифик ўзгаришларни келтириб чиқариши аниқланган. Жараён, ҳам СГВ ва ҳам лямблиозли инвазия учун хос бўлган, ичак микробиоценотик дисбалансининг ривожланиши билан оғирлашади. СГВ билан оғриган болаларда лямблиялар ичак дисбактериозидида агрессив муҳитда кўп миқдорда токсинларни ишлаб чиқаради, бу билан мавжуд бузилган ичак микрофлорасини, ҳамда жигарнинг функционал ҳолатини янада оғирлаштиради.

Жаҳон тажрибасининг кўрсатишича, болаларда сурункали гепатит В ва лямблиоз инвазиясининг ўзаро таъсири, ташхис ва даволаш усулларини такомиллаштириш бўйича бир қатор илмий-амалий муаммоларни, айниқса, қуйидагиларни илмий жиҳатдан ҳал этиш зарурдир: СГВ билан оғриган болаларда *G.lambliа* ни аниқлашнинг замонавий ташхислаш тестларининг информативлигини аниқлаш; СГВ ва ичак лямблиози билан оғриган болаларда вирусли-паразитар инфекциясида касалликнинг клиник-биокимёвий

хусусиятларини аниқлаш ва унинг клиник-биокимёвий синдромларининг узок вақт давом этиши билан характерланишини илмий изоҳлаш; СГВ билан оғриган болаларда *in vitro* тести орқали бузилган ичак микробиоценозининг коррекциясини самарали ўтказишга имкон берувчи, организмнинг индивидуал сезгирлигини баҳолаш усули ва ушбу тестнинг самарадорлигини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқиш; ичак микробиоценозида бифидо-, лактобактериялар, типик ичак таёқчаларнинг камайиши/йўқлиги билан бирга, замбуруғ-стафилококкли симбиоз ривожланиши, организмда эндотоксик моддаларнинг йиғилиши ва гепатоцитларнинг шикастланишига олиб келиниши ҳамда, ўзаро бир-бирини оғирлаштирувчи патологик жараёнлар ривожланиши исботлаш; кўшма вирусли-паразитар инфекцияда гепатотоксиклиги кам бўлган ва самарали антипаразитар Нифурател препарати билан лямблияга қарши даволашнинг самарадорлиги аниқлаш; СГВ билан оғриган болаларда ичак микрофлоранинг сифат ва миқдорий жиҳатидан ўзгариши билан ичак дисбактериозининг ривожланишида лямблиоз инвазиясининг ўзишга хос жиҳатларини аниқлаш. Шунингдек, *G.lamblia* ташхисининг оптимал усулларини такомиллаштириш, вирусли-паразитар инфекциянинг бирга учрашининг ўзига хослигини аниқлаш, ичак лямблиози билан оғриган болаларда СГВни оптимал давоси ва прогнозини усулларини такомиллаштириш зарур.

Шулар билан бирга, текширувларимизга кўра, ичак микроэкологияси дисбалансини мавжуд бўлган коррекция қилиш усулларининг самарадорлиги атиги 62,2% ни ташкил қилади. Бу эса, СГВ билан оғриган бемор болаларда лямблиоз инвазиясини ўз вақтида аниқлаш зарурлигини ва фармакологик коррекциянинг оптимал схемасини ишлаб чиқишни ўтказишни олдиндан белгилаб беради, ҳамда қисқа муддатларда ва аниқ мақсадга йўналтирилган максимал самара билан ичак дисбактериозини коррекция қилишда биопрепаратлар танлашни амалга ошириш имконини беради..

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон ««Соғлом бола йили» Давлат дастури тўғрисида»ги қарори, 2015 йил 10 декабрдаги Ф-4577-сон «Соғлом она ва бола йили» Давлат дастурини ишлаб чиқиш ва амалга оширишнинг ташкилий чора-тадбирлари тўғрисидаги Фармойиши, ҳамда Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 23 январдаги 9-сон «2015-2018 йилларда Ўзбекистон Республикасида болалардаги гельминтознинг профилактикаси ва даволаш чора-тадбирлари тўғрисидаги» қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада ҳал этишга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши -нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Одам касалликлари профилактикаси, ташхислаш, даволаш ва реабилитациясига доир янги технологияларни ишлаб чиқиш» доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. СГВ ни ташхислаш ва даволашнинг замонавий ҳолатига бағишланган илмий изланишлардунёнинг етакчи тиббий илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, National Center For Infection Diseases (USA), Toho University, Sakura Medical Center (Japan), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), Children's Hospital Bambino Gesù (Italy) томонидан амалга оширилмоқда.

Болаларда сурункали гепатит В ва лямблиоз инвазиясининг ўзаро таъсири, ташхис ва даволаш усуллари тақомиллаштириш бўйича дунёда муҳим илмий натижалар, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: касалликни ташхислашнинг замонавий усуллари пайдо бўлиши билан 25% гача катталар ва 65% гача чақалоқларнинг сурункали ташувчи бўлиб HBV–билан зарарланганлигининг аниқланиши ўсгани исботланган (National Center For Infection Diseases and Toho University, Sakura Medical Center); мотор-эвакуатор функциясининг бузилиши билан кечувчи ичаклар зараланиш симптоми, диспептик бузилишлар ва ичак дисбактериози, сурункали гепатит ва циррознинг доимий ҳамроҳ бўлиб келиши исботлаган (National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain));

Бугунги кунда болаларда сурункали гепатит В ва лямблиоз инвазиясини ташхислаш ва даволаш бўйича дунёнинг илмий марказларида қуйидаги йўналишларда устувор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда: СГВ ва *G.lamblia* инвазияларини даволашнинг самарали стратегиясини ишлаб чиқиш; касалликни эрта босқичларда аниқлашда иммунофермент таҳлилни, полимераз занжирли реакция диагностикаси воситаларидан кенг қўллаш; ичак микробиоценозини коррекциясида индивидуал ёндашиш билан лямблияга қарши терапияни ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур касалликка оид муаммоларни тадқиқ этишга бағишланган илмий ишлар масалага тизимли ёндашиш билан изоҳланади. Бу борада АҚШ, Германия, Куба, Хиндистон, Туркия, Ўзбекистон Республикаси, Россия Федерацияси ва бошқа давлатлар олим-мутахассислари томонидан амалга оширилаётган ишларни алоҳида таъкидлаб ўтиш зарур.

Бу борада, Danquah I., et al, 2014¹; Almirall P., et al., 2013²; Granados C.E., et al., 2012³; Morken et al., 2009⁴; Cotton et al., 2011⁵ илмий ишларида болалардаги

¹Danquah I., Gahutu J.B., Ignatius R., Musemakweri A., Mockenhaupt F.P. Reduced prevalence of *Giardia duodenalis* in iron-deficient Rwandan children. // Trop Med Int Health. 2014 May. vol.19.-N5. pp563-567;

²Almirall P, Alfonso M, Ávila I, Salazar Y, Escobedo AA, Núñez FA, Cimerman S. Clinical features of giardiasis in different age groups of pediatric in-patients // Rev Chilena Infectol.- Cuba (La Habana), 2013.- vol.30.-N5.- pp.502-506;

³Granados C.E., Reveiz L., Uribe L.G., Criollo C.P. Drugs for treating giardiasis. //Cochrane Database Syst Rev. Colombia (Bogota D.C.), 2012.- Dec. vol.12.-12p.

⁴ Morken M.H., Lind R.A., Valeur J. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. –Vol.44, N3. – pp. 308-313;

⁵ Cotton J.A., Beatty J.K., Buret A.G. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. // Int J Parasitol.- Canada (Calgary), 2011.- Aug. 1.-vol.41.-N9.-pp.925-933.

лямблиоз инвазиянинг клиник кўринишлари кўпинча ошқозон-ичак трактининг функционал ва ичак микрофлорасининг керагидан ортиқ даражада бузилиши, мальабсорбция, витаминларнинг етишмаслиги каби гастроэнтерологик патологиянинг турли кўринишлари ниқоби остида ҳамда адекват терапия олиб борилмаса рецидив кечувчи эшакеми, атопик дерматит, озиқ-овқат аллергиясининг гастроинтестинал шакли каби аллергия касалликларнинг ривожланиши билан кечиши асосланган; лямблия билан зарарланишдан аввал бўлган ошқозон-ичак тракти томонидан симптомлар-нинг қайталаниши ва оғирлашиши паразитларнинг элиминациясидан кейин ҳам кузатилган. Ўзбекистонда катта ёшдаги беморларда ўткир вирусли гепатитнинг лямблиоз инвазияси билан бирга кечишининг ўрганилиши билан чекланади (Рахматов О.Б., 2001⁶; Облокулов А.Р., 2007⁷; Абидов А.Б., 2007⁸). МДХ мамлакатлари адабиётларга кўра гастроэнтерологик патология ва лямблиознинг қўшилиб келишига бағишланган илмий ишлар олиб борилган (Корниенко Е.А., 2009⁹, Куимова И.В., 2003¹⁰). Гардероба Л.В. томонидан катталарда лямблиоз билан қўшилиб келган вирусли гепатит А да ўт чиқариш йўллариининг функционал ҳолати ўрганиб чиқилган (2006)¹¹. Текширувлар лямблиозли инвазия фонида вирусли гепатит А нинг кучли оғриқ синдром ва гепатомегалия билан оғир кечишини кўрсатди. Сариклик даври, лямблиоз ҳамроҳлигида биохимик кўрсаткичларининг меъёрлашиши секин рўй беришига қарамай (4 мартага), билирубин ва ферментемия кўрсаткичларида деярли тафовутнинг йўқлиги каби ўзига хос хусусиятларга эга бўлган. Доғистон шароитида СГВ билан оғриган болаларда ичак паразитар инфекциялари билан касалланганлиги бўйича маълумотлар Агаева С.Г. (2009) томонидан келтирилган бўлиб, бунда ичак лямблиози етакчи ўринни (41,8%) эгаллаган¹². Муаллифлар томонидан антибактериал препаратнинг интерферон индуктори комбинациясидан фойдаланиб лямблиознинг антипаразитар терапияси олиб борилган. СГВ билан оғриган болаларнинг ҳаёт сифати даражаси ва олиб борилган терапиянинг унга кўрсатган таъсирига таъриф берилган.

⁶Рахматов О.Б. Клинико-аллергологическая характеристика вирусного гепатита В на фоне сочетанного течения лямблиоза :Дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / НИИ эпидемиологии , микробиологии и инфекционных заболеваний , Бухарский гос. мед. ин-т . / Рахматов О.Б. - Т, 1998. - 107 с;

⁷Облокулов А.Р. Вирусли гепатит "В" лямблиоз билан кечган миксинфекциянинг клиник - иммунологик ва аллергиялогик хусусиятлари: Дис. ... тиббиёт фанлари доктори. - УзРес ССВ, ЭМЮКИТИ – Тошкент.- 2008. - 237б;

⁸Абидов А.Б. Клинико-патогенетическая характеристика реконвалесценции острого вирусного гепатита В на фоне лямблиоза и некоторые аспекты фармакокорректирующей терапии. // Автореф. Дис. канд. мед.наук.- 2008. –Ташкент.- 23с.

⁹ Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фадинова С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009, том 6, №4, С.2-7;

¹⁰ Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и алергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. // автореф. дисс. . д.м.н.-2003.-С. 5-21.

¹¹Гардеробова Л.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов в сочетании с лямблиозом у детей. Дисс. Канд...мед.наук.- Санкт-Петербург.- 2006.

¹²Агаева С.Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана. Дисс. канд... мед. наук.- Санкт-Петербург.-2009.-126с.

Замонавий адабиётларда болаларда СГВ нинг кечишига лямблиоз инвазиянинг таъсири ҳақидаги ягона фикрлар келтирилмаган, самарали лямблияга қарши терапия ишлаб чиқишга эришилмаган ва ичак микробиоценозининг коррекциясига етарли эътибор қаратилмаган. Олиб борилган ишлар билан қиёсий таҳлиллар маълумотларини ҳисобга олиб, шуни тасдиқлаш мумкинки, ушбу текширув Республикамизда илк бор режалаштирилмоқда.

Буларнинг барчаси болаларда СГВ нинг ривожланишида лямблиоз инвазиясининг ролини ўрганишга бағишланган текширувларни ўтказиш, *G.lamblia* ни эрта ташхислашнинг самарали схемасини ишлаб чиқиш, асосий касалликнинг кечиш характерини прогнозлаш, комплекс даволашда ичак дисбактериозини коррекция қилиш билан лямблияга қарши терапияни қўллаш учун асос бўлиб ҳисобланади, бу ўз навбатида муаммонинг долзарблиги ва устуворлигини белгилаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқотлар режаси доирасида АТСС-2,6 №135 «Болаларда жигарнинг сурункали вирусли патологиясида лямблиозинвазиясининг роли. Ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш» амалий грант лойиҳа доирасида бажарилган (2009-2011 йй.) ва ИСС-2012-6-6 «Сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда лямблиоз инвазиясини ташхислаш ва даволашга истиқбол йўналишларни киритиш» инновация лойиҳаси амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда СГВнинг клиник-лаборатор кўрсаткичларига лямблиоз инвазиясининг таъсири асосида ичак микробиоценози коррекциясида индивидуал ёндашиш билан лямблияга қарши терапияни ишлаб чиқишдан иборат.

Ушбу мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** белгиланган:

СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазиясини ташхислашнинг ҳар хил турларидан олинган натижаларини қиёсий статистик таҳлил усули билан *Giardia lamblia* ни энг информатив усуллар ёрдамида аниқлаш;

болаларда лямблиоз инвазияси фонидаги СГВ нинг клиник-биокимёвий ҳолатининг хусусиятларини ўрганиш;

СГВ билан оғриган болаларда организм сенсбилизациясининг ривожланишида *Giardia lamblia* ролини аниқлаш;

СГВ билан оғриган болаларда турли лямблиозга қарши препаратлар самарадорлигини қиёсий баҳолашни ўтказиш;

лямблиоз инвазияси фонидаги СГВ билан оғриган болаларда ичак микробиоценози бузилишининг сифат ва миқдорий таърифини жигардаги патологик жараённинг фаоллиги, касаллик давомийлиги ва беморнинг ёшига нисбатан баҳолаш;

СГВ билан оғриган болаларда *in vitro* тестида биопрепаратларга организмнинг индивидуал сезгирлигини аниқлаш йўли билан ичак дисбактериозини коррекция қилиш усулини ишлаб чиқиш;

лямблиоз ва СГВ билан оғриган болаларни комплекс даволашда бузилган ичак микробиоценози коррекциясининг оптимал схемасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг гепатология марказида даволанаётган СГВ билан оғриган 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган 570 та болалар танланган.

Тадқиқотнинг предмети. Биокимёвий, иммунологик текширувларни ўтказиш учун вена томиридан олинган қон зардоби, бактериологик тадқиқотлар учун фекалий, лямблиоз инвазиясини аниқлаш учун қон, фекалий ва сўлак текширилди. Жигар, талок, ўт чиқарув йўлларида ультра товушли текширув ўтказилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, функционал, иммунологик, биокимёвий ва статистик текширув усулларида фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

СГВ билан оғриган болаларда *G.lambliani* аниқлашнинг замонавий таххислаш тестларининг информативлиги: ПЗР усулида *DNA G.lambliani* аниқлаш ва иммунофлуоресценция усулида фекалийда специфик антигени аниқланган;

СГВ ва ичак лямблиози билан оғриган болаларда вирусли-паразитар инфекциясида касалликнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари аниқланиб, бунда касалликнинг жадал зўрайиши ва СГВнинг клиник-биокимёвий синдромларининг узок вақт давом этиши билан характерланиши кўрсатиб берилган;

ичак лямблиозига хос бўлган шартли-специфик симптомлар аниқланиб, терида депигментацияланган соҳаларнинг мавжудлиги, қорин ғўлдираши, оғиз бурчаклари атрофининг бичилиши, бруксизм ва энурез ҳолати билан кечиши исботланган;

СГВ билан оғриган болаларда *G.lambliani*нинг организм сенсibiliзациясини ривожланишидаги иштироки *G.lambliani* антигенига бўлган антиген боғловчи лимфоцитлар (АБЛ) ҳолати таҳлил асосида у лямблиоз инвазияси билан СГВ ривожланишининг патогенетик механизмидаги сенсibiliзация ва аутосенсibiliзация роли кўрсатиб берилган;

қўшма вирусли-паразитар инфекцияда гепатотоксиклиги кам бўлган ва самарали антипаразитар Нифурател препарати билан лямблияга қарши даволашнинг самарадорлиги аниқланган;

СГВ билан оғриган болаларда ичак микрофлоранинг сифат ва миқдорий жиҳатидан ўзгариши билан ичак дисбактериозининг ривожланишида лямблиоз инвазиясининг аҳамияти аниқланиб, бунда ичак микробиоценозида бифидо-, лактобактериялар, типик ичак таёқчаларнинг камайиши/йўқлиги билан бирга, замбуруғ-стафилококкли симбиоз ривожланиши, организмда эндотоксик

моддаларнинг йиғилиши ва гепатоцитларнинг шикастланишига олиб келиниши, ҳамда, ўзаро бир-бирини оғирлаштирувчи патологик жараёнлар ривожланиши исботланган;

илк бор СГВ билан оғриган болаларда *in vitro* тести орқали бузилган ичак микробиоценозининг коррекциясини самарали ўтказишга имкон берувчи, организмнинг индивидуал сезгирлигини баҳолаш усули ва ушбу тестнинг самарадорлигини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистон ҳудудида СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазиясининг учраши 32,0% ни ташкил қилиши аниқланган;

амалий педиатрия учун СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазияни замонавий ташхислаш усуллари (фекалийда ПЗР усули билан DNA *G. lamblia* ва ИФА – махсус антигенни аниқлаш), лямблиоз инвазия шароитида СГВнинг клиник кечиш хусусиятлари (астеновегетатив, диспеп-тик синдромларнинг устунлиги, жигардаги патологик жараённинг тезда зўрайиши билан кечувчи гепатоспленомегалия) ва ичак лямблиозига хос бўлган шартли-специфик клиник симптомлар (терининг депигментацияси, гиперкератоз ва бруксизм) тақдим этилган;

СГВ ва лямблиоз инвазиси билан оғриган бемор болаларда HBsAg ва *G. lamblia* антигенига нисбатан АБЛ микдорининг ортиши билан кечувчи қонуний аллергия сенсibiliзацияси холати белгиланган;

СГВ ва лямблиоз билан оғриган болаларда ичак лямблиозини специфик даволаш сифатида юқори даражада хавфсизлиги (гепатотоксиклиги кам) ва самаралилигини эътиборга олган ҳолда Нифурател препарати тақдим этилган;

СГВ ва лямблиоз билан оғриган болаларда ичак дисбактериозини эрта коррекциясини амалга ошириш мақсадида *in vitro* тестида организмнинг биопрепаратларга нисбатан индивидуал сезгирлигини баҳолайдиган патогенетик асосланган усул ишлаб чиқилиб, унинг негизида ушбу тестни баҳолаш мезонлари - реакциянинг уч тури кўринишида ишлаб чиқилган (гиперэргик (юқори сезувчанлик), гипоэргик (паст сезувчанлик) ва ўзгаришсиз (сезувчанлик йўқ));

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги клиник, вирусологик, биокимёвий, иммунологик, микробиологик ва статистик текширув усуллариининг объектив кўрсаткичлари билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Диссертация тадқиқотида олинган илмий натижаларнинг илмий аҳамияти СГВ билан оғриган бемор болаларда кўшма вирусли-паразитар инфекцияси ривожланишининг патогенетик механизми ва қонуниятини очиб бериш, микробиологик тадқиқотлардан олинган натижалар вирусли –паразитар инфекция холатида иккита бир-бирини кучайтирувчи жараёнга олиб келиши ва ривожланишинида ичак микробиоценози ўзгаришининг ўрни ва ролини аниқлаш ҳамда самарали ташхислаш ва даволаш усуллариини такомиллаштиришда илмий-услубий аппарат сифатида амал қилишидан иборат.

СГВ билан оғриган болаларда ичак лямблиозини давосини дифференцирланган ёндашув асосида танлашда кам гапатотоксикликка ва самаралилигини эътиборга олган ҳолда Нифурател препаратини ажратиш.

СГВ билан оғриган болаларда индивидуал танланган юқори сезгир биопрепаратларни лямблиозга қарши терапия билан бирга қўлланилиши натижасида жигардаги патологик жараённинг турғунлиги ва регрессига олиб келади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда сурункали гепатит В ва лямблиоз инвазияси бўйича самарали ташхислаш ва даволаш усуллари бўйича олинган илмий натижалар 1 та услубий қўлланма ва 5 та ахборот хати асосида Соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, РИПИАТМ клиникаси, Жиззах ва Навоий вилоят болалар юқумли касалликлари шифохоналари, Зангиота тумани Марказий кўп тармоқли поликлиникаси амалиётига жорий қилинган: «Лямблиоз ва сурункали гепатит В билан оғриган болаларда ичакнинг микроэкологик ҳолати ва уни коррекция қилиш йўллари» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2011 йил 28 ноябрдаги 8п/61-сон маълумотномаси); «Сурункали HBV-инфекция билан оғриган болаларда Lacto-G синбиотикини қўллашнинг самаралилиги» (№8п/70, 29.11.2008й.); «СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазиясини ташхислашнинг турли усулларининг информативлиги» (№ 8п/62, 24.12.2009 й.); «Болаларда сурункали вирусли гепатит ва лямблиоз инвазиясининг клиник параллеллари» (№8п/61, 24.12.2009 й.); «Сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда лямблиоз инфекциясини ташхислаш алгоритми» (№ 8п/64, 22.12.2010й.); «Сурункали вирусли гепатит билан оғриган болаларда ичак дисбактериозини коррекция қилиш усуллари» (№8п/63, 22.12.2010 й.). Олинган илмий натижаларнинг жорий қилиниши мазкур касаллик билан касалланган болаларнинг стационарда бўлиш даврини 5,6 кунга қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация тадқиқоти натижалари баён қилинган асосий ҳолатлар еттига илмий-амалий анжуман, ҳамда инновацион ғоялар, технологиялар ва лойиҳаларнинг V Республика ярмаркасида (Тошкент, 2012); республика илмий-амалий анжуманлари: 26 октябр 2010 й. «Педиатриянинг долзарб муаммолари» (Тошкент ш.); 23 март 2011й. да «Болалар ва ўсмирларга ёрдам кўрсатишнинг тиббий –ташкилий жиҳатлари» (Тошкент ш.); 17 сентябр 2012 й. «Ўзбекистон Республикасида педиатриянинг эришилган ютуқлари ва истиқболлари» (Тошкент ш.); 5 декабр 2012 й. ФА ёш олимлар ассоциацияси «Иқтисодиётнинг илмий тараққиёти ва инновацион ривожланиши» (Тошкент ш.); 19 март 2013 й. «Юқумли ва паразитар касалликларни ўрганишда интеграцион ва инновацион жараёнлар» (Тошкент ш.); 8-9 ноябр 2013 й. Халқаро иштироки билан Ўзбекистон Республикаси гастроэнтерологлар ва гепатологлар миллий мактабининг IX сессиясида «Гастроэнтерологиянинг долзарб муаммолари» (Андижон ш.); 12 декабр 2013 й. да «Педиатрия соҳасини модернизациялаш – тиббий хизмат

кўрсатиш сифатини ошириш ва болалар соғлиғини яхшилашнинг асосидир» (Тошкент ш.); 12-14 ноябр 2014 й. да Ўзбекистон педиатрларининг VII съездида «Ўзбекистонда устувор йўналишлар ва болалар саломатлиги муҳофазасини модернизациялаш» (Тошкент ш.); 7th World Congress of Europediatrics, (Florence – Fortezza da Basco, 13-16th May, 2015). да тақдим этилиб, маърузалар қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 48 та илмий ишлар нашр қилиниб, улардан 12 та мақола Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатига киритилган журналларда, шу жумладан 5 та мақола халқаро илмий журналларда чоп этилган, ихтиро учун патент олинган.

Диссертациянинг хажми ва тузилиши. Диссертация кириш, асосий қисм (8 та боб), хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 23 та жадвал ва 14 та расмдан ташкил топган 182 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, илмий янгилиги ва натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида «**Болаларда лямблиоз инвазияси ва сурункали гепатит В ҳақидаги замонавий қарашлар**» да адабиёт таҳлили келтирилган. Унда болаларда сурункали гепатит В ва ичак лямблиозининг эпидемиологияси, этиологияси, патогенези, ташхисот усуллари ва даволашга оид замонавий маълумотлар таҳлил этилган. Жигар патологиясида ошқозон-ичак тракти шикастланишининг ўзига хослиги, ҳамда болаларда ичак микробиоценози бузилишини даволашдаги ёндашишлар замонавий босқичда кўрсатилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Тадқиқот материаллари ва текшириш усуллари**» да келтирилган. Илмий ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган, СГВ билан оғриган 570 та бола текширувдан ўтказилди. 185 та (32,5%) СГВ билан оғриган болаларда *G. lamblia* нинг у ёки бу ташхислаш маркерлари аниқланди (I -асосий гуруҳ). Лямблиозсиз СГВ билан оғриган 102 та болалар эса, таққослаш гуруҳига киритилди (II – таққослаш гуруҳи). СГВ билан оғриган болалар 2008– 2013 йй. мобайнида текширувдан ўтказилди. СГВ ташхиси умумқабул қилинган таснифдан фойдаланган ҳолда касаллик анамнези, клиник текширув маълумотлари, қатор биокимёвий ва инструментал текширувлар асосида қўйилди. Илмий тадқиқот ишларида РИПИАТМ нинг гепатология илмий бўлими томонидан ишлаб чиқилган болаларда жигардаги патологик жараённинг фаоллик даражасини ташхислаш мезонларидан фойдаланилди.

Барча текширувдан ўтказилган беморлар гепатологик амалиётда умумқабул қилинган клиник-лаборатор текширувдан ўтказилдилар. СГВ нинг

клиник кўринишлари астеновегетатив, диспептик, холестатик, геморрагик синдромлари, жигарнинг ташқи белгилари ва гепатоспленомегалия ҳолатлари асосида ўрганилди.

Қоннинг биокимёвий текширувлари «HUMEN» (Германия) тўпламидан фойдаланиб, ФП-901 биокимёвий анализаторида “Ортим” фирмасининг тижорат тўплами ёрдамида унификациялаштирилган усуллар ёрдамида қондаги АлАТ, АсАТ фаоллиги, умумий оксил ва унинг фракцияларининг таркиби, умумий ва боғланган билирубин, ишқорий фосфатаза, гамма-ГТП, тимол синама кўрсаткичлари аниқланди.

Вирусологик верификацияни “HUMEN” (Германия) фирмасининг тўпламидан фойдаланиб, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммар HBcorAb, HCVAb, HDVAb ни ИФА усули билан аниқлаш асосида олиб борилди. Қон тахлилида полимераза занжирли реакция (ПЗР) ёрдамида HBV-ДНК ни аниқлаш “Авиценна” тижорат тест-тизимидан фойдаланиб ОТЖ “Gentexservis” да ўтказилди (Москва ш.).

ИФА усули ёрдамида қон зардобидаги *G.lamblia* нинг Ig M ва Ig G синфидаги антитаначалари «PLATESCREEN» (Италия) фирмасининг тўпламидан, сўлакда *G.lamblia* га Ig A синфидаги антитаначалари «секретор IgA-ИФА» (Германия) тўпламидан ва фекалийдаги *G.lamblia* антигени эса, «Биотек» (АҚШ) тўпламидан фойдаланиб аниқланди. Бу тадқиқотлар РИПИАТМ нинг лаборатор-экспериментал ташхислаш бўлимида ва ЎЗР ССВ Вирусология Инститuti базасининг «Референс-лабораторияси»да ўтказилди.

ПЗР усули ёрдамда қон, сўлак ва фекалийда DNA *G.lamblia* нинг сифатли тахлили Генетика ва экспериментал биология ва ўсимликлар институти базасининг «Master-Cycler» (Германия) тижорат тест тизимидан фойдаланиб ОТЖ «Gentexservis»да олиб борилди.

Копрологик текширув фекалий чўкма компонентларининг микроскопиясига асосланди ва кун ора уч марта олиб борилди.

Нажаснинг дисбактериозга текширилиши Р.В.Эпштейн-Литвак ва Ф.Л.Вильшанский (1977) усули бўйича олиб борилди. Ичак дисбактериози таххиси Гранитов В.М. ва Хорошилова И.А. таснифидан фойдаланилди (2002).

Лимфоцитларнинг биопрепаратларга бўлган сезувчанлигини аниқлаш орқали биопрепаратларни танлаш учун *in vitro* “юклама” тести усулидан фойдаланилди (Патент UZ IAP 04570, 2012). Ушбу усулда биопрепарат билан инкубацияда Е-РХР да Т-лимфоцитлар функционал фаоллиги баҳоланиб, бу ҳар бир организмнинг индивидуал сезувчанлигини ҳисобга олган ҳолда самарали биопрепаратни танлашга имкон беради. Назорат сифатида бу беморларнинг қон плазмасида Е-РХР таркиби биопрепаратларни стимуляция қилмасдан аниқланди.

Стимуляция қилинган хужайраларнинг миқдори (СХМ) тажриба ва назорат синамалари орасидаги Е-РХР миқдорининг тафовути асосида ҳисоблаб чиқилди. Усулга мувофиқ реакциянинг уч тури ишлаб чиқилди:

1-тур реакцияси– *гиперэргик*, E-розетка ҳосил қилувчи лимфоцитлар сонини тажриба синамасида препаратлар таъсири назорат синамасига нисбатан 5% га ортиши, яъни биопрепарат таъсири остида лимфоцитларнинг E-розетка ҳосил қилиш хусусиятини йўқотмаслиги. Реакциянинг бу тури ушбу препаратнинг юқори сезгирлиги ҳақида далолат беради;

2-тур реакцияси- *гипоэргик*, E-розетка ҳосил қилувчи лимфоцитлар сонини тажриба синамасида препаратлар таъсири назорат синамасига нисбатан 5% га камайиши, яъни биопрепарат таъсири остида лимфоцитларнинг E-розетка ҳосил қилиш хусусиятини йўқотиши. Реакциянинг бу тури ушбу препарат сезгирлиги пастлиги ҳақида далолат беради;

3-тур реакцияси - *ўзгаримсиз*, тажриба ва назорат синамалари орасидаги тафовутнинг йўқлиги, бу ушбу препаратнинг сезгир эмаслигини кўрсатади.

HBsAg ва G.lambliа антигенига АБЛ аниқлаш билвосита розетка ҳосил қилиш усули билан Гариб Ф.Ю. ва ҳаммуаллифларининг (1988) усули бўйича «PLATESCREEN» (Италия) и «Биотек» (АҚШ) фирмасининг тўпламидан фойдаланиб олиб борилди.

Сурункали гепатит ташхисини тасдиқлаш учун «Toshiba» фирмасининг (Япония) SAL - 35A аппаратида жигар, талоқ, ўт йўлларининг ультра товушли текшируви ўтказилди.

СГВ билан оғриган 125 та болаларда лямблиоз инвазиясини даволашда антипаразитар препаратлар самарадорлигини баҳолаш ўтказилди, уларга турли фармакологик гуруҳдаги лямблияга қарши препаратларни қўлланилишига кўра уч гуруҳга бўлинди. I гуруҳ – СГВ билан оғриган 40 та бемор базис даво фониди 10 кун давомида суткасига 20 мг/кг ўлчовли миқдорда Метронидазол (Трихопол), II гуруҳ– 40 та болалар 7 кун давомида суткасига 10 мг/кг ўлчовли миқдорда Альбендазол (Зентел) ва 45 та болалар (III гуруҳ) 10 кун давомида суткасига 15 мг/кг ҳисобидан Нифурател (Макмирор) препаратини қабул қилган.

Организм учун юқори сезгир бўлган биопрепаратни қўллаш билан “юклама” тести натижаларига мувофиқ лямблиоз фониди СГВ билан оғриган болаларда клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси базис терапия фониди олиб борилди (асосий гуруҳ – 75 та болалар). Таққослаш гуруҳини лямблиоз билан бирга СГВ билан оғриган 30та болалар ташкил қилиб, базис терапия фониди бир ой давомида куруқ монокомпонент препаратлари: бифидум- ва лактобактеринни умумқабул қилинган дозасида қўлланилди. Лямблиоз эрадикацияси лямблияга қарши бошқа препаратларга нисбатан юқори самарали ва бехатар бўлган Нифурател препарати билан амалга оширилди.

Натижаларнинг статистик ишлови вариацион статистик усул билан EXCEL пакетида ишлаб чиқилган дастур бўйича олиб борилди, t-Стьюдент мезонлари бўйича ўрта арифметик қиймат (M), уларнинг стандарт ҳатолари (m), ишонч интерваллари (σ) ва аниқ тафовутлар ҳисоблаб чиқилди.

Диссертациянинг учинчи бобида **«СГВ билан оғриган болаларда G.lambliа ни аниқлашда замонавий диагностик тестларнинг**

информативлиги ва аҳамиятлилиги»нинг натижалари тақдим этилган. Лямблиозни ташхислашдаги турли усулларнинг кўшалок статистик тахлили (жадвал 1), шуни кўрсатдики, ПЗР усули билан фекалийдаги DNA *G.lamblia* ни аниқлашнинг юқори сезгирлиги ва хусусийлиги аниқланди: 78,4% ва 95,8% мос равишда. DNA-*G.lamblia* ижобий натижасининг прогностик аҳамияти 98,8% ни ва салбий натижа эса 53,3% ни ташкил қилди. ПЗР усулидаги қон тахлилида 48,5% гача паст сезгирлик аниқланишига қарамай, юқори хусусийлик - 91,6% билан характерланди. Шу билан бирга, сўлакдаги *G.lamblia* нинг ПЗР диагностикаси бирорта ҳам ижобий натижани аниқламади ва шу билан СГВ билан оғриган беморларда лямблиозни ташхислашда бу усулдан фойдаланишни инкор қилади.

1-жадвал

G.lamblia ни аниқлашда замонавий диагностик тестларнинг информативлиги

УСУЛ		Сезгирлиги	Хусусийлиги
Фекалиймикроскопияси		24,5%	96,4%
ИФА	Қон зардобдаги IgM	26,9%	83,8%
	Қон зардобдаги IgG	31,7%	77,2%
	Сўлакдаги Ig A	99,4%	8,4%
	Фекалийдаги антиген	70,6%	96,4%
ПЗР	Қондаги DNAG.lamblia	48,5%	91,6%
	Фекалийдаги DNAG.lamblia	77,8%	95,8%
	Сўлакдаги DNAG.lamblia	0,0%	0,0%

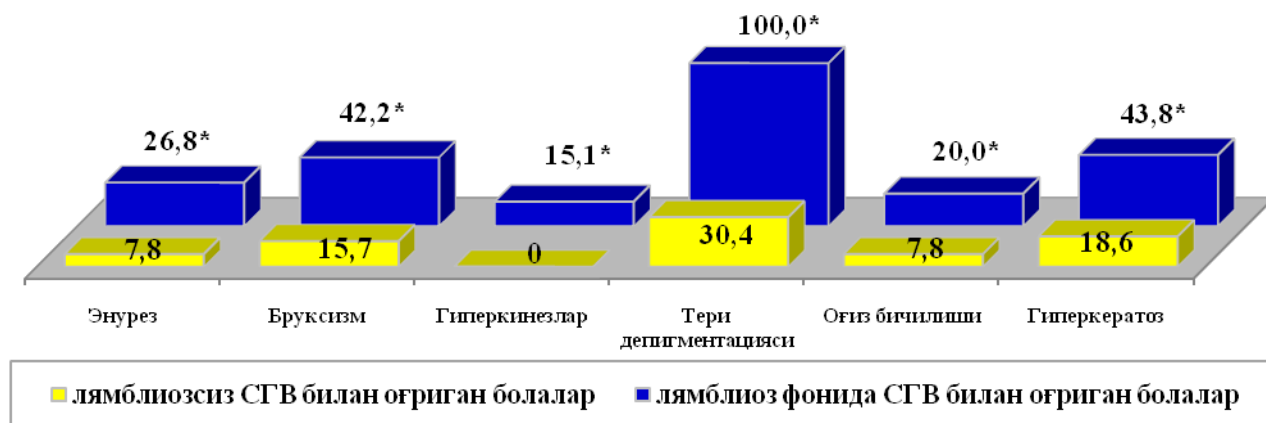
Фекалийни иммунофлюоресценция усули билан текширилиши сифат параметрларига кўра иккинчи ўринни эгаллади, бунда сезгирлиги 70,6%, хусусийлиги – 96,4% ни ташкил қилди. Ижобий натижанинг прогностик аҳамияти 95,2%, салбий - 45,5% га эга бўлди. Бунда лямблиоз билан оғриган болаларнинг умумий сонидан 43,3% ҳолатларда, антигеннинг оптик зичлиги (ОЗ) позитивлик коэффициентига (ПК) нисбатан юқорилиги аниқланди ва ПК >10,6 - 14,0 ташкил қилди, бу эса лямблиоз инвазиянинг юқори даражада ифодаланганлигидан далолат берди. Қолган ҳолатларда (56,7%) фекалийда антигеннинг титражи ОЗ бирдан паст - 0,171 - 0,435 атрофида бўлиб, ПК -1,1 дан 1,9 гача мос келди. Бу эса, лямблиоз инвазиянинг суст кечувчи жараёни ҳақида далолат берди. Шу билан бирга, бошқа усул – қон зардоби ИФА си 60,8-71,1% атрофидаги нисбатан юқори схусусийликни, бироқ 30,9% (Ig M) ва 34,0% (Ig G) гача бўлган паст сезгирликни кўрсатди. Ижобий натижанинг прогностик аҳамияти 94,8% ни, салбий натижа - 16,6% ни ташкил қилди. Фақат 24,7% ҳолатда копрограммада битта беморда IgM ва болаларнинг 12,1% ида Ig G лямблия цисталари бирга аниқланган. Шу боис, лямблия ва унинг токсинлари антиген структурасининг етарли даражада ўрганилмаганлигини ҳисобга олиб, ҳамда копрограммада лямблия цисталарини ва хусусий антитаналарни аниқлаш

орасидаги аниқ тафовутнинг йўқлиги СГВ да лямблиоз инвазиясини ташхислаш учун фақат серологик текширув натижаларига ишониш, бизнинг фикримизча, ҳали барвақт ҳисобланади. Сўлақдаги Ig A синфидаги *G.lambliа*га антитаначалар натижалари таҳлил қилинганда бошқа натижалар олинди: юқори сезгирлик (98,8%), бироқ жуда паст хусусийлик (8,4%). Аксарият кўп ҳолларда (94,8%) юқори титрларнинг аниқланиши хос бўлди, вариация коэффицентининг мейёрий қиймати 57 – 260 мкг/мл бўлганда 410,0 – 715,0 мкг/мл ни ташкил қилди. Ig A титрининг кескин кўтарилишини нафақат лямблия, балки бошқа бактерияларнинг ҳам кириб бориши, ҳамда бемор болалар организмида персистенцияланувчи вирусларнинг, бу ҳолатда вирусли гепатитнинг, нейтрализациясига бўлган маҳаллий иммунитет реакцияларининг кузатилиши билан тушунтириш мумкин.

Олинган натижалар СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазиясининг лаборатор диагностикасида қуйидаги усулларни етакчи деб ҳисоблашга имкон беради: ПЗР –DNA *G.lambliа* ни фекалийда аниқлаш ва иммунофлуоресценция усули – хусусий антигенни аниқлаш.

Фекалий чўкма компонентларининг микроскопияси, қон зардобиди IgM ва Ig G хусусий антитаналар, сўлақда секретор IgA ни аниқлаш каби бошқа лаборатория тестларини қўшимча тарзда ташхислаш ва лямблиоз инвазиясининг босқичларини интерпретация қилиш учун тавсия этиш мумкин. Бу маълумотлар жигарнинг НВ-вирусли шикастланишида лямблия инвазияси элиминациясининг ўз вақтида олиб борилиши муҳимлигини таъкидлайди.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Болаларда лямблиоз фонидаги СГВнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари**»да СГВ нинг клиник синдромлари орасида қуйидагилар энг статистик аҳамиятга эга бўлдилар: *астеновегетатив* (81,6%) – холсизлик, тез толиқиш, уйқунинг бузилиши ва бош оғриғи; *диспендик* (79,0%) – кўнгил айниши, қусиш, қориндаги оғрик, иштаҳанинг пасайиши ва ич келишининг бузилиши; *холестатик* (86,7%) – тери ва склеранинг сариклиги, жигарнинг катта хажмда бўлиши (*гепатомегалия* 5см дан зиёд) ва *спленомегалия* (100,0%). Пальмар эритема, томирли “юлдузчалар” ва қориндаги веноз коллатераллар кўринишидаги жигарнинг ташқи белгилар, ҳамда бурун қонаши ва экхимозлар кўринишидаги геморрагик синдром лямблия инвазиясининг мавжудлигига боғлиқ бўлмади, бироқ болалар орасида лямблиоз фонида уларнинг ифодаланганлиги бир мунча юқори бўлди. Шу билан бир қаторда *G.lambliа* ни мақсадли лаборатор текшируви учун асос сифатида фойдаланиш мумкин бўлган шартли-специфик клиник симптомлар ажратилди (1-расм): терининг асосан лунж ва елка соҳасида жойлашган депигментацияланган сохалари (100%); асосан қўл ва оёқларнинг ёзилувчи юзасида, қорин ён бошида жойлашган жигар ранг-иктерик рангдаги терининг гиперкератози (43,8%) ва алоҳида ҳолатларда фолликуляр нуқтали кератоз (12,5%); лабларнинг қуруқлашиши, пўст ташлаши ва оғиз атрофининг бичилиш (20,0%). Бруксизм (тунда тишини ғирчиллатиш), тирноқларни ғажиш, бармоқ ва бошқа предметларни сўриш каби зарарли одатлар кўринишидаги



Расм. 1. СГВ билан оғриган болаларда лямблия инвазияси учун хос бўлган шартли-специфик симптомлар (% , $p < 0,05-0,001$)

гиперкинезлар невротик характерга эга бўлган кўринишлар бўлиб ҳисобланди. Шунини алоҳида айтиб ўтиш лозимки, лямблиоз бўлмаган бирорта ҳам беморда гиперкинезлар аниқланмади. 26,8% ҳолатларда энурезнинг ривожланиши бошқа хусусият бўлиб ҳисобланди.

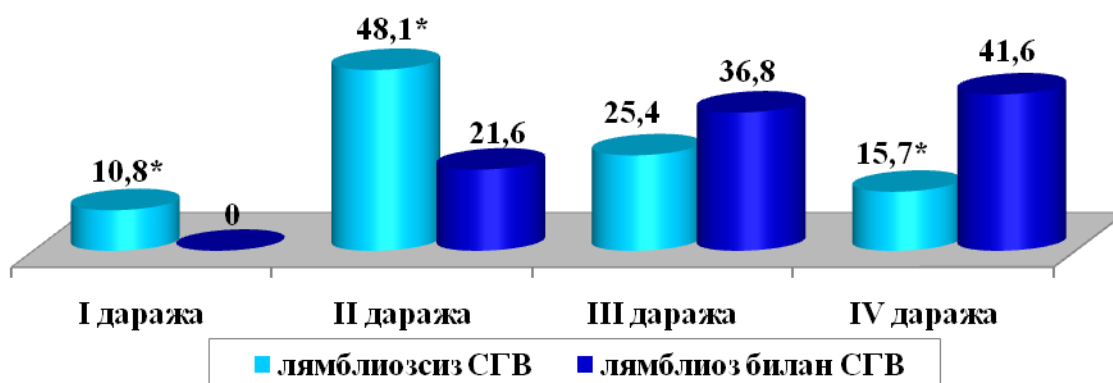
Вирус таъсири остида организмда рўй берувчи биокимёвий силжишларни баҳоламай туриб СГВ да патологик жараённинг ривожланиш механизмини ўрганишнинг имкони бўлмайди. Биокимёвий текширувларда олинган маълумотларга кўра вирусли-паразитар инфекциянинг бирга келиши болаларда жигар функционал ҳолатининг чуқур бузилиши ҳақида далолат берди. Эндотоксемия (95,5%), цитолитик (77,6%) ва гепатоприв (69,2%) синдромлар етакчи синдромлар бўлиб ҳисобландилар.

Ҳамроҳлямблиознинг бор ёки йўқлигига қараб В гепатит вируси маркерларини текшириш шунини кўрсатдики, лямблиоз фонида СГВ билан оғриган кўпчилик болалар HB-вирусли фаолликнинг репликатив фазасида бўлганлар. HBV маркерлари (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb ва HBV-DNA) ва *G.lamblia* (қондаги DNA *G.lamblia*, фекалийдаги DNA *G.lamblia* ва *G.lamblia* антигени) орасидаги ўзаро боғлиқликнинг қиёсий таҳлили HB-вирусли фаолликнинг узок давом этишида паразитар инфекциянинг ўрни борлигини билдиради. HBV-инфекциясининг репликатив фаоллиги лямблиоз инфекциясининг мавжудлиги ва транслокацияси билан ўзаро боғлиқ. Жигарда патологик жараённинг клиник-биокимёвий сиптомлари, ва ҳамда вирусли фаолликнинг узок давом этиши лямблиоз инвазиясининг мавжудлиги билан боғлиқ, деб тахмин қилиш мумкин.

Лямблиоз ҳамроҳ бўлиб келган СГВ билан оғриган болаларда аллергия сенсбилизация қонунияти ўрнатилган. Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларнинг қиёсий текширувида гемограммада $7,14 \pm 0,2\%$ кўрсаткич билан эозинофилиянинг мавжуд бўлиши фақат 32 ($17,3 \pm 2,8\%$) та болада учради, бу лямблиоз инвазияси бўлмаган СГВ билан оғриган беморларга ($9,8 \pm 3,0\%$),

$p < 0,05$ таққослаганда статистик томондан ишончсиз бўлиб чиқди, бу эса организм иммун жавобининг етарли бўлмаган даражада спецификлигини тасдиқлади. Шу боис биз текширувдан ўтказилган беморларда лимфоцитларнинг антиген боғловчи қобилиятини ўрганишга қарор қилдик. Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда АБЛ нинг функционал фаоллигини баҳолаш у ёки бу антигенларга (HBsAg ва G.lamblia антигени) организмнинг сенсibiliзация даражасини, бу антигенларнинг аутоиммун жараёнларнинг ривожланишидаги аҳамиятини аниқлашга имкон берди. Олиб борилган текширувлар натижасида шуни қайд қилиш мумкинки, лямблиоз инвазиясининг СГВ билан кечиши иммунитет специфик бўғинининг реакцияси билан кечади. Жигарда патологик жараён фаоллиги даражасининг ва касаллик давомийлигининг ошириб бориши билан HBsAg ва G.lamblia антигенига АБЛ миқдори кўпаяди, бу касалликнинг кечиши ва оқибатини оғирлаштириб, лямблиоз инвазияси билан СГВ ривожланишининг патогенезида сенсibiliзация ва аутосенсibiliзациянинг аҳамиятлилигини билдиради.

Диссертациянинг бешинчи боби «**Лямблиоз инвазияси фонидagi СГВ билан оғриган бемор болаларда ичак микробиоценози**»да натижалари батафсил ўрганиб чиқилган. Ичак микробиоценози ҳолатини ўрганиш тахлили шуни кўрсатдики (расм 2), СГВ билан оғриган барча болаларда лямблиоз инвазиясининг мавжудлиги ёки йўқлигидан қатъий назар, ичак микрофлораси таркибининг бузилиши кузатилган. Бироқ, асосий гуруҳдаги бемор болаларда ичак микрофлорасининг сифат ва миқдорий таркибининг ўзгариши, лямблиоз инвазияси бўлмаган болаларга нисбатан кўпроқ ифодаланган. Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда кўпинча ичак дисбактериозининг IV (41,6%) ва III (36,8%) даражалари, назорат гуруҳида эса II (48,1%) ва III (25,4%) даражалари аниқланди. Шуни таъкидлаш лозимки, асосий гуруҳдаги бемор болаларда ичак дисбактериозининг I даражаси таққослаш гуруҳига (10,8%), $p < 0,05$ нисбатан биронта ҳам болада аниқланмади.



Изоҳ:* - текширувдаги гуруҳлар орасидаги тафовутларнинг ишончлилиги ($p < 0,001$).

Расм 2. СГВ билан оғриган болаларда турли даражадаги ичак дисбактериозининг учраши (%).

Текширувда асосий гуруҳдаги болаларда ичак микробиоценози бузилишининг сифат ва миқдорий жиҳатидан баҳолашни ўрганиш бифидобактерия концентрациясининг анчагина пасайганини кўрсатди, бу лактобактерия ва ичак таёқчасининг танқислиги, ҳамда шартли-патоген микроорганизмларнинг (ШПМ) кўпайиши билан бирга учраган. Эшерихий танқислиги билан энтерококклар миқдорининг ҳам пасайиши боғлиқ бўлган. Шу нарса эътиборни жалб қилдики, асосий гуруҳдаги болаларнинг ярмидан кўпида (58,4%) *Candida* туридаги замбуруғлар аниқланган, бу эса СГВ билан оғриган болаларда лямблиозда ушбу кўрсаткичга ичак микрофлораси бузилишининг патогномоник белгиси сифатида қарашга имкон беради. Бироқ, ичак лямблиози билан бирга СГВ билан оғриган болаларда ичакнинг *Candida* туридаги замбуруғлар, *Staphylococcus aureus* ва *Staphylococcus epidermidis* билан керагидан ортиқча колонизацияси микробли симбиознинг чуқур бузилганлиги ва колонизацион резистентликнинг пасайганлиги ҳақида далолат беради. Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган беморлар ичак микробиоценозининг тахлилида икки-, уч, ва тўрт компонентли ШПМ нинг ассоциацияси билан юқори даражадаги ишончли натижалар олинди ($p < 0,01-0,001$). ШПМ нинг кўшалок бўлиб келиши асосий гуруҳдаги 20,0±2,9% болаларда аниқланди, уларда *Candida+Staphylococcus aureus* ва *Candida+Staphylococcus epidermidis* ларнинг бирга келиши энг аҳамиятли бирикмалар бўлиб ҳисобланди, таққослаш гуруҳида эса бу натижалар 2 баробар кам рўйхатга олинди (9,8±3,0%), $p < 0,05$. Учта кўзғатувчини (12,0%), ўз ичига олган спектрларда *Candida+Staphylococcus aureus+Proteus* (5,6%) ва *Candida+Staphylococcus aureus+Klebsiella* (4,8%) лар ассоциациясининг бўлиши хавотирли омил бўлиб ҳисобланади, бошқа бирикмалар: *Candida+Staphylococcus epidermidis+Klebsiella* (1,6%) бир-икки ҳолатларда аниқланган. Бундан ташқари ШПМ нинг 6,5±1,8% ҳолатларда тўрт компонентли ассоциация ҳам аниқланган, уларда *Candida+Staphylococcus aureus+Klebsiella+Proteus* ларнинг бирлиги энг аҳамиятга лойиқ деб ҳисобланди, таққослаш гуруҳида бундай ассоциация биронта ҳам беморда аниқланмади ($p < 0,01$).

Лямблиоз билан бирга СГВ билан оғриган болаларда ичак микробиоценозининг ҳолати тақдим этилган, берилган параметрлардаги оғишлар ва жигарда патологик жараённинг фаоллиги, болаларнинг ёши ва касалликнинг давомийлигига боғлиқ равишда тафовутлар аҳамиятлилигининг даражаси аниқланган. СГВ фаоллик даражасининг ошиши билан облигат микрофлоранинг сифат ва миқдор жиҳатдан таркиби пасайган ва ШПМ ларнинг кўпайиш даражаси ошган.

Ёшга нисбатан ичак микробиоценози ўзгаришининг тахлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги 8 ёшдан 14 ёшгача бўлган болаларнинг ярмидан кўпида (53,4±5,9%) IV – даражадаги дисбактериоз аниқланган, мактабгача ёшдаги болаларда (3-7 ёш) дисбактериознинг IV- даражаси болаларнинг учдан бир қисмида рўйхатга олинди - 30,8±6,5% ($p < 0,01$). Олинган маълумотлар мактабгача ёшда бўлган болаларга нисбатан мактаб ёшидаги СГВ билан

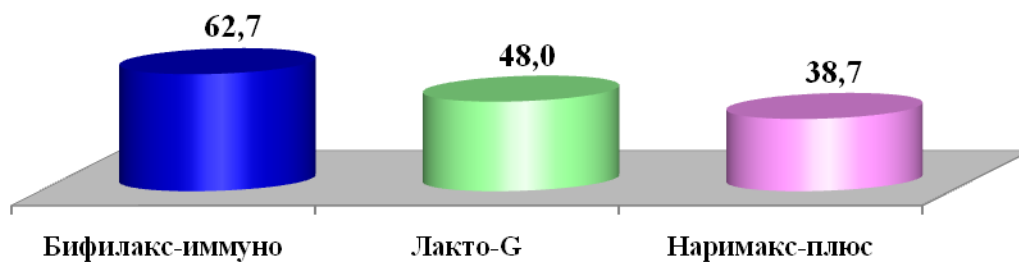
оғриган болаларда ичак микробиоценозининг кучли ифодаланган ўзгаришларини аниқлашга имкон берди. Мактаб ёшидаги болаларда ичак дисбактериозининг III ва IV даражалари аниқланди. Бу организмнинг паст компенсатор имконияти, ҳамда ушбу категориядаги болаларда озикланишнинг бузилиши, кун тартибининг ташкиллаш-тирилмаганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Асосий касалликнинг ривожланиш вақтига қараб ичак дисбактериози частотасининг тахлили шуни кўрсатдики, касаллик давомийлигининг узайиши билан IV даражадаги дисбактериознинг аниқланиши ошиб борган- (19,4%, 45,0%, 55,1% мос равишда), $p < 0,001$.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, сурункали ичак патологиясининг ривожланиши ва юзага келишида ичак микробиоценози ўзгаришининг жойи ва ўрнианиқ ифодаланди, бунда икки параллел тарзда кечувчи касалликларнинг оғирлашиши - бир томондан сурункали вирусли гепатит В ва иккинчи томондан, лямблиоз инвазиясининг кечиши билан характерланди. Бу лямблиоз фонидаги СГВ билан оғриган болаларда аниқланган ичак микрофлорасининг бузилишларини ҳисобга олган ҳолда, даволаш тактикасини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертациянинг олтинчи боби «**СГВ ва лямблиоз инвазияси билан оғриган бемор болаларда бузилган ичак микробиоценози коррекциясига ёндашиш**»да илмий тадқиқот иши олиб борилди, натижада СГВ билан оғриган болаларда ичак дисбактериози бактериотерапияси самарадорлигини баҳолашнинг янги усули ишлаб чиқилди ва патент олинди [UZ IAP 04570]. Ушбу усулда дори препарати билан инкубацияда *in vitro* Е-розетка ҳосил қилиш реакциясида лимфоцитлар функционал фаоллигини баҳолаш “юклама” тести орқали олиб бориш кўзланди, бу эса организмнинг индивидуал таъсирчанлигини ҳисобга олган ҳолда ҳар бир конкрет ҳолатда самарали биопрепаратни танлаш имконини берди. Ушбу усулда таркиби бўйича турлича культура штамmlаридан иборат бўлган, болалар амалиётида энг кўп қўлланиладиган - Бифилакc-иммуно, Лакто-Г ва Наримакc-плюс биопрепаратларидан фойдаланилди. Текширув тахлили ичак дисбактериози даражасига нисбатан олиб борилди. Болаларнинг умумий сонидан келиб чиқиб, *Бифилакc-иммуно* препаратига $62,7 \pm 5,6\%$, *Лакто-Г* - $48,0 \pm 5,8\%$, *Наримакc-плюс* - $38,7 \pm 5,7\%$ ҳолатларда ижобий натижани ташкил қилди (расм 3).

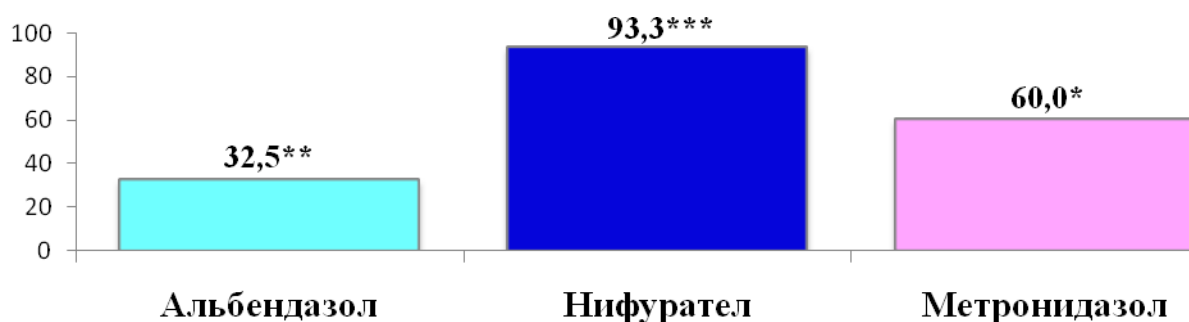
Текширув натижаларига мувофиқ, лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда қон плазмасидаги Т-лимфоцитларнинг функционал фаоллиги ичак дисбактериози даражасининг ифодаланганлиги билан ўзаро боғлиқлик биз томондан аниқланди. Ичак дисбактериози даражасининг ошиши лимфоцитларнинг Е-розетка ҳосил қилиш қобилятининг пасайиши билан билан харктерланди, бу ўрганилаётган препаратга Т-лимфоцитлар рецепторли йўналганлигининг асосизлиги ҳақида далолат берди. Бунда *L.paracasei* CRL-431, *B.animalis* BB-12 дан таркиб топган *Бифилакc-иммуно* энг юқори сезгирликка эга пробиотик бўлиб ҳисобланди. *in vitro* шароитида бу штамmlар



Расм.3. Лямблиоз ва ичак дисбактериози бўлган СГВ билан оғриган болаларда биопрепаратларни стимуллаш билан *in vitro* тестида ижобий натижаларнинг частотаси (%).

ўзининг антимикроб ва иммуномодуляцияловчи хусусиятлари билан, Е-РОК ни ҳосил қилиш учун рецепторли йўналишни оширишга комплекс таъсир кўрсатиб, Т-лимфоцитларни ишлаб чиқарилишига имкон яратди, бу эса текширувдан ўтказилган болаларда ичакдаги штаммларнинг танқислиги ҳақида далолат бериши мумкин.

Диссертациянинг еттинчи боби «СГВ билан оғриган болаларда лямблиозга қарши терапия ва бузилган ичак микробиоценозини коррекцияси самарадорлигини баҳолаш»нинг хусусиятлари келтирилган. СГВ билан оғриган болаларда, лямблиозга қарши препаратлардан фойдаланишнинг турига қараб, комплекс терапиянинг қўлланилиши касалликнинг асосий клиник симптомларининг динамикасига ижобий таъсир кўрсатди. Лямблиоз маркерлари спектрларини ўрганиш *G.lamblia* эрадикациясида Нифурателнинг юқори самаралилигини кўрсатди. Олиб борилган даводан сўнг барча спектрлар ичида специфик антиген фақат $6,7 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$ таққослаш гуруҳига) беморларда аниқланди ва атиги биргина ҳолатда ($4,4 \pm 1,5\%$) *G.lamblia* нинг циста шакли билан бирга учраган. Метронидазол *G.lamblia* элиминациясининг самаралилигига кўра иккинчи ўринни эгаллади, бунда даводан сўнгги ҳолатда қонида ижобий DNA-*G.lamblia* бўлган беморлар сонининг $7,5 \pm 4,2\%$ ($17,5 \pm 7,1\%$ Альбендазол қабул қилган болаларда), фекалийда $25,0 \pm 6,9\%$ ($40,0\%$ га қарши, $p < 0,05$) ва фекалийда антигенларнинг $20,0 \pm 6,4\%$ гача ($40,0 \pm 7,8\%$ га қарши, $p < 0,05$) гача камайиши ҳақида далолат берди. Копроскопияга келадиган бўлсак, бунда Метронидазол ва Албендазол қабул қилган, даводан сўнг тахлили ижобий (трофозоит мавжудлиги) бўлган беморлар сони $5,0 \pm 3,5\%$ ва $10,0 \pm 4,8\%$ ни ташкил қилди. Олинган натижалар специфик препаратдан фойдаланилишига кўра *G.lamblia* нинг турли эрадикациясини тасдиқлашга имкон берди (расм 4), бунда биринчи ўринни Нифурател ($93,3\%$), оралик ўринни Метронидазол (60%) ва охириги ўринни Албендазол ($32,5\%$) эгаллади (расм. 4).



Изоҳ: * - текширув кўрсаткичлари орасидаги тафовутларнинг ишончлилиги:

*- I ва II орасида; ** - II ва III; *** - I ва III гуруҳлар орасида ($p < 0,05-0,001$).

Расм. 4. СГВ билан оғриган болаларда *G.lamblia* эрадикациясида препаратларнинг нисбий самаралилиги (%)

Шундай қилиб, СГВ билан оғриган болаларда, Нифурател –антипаразитар препаратини киритиш билан, лямблияга қарши терапия гепатотоксиклиги камроқ ва самарали бўлиб ҳисобланди. Бунда клиник, биокимёвий ва паразитологик элиминацияга мос равишда 96,6%, 83,3% ва 93,3% ҳолатларда эришилди, бу эса Албендазол ва Метронидазол билан даволашдаги самаралилигидан 2,8 ва 1,5 баравар кўпдир. Шунини алоҳида таъкидлаб ўтиш жоизки, охириги препаратлар юқори гепатотоксик бўлганлиги сабабли, ушбу категориядаги болаларда лямблиозни даволашда уларни тавсия этиш мумкинлигини инкор қилади. Шунга боғлиқ равишда, болаларда СГВ фониди лямблиозни специфик даволаш сифатида, қўлланганда унинг юқори самаралилиги ва бехатарлигини ҳисобга олган ҳолда, Нифурателбиринчилар қаторида қўлланиладиган препарат бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқотимизнинг якуний босқичи бўлиб, СГВ билан оғриган болаларда бузилган ичак микробиоценозини коррекция қилиш учун индивидуал танланган юқори даражада сезгир бўлган биопрепаратни қўллаш билан лямблиозга қарши терапиянинг самарадорлигини баҳолаш ҳисобланди. Олиб борилган даврдан сўнг, назорат гуруҳига таққослаганда, асосий гуруҳдаги болаларда астения кўринишидаги клиник симптомлар (толиқиш, холсизлик, бош оғриғи, бош айланиши, уйқунинг бузилиши) кам рўйхатга олинди, $p < 0,001-0,05$. Диспепсик синдромларнинг (иштаҳанинг пасайиши, тилнинг қараш билан қопланиши, қоринда оғриқ, метеоризм, қабзият ва ич кетиши) ҳам ижобий динамикаси аниқланди, $p < 0,001-0,05$. Холестатик синдром кўпроқ назорат гуруҳидаги болалар учун хос бўлди, бунда тери қопламининг субиктериклиги даврдан сўнг $20,0 \pm 7,3\%$ ҳолатларда учради, асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич $12,0 \pm 4,6\%$ гача пасайди, ($p > 0,05$). Бурун қонаши кўринишидаги геморрагик синдром даврдан сўнг асосий гуруҳдаги болаларда 2,5 баравар камроқ учради, ($p < 0,05$). Асосий гуруҳдаги болаларда капилляр тўр ва томирли юлдузчалар кўринишидаги СГВ нинг жигарнинг ташқи белгиларининг ифодаланганлиги 1,5 бараварга камайди ($p < 0,01$ назорат гуруҳига нисбатан).

Айтиб ўтиш жоизки, асосий гуруҳда олиб борилган даволашдан сўнг жигар ва қора талоқ ўлчамларида ҳам ўзгаришлар аниқланди. Жигар ўлчамларининг 3см дан кўпга катталариши (2 баравар), назорат гуруҳи билан таққослаганда, асосий гуруҳдаги беморларда камроқ учради ($p < 0,05$). Асосий гуруҳда талоқ ўлчамларининг кичиклашиши, назорат гуруҳига нисбатан, 1,9 баравар кўпроқ рўйхатга олинди ($p < 0,01$).

Биокимёвий гомеостаз параметрларини кўриб чиқиш билан шуни айтиб ўтиш жоизки, давогача лямблиоз ва ичак микробиоценози ҳамроҳ бўлган СГВ билан оғриган болаларда барча текширилаётган кўрсаткичлар, даводан сўнг соғлом болалар кўрсаткичларидан анча юқори бўлган ($p < 0,02$ дан $p < 0,001$ гача ишончликка хос). Терапияга поликомпонент биопрепаратининг кўшимча тарзда киритилиши цитолит синдроми кўрсаткичларининг динамикасига ижобий таъсир кўрсатди, АЛАТ нинг ўртача кўрсаткичи 2,2 бараварга пасайди ($p < 0,001$). Комплекс терапиядан сўнг жигарнинг оксил-синтетик функцияси яхшиланди, бу қон зардобиди умумий оксил, албуминлар, фибриноген, протромбинларнинг ошиш тенденцияси билан намоён бўлди. Гамма-глобулин ва тимол синамаларининг даражаси каби мезенхимал-яллиғланишли синдром кўрсаткичларида болаларда комплекс терапиядан сўнг ўзгаришларда параллелизм кузатилди. Бунда гамма-глобулин даражаси пасая борди, бироқ бутун кузатув давомида меъёр қийматларидан юқориликча қолди. Эндоген детоксикация тизимининг фаоллашуви комплекс терапиядан сўнг ўрта молекуляр пептид (ЎМП) даражасининг пасайиши билан тасдиқланди ($p < 0,001$). Монокомпонентли биопрепаратни киритиш билан базис терапияни қўллаш вақтида давогача ва меъёрдаги қийматларга нисбатан динамик ўзгаришларни аниқланмади.

Қиёсий таҳлилда текширувдан ўтказилган болаларда шунингдек турли антигенларга АБЛ миқдорининг ўзгариши кузатилди. НВsAg га АБЛ нинг миқдори текширувдан ўтказилган болаларда олиб борилган терапиядан сўнг амалда ўзгармади ва даволашгача бўлган кўрсаткичдан ишониб бўлмайдиган даражада фарқ қилди ($p > 0,05$). Ичак дисбактериозининг коррекцияси НВsAg га АБЛ нинг миқдorigа етарли даражада таъсир кўрсатмаётган бўлиши мумкин. Иккала гуруҳдаги беморларда терапиядан сўнг *G.lamblia* антигенига АБЛ нинг миқдори сезиларли даражада пасайди ва давогача бўлган кўрсаткичдан ишонарли тарзда фарқ қилди, бироқ беморлар гуруҳи орасида бу ўзгаришлар бир-бирига ўхшаш бўлди ($p > 0,05$). Бу эса, иккала гуруҳдаги беморлар қабул қилган лямблиозга қарши даволаш Макмирор препарати таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда ичак микрофлораси таркиби миқдор ва сифат жиҳатидан ўзгаришларининг динамикаси шуни кўрсатдики (жадвал 2), назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан, асосий гуруҳдаги беморларда даводан сўнг 10^9 - 10^{10} колония ҳосил қилувчи бирлик/г (КХБ/г) атрофидаги бифидо- ва лактобактерияларнинг нормал миқдори 2,6 ва 2,4 баравар кўп аниқланган ($p < 0,01$; $< 0,001$ мос равишда). Бифидо- ва

лактобактерияларнинг ($<10^5$ КХБ/г) аҳамиятли тарзда пасайиши 3,7 ва 3,1 баравар кам аниқланган (назоратга нисбатан $p < 0,001$). Асосий гуруҳдаги беморларда нормал ферментатив фаолиққа эга *E.coli* кўп ($2,0$ баравар кўп) аниқланган ($p < 0,01$ назорат билан таққослаганда). Назорат гуруҳига нисбатан лактозонегатив ва гемолитик *E.coli* миқдори ҳам $1,5$ ва $2,9$ баравар пасайди ($p > 0,05$).

Жадвал 2.

Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда ичак микрофлораси вакиллари ўзгаришининг динамикаси (%).

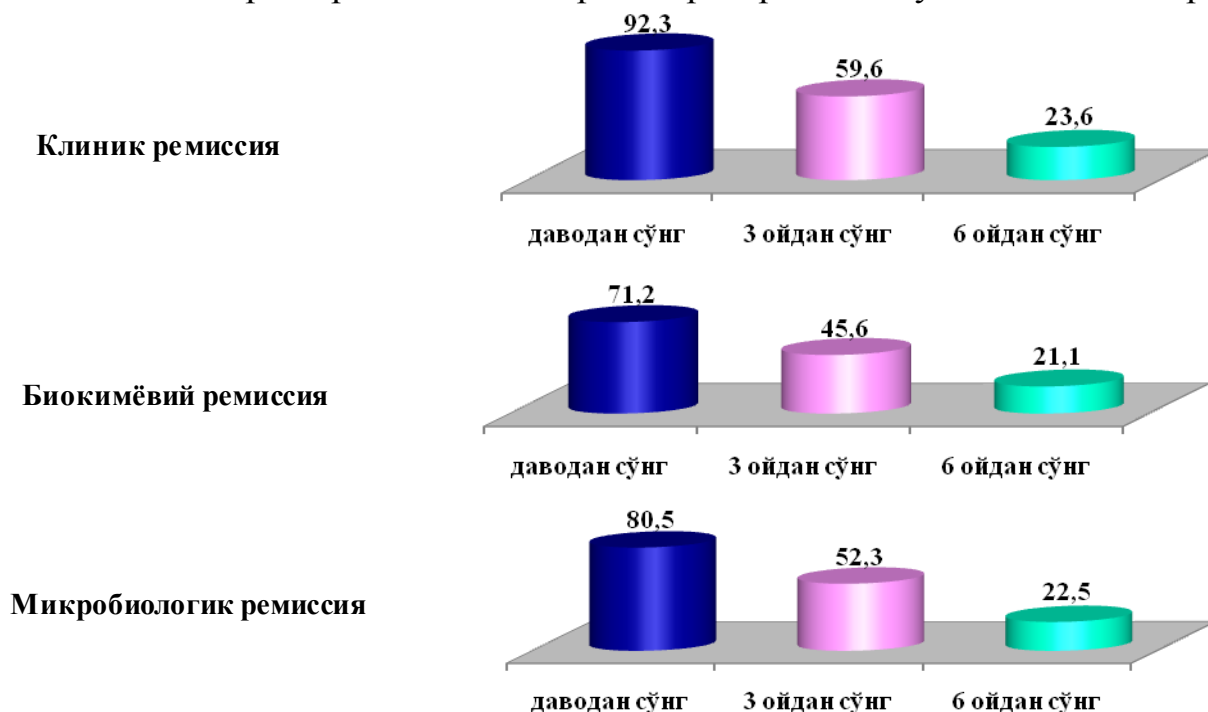
Ичак микрофлораси Игкўрсаткичи (КХБ/г)	Давогач а n=105	Даводан сўнг		P
		Асосий гуруҳ n=75	Таққослаш гуруҳи n=30	
Бифидобактериялар:				
- меъёр атрофида (10^9-10^{10})	4,7±2,1	34,7±5,5	13,3±6,2	<0,001
- ўрта даражада пасайган (10^6-10^5)	20,9±4,0	49,3±5,7	23,3±7,7	<0,05
- кучли даражада пасайган ($<10^5$)	74,4±4,3	16,0±4,3	63,4±8,8	<0,001
Лактобактериялар:				
- меъёр атрофида (10^7-10^8)	4,7±2,1	30,7±5,4	13,3±6,2	<0,01
- ўрта даражада пасайган (10^6-10^5)	29,5±4,5	50,7±5,8	33,3±8,6	>0,05
- кучли даражада пасайган ($<10^5$)	65,8±4,6	18,6±4,5	53,4±9,1	<0,001
Типик <i>E.coli</i> :				
- меъёр атрофида (10^7-10^8)	5,7±2,3	34,7±5,5	16,7±6,8	<0,01
- миқдорининг камайиши ($<10^7$)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- миқдорининг кўпайиши ($>10^8$)	20,0±3,9	16,0±4,3	13,3±6,2	>0,05
лактозонегатив <i>E.coli</i>	30,5±4,5	18,6±4,5	26,7±8,0	>0,05
гемолитик <i>E.coli</i>	20,0±3,9	5,3±2,6	16,7±6,8	>0,05
Энтерококклар:				
- меъёр атрофида (10^7-10^8)	6,7±2,4	50,7±5,8	16,7±6,8	<0,001
- миқдорининг камайиши ($<10^7$)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- миқдорининг кўпайиши ($>10^8$)	19,0±3,8	-	13,3±6,2	<0,05
Тилла рангли стафилококк	29,5±4,5	9,3±3,4	20,0±7,3	<0,05
Эпидермал стафилококк	29,5±4,5	5,3±2,6	20,0±7,3	<0,05
Протей	14,3±3,4	-	10,0±5,5	<0,02
Клебсиелла	14,3±3,4	9,3±3,4	10,0±5,5	>0,05
<i>Candida</i> замбуруғлари	55,2±4,9	18,6±4,5	36,7±8,8	<0,02
2 компонентли ШПМ асс.	20,0±3,9	9,3±3,4	16,7±6,8	>0,05
3 компонентли ШПМ асс.	10,5±3,0	-	10,0±5,5	<0,02
4 компонентли ШПМ асс.	5,7±2,3	-	3,3±3,3	>0,05

Изоҳ : P – терапия фонида кўрсаткичларнинг статистик ишончли тафовуллари.

ШПМ вакиллари – *St. aureus* et *St. epidermidis* асосий гуруҳдаги болаларда 2,3 ва 3,5 баравар кам аниқланган, ($p < 0,05$). Асосий гуруҳда ўтказилган терапиядан сўнг протейни аниқлаб бўлмади, лекин назорат гуруҳидаги беморларда бу кўрсаткичлар амалда ўзгармади ($p < 0,05$). Шунингдек ачитқисимон замбуруғлар авлодига мансуб *Candida* нинг миқдори ҳам асосий гуруҳдаги болаларда 2,0 баравар камайди ($p < 0,05$ назоратга нисбатан). ШПМ ассоциациясининг аниқланиши аҳамиятли тарзда камайди, шунингдек, тестда танланган биопрепаратни қабул қилган беморларда уч – ва тўрт компонентли ассоциациялар ҳам йўқолди (назорат билан таққослаганда $p < 0,001$). ШПМ нинг қўшалок келиши деярли 2 баравар камайди. *Candida*+*Staphylococcus aureus* нинг бирга келиши энг аҳамиятли бўлиб ҳисобланди, $p > 0,05$.

Шундай қилиб, лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда ичак микробиоценози дисбиотик бузилишларининг коррекцияси облигат микрофлора вакиллари нинг сезиларли даражада ошиши ва ШПМ, ҳамда уларнинг ассоциациясини пасайиши кўринишидаги микроэкологик статуснинг яхшиланишига олиб келди. Шу билан боғлиқ равишда, беморнинг индивидуал сезувчанлигини ҳисобга олган ҳолда танланган биопрепаратни қўллаш клиник-лаборатор кўрсаткичлар ҳолатини яхшилаш имконини беради ва асосий касалликнинг кечишига ижобий таъсир кўрсатади.

Диссертациянинг саккизинчи бобида «Лямблиоз ва ичак дисбактериози фонидagi СГВ билан оғриган болаларда катамнестик кузатув»нинг натижалари тақдим этилган (расм 5.). Базис терапия фонида индивидуал танланган юқори даражадаги сезгир биопрепаратни қабул қилган болаларда



Изоҳ : * даводан кейинги кўрсаткичларга нисбатан ишончилиги ($p < 0,05$).

Расм 5. Лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларда жавоб турини ҳисобга олган ҳолда комплекс терапияни қўллашнинг самаралилиги (%).

даводан сўнг клиник ремиссия 92,3% ҳолатда аниқланган, 3 ойдан сўнг бу кўрсаткич 1,5 бараварга ($p < 0,05$), даво тугагандан кейинги дарҳол олинган кўрсаткичларга нисбатан эса 6 ойдан сўнг яна 3,9 бараварга пасайган. Биокимёвий ремиссия (АлАТ, АсАТ меъёрлашиши) 71,2% беморларда аниқланди, даво тугагандан сўнг дарҳол олинган кўрсаткичларга нисбатан, терапиядан сўнг 3 ой ўтиб 1,5 баравар, 6 ойдан сўнг 3,4 баравар кам кузатилди ($p < 0,05$). Микробиологик ремиссия (ичак микробиоценози ҳолатининг яхшиланиши) даводан сўнг 80,5% ҳолатларда аниқланди, 3 ойдан сўнг 52,3% ташкил қилди, 6 ойдан сўнг бу кўрсаткич 22,5% га камайди ва даводан кейинги кўрсаткичдан фарқ қилди ($p < 0,05$). Текширувдан олинган натижалар шу нарсани аниқладики, ичак лямблиози ва СГВ билан оғриган болаларда базис терапия фонида индивидуал танланган препаратнинг таъсири остида клиник ва микробиологик жавоб кўп даражада ва биокимёвий жавоб нисбатан кам даражада амалга оширилди.

Лямблиозга қарши даволашнинг самарадорлигини, шунингдек, лямблияни аниқлаш диагностик тестларининг натижалари ҳам тасдиқлади: фекалийда DNA *G.lamblia*, специфик антигенни аниқлаш, ҳамда фекалий микроскопияси. Лямблиоз маркерлари спектрини аниқлаш асосий гуруҳдаги болаларда *G.lamblia* эрадикациясида Нифурателнинг юқори даражада самаралилигини кўрсатди. 3 ойдан сўнг даводан кейин барча спектрлар ичидан фақат 6,6% беморларда специфик антиген аниқланди, фақат бир ҳолатда (3,3%) микроскопия усули билан фекалийнинг чўкма компонентларида *G.lamblia* нинг циста шакли билан бирга учради. DNA *G.lamblia* текширувида биронта ҳам ижобий натижа аниқланмади. Олиб борилган антипаразитар терапиядан сўнг 6 ой ўтиб аниқланган ҳолат фекалийда ижобий антиген 10,3% гача, фекалийда DNA-*G.lamblia* - 13,3% ни ташкил қилган беморлар сонининг ошганлиги ҳақида далолат берди. Копроскопияга келадиган бўлсак, бунда ижобий натижали тахлили (трофозоитларнинг мавжудлиги) бўлган беморлар сони даводан сўнг 6 ой ўтиб, 6,6% ни ташкил қилди. Ушбу вазиятни оилаларнинг ижтимоий ҳолати (кўп фарзандлик, кўпчилик бўлиб истиқомат қилиш ва б.), оилада қайта зарарланишнинг манбаи бўлган лямблиоз билан оғриган беморларнинг бўлиши билан тушунтириш мумкин. Юқорида келтирилган маълумотларга кўра, олиб борилган терапиядан сўнг, клиник-биокимёвий кўрсаткичларнинг динамикасида келиб чиқиб, лямблия ва ичак дисбиозини аниқлаш диагностик тестининг натижалари ҳар бир беморга индивидуал ёндошган ҳолда лямблиоз ҳамроҳ бўлган СГВ билан оғриган беморларга ичакнинг биокоррекцияси билан бирга даволашнинг такрорий курсини олиб бориш зарурлиги ҳақида далолат беради.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, вирусли-паразитар инфекциянинг бирга келиши жигарнинг оғир шикастланишини чақиради, СГВ нинг зўрайиб боровчи шакллари нинг ривожланиши билан характерланади, бу мантиқан олиб қаралганда, ушбу тоифага таалукли беморларда жигар циррози ривожланишининг хавфини оширади. Бу маълумотлар шак-шубҳасиз,

болаларда жигарнинг шикастланишида ичак биокоррекцияси билан бирга *G.lamblia* ни ўз вақтида элиминациясининг муҳимлигини таъкидлайди, бунда специфик препаратни танлашда унинг гепатотоксиклиги, самарадорлигини ҳисобга олиш тавсия этилади.

Иқтисодий самарадорлик. СГВ билан оғриган болаларда ичак дисбактериозини коррекция қилиш учун индивидуал танланган юқори даражада сезгир бўлган биопрепарат билан лямблияга қарши терапияни қўллаш стабилзацияга эришишга (60,0%) ва жигарда патологик жараённинг регрессига (СГВ нинг кучли ифодаланган шакллариини ўртача ифодаланган шаклга ўтиши – 12% ва ўртача шакллариининг минимал шаклига ўтиши -20% ҳолатларда ва биронта ҳам беморда касаллик зўраймади) имкон берди, жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома каби салбий яқун топишининг олдини олди, бу билан бемор болалар ҳаёт сифатини яхшилади. Иқтисодий нуқтаи-назаридан олиб қараганда беморларнинг шифохонада бўлиш вақти (5-6 кунга) ва медикаментоз давога кетган сарф-харажатлар камайди.

Биз томондан тақдим этилган СГВ билан оғриган беморларда лямблиоз инвазиясини ташхислаш ва даволаш усули Жиззах ва Навои Вилоят болалар юқумли касалликларида, Тошкент вилояти Зангиота тумани Марказий Кўп тармоқли поликлиникасида тадбиқ этилди. Врач-педиатрлар, инфекционистлар ва умумий амалиёт шифокорларини жалб қилган ҳолда Тошкент вилоятининг Зангиота ва Қибрай туманларида Марказий Кўп тармоқли поликлиникада маҳорат дарслари олиб борилди.

ХУЛОСА

1. СГВ билан оғриган беморларни комплекс текширувдан ўтказиш ҳамкор касалликлар структурасида лямблиоз инвазиясининг учраши 32,0% ҳолатларда рўйхатга олинишини аниқлашга имкон берди.

2. СГВ билан оғриган болаларда лямблиоз инвазияси ташхисотининг энг информатив усулари: ПЗР – DNA *G.lamblia* ни аниқлаш ва иммунофлуоресценция усули орқали фекалийда специфик антигенни аниқлаш ҳисобланади.

3. Болаларда ичак лямблиози фонидаги СГВ клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари бўлиб, астеновегетатив, диспепсик, гепатоспленомегалиянинг устунлиги билан жигардаги патологик жараённинг тезда зўрайишига олиб келади. Бунда, асосан, юз ва елка соҳасидаги терининг депигментацияси, гиперкератоз ва бруксизм лямблиоз учун характерли бўлган шартли-специфик симптомлар бўлиб ҳисобланди.

4. СГВ ва ичак лямблиози билан оғриган бемор болаларда етакчи биокимёвий синдромлар бўлиб, эндотоксемия (95,5%), цитолитик (77,6%) и гепатоприв (69,2%) синдромлар ҳисобланди.

5. Текширувдан ўтказилган болаларда HBsAg ва G.lambliа антигенига АБЛ микдорининг ошиши организм сенсibiliзацияси ва аутосенсibiliзациясининг ривожланишида ичак лямблиозининг маълум ўрни борлигини кўрсатади. Ичак лямблиози фонида СГВ билан оғриган болалар учун унча кўп бўлмаган эозинофилия хос бўлиб, у организм иммун жавобининг етарли бўлмаган даражада ўзига хослигини характерлайди.

6. Текширувдан ўтказилган беморларда ичак микробиоценозининг бузилиши IV (41,6%) ва III (36,8%) даражаларининг устун келиши билан 100% беморларда кузатилди, ичак дисбактериозининг I даражаси эса аниқланмади.

7. Болаларда вирусли-паразитар инфекция билан бирга келган ичак микрофлорасининг микдор ва сифат жиҳатидан ўзгаришлари, замбуруғли-стафилоккок симбиоз кўринишидаги ШПФ вакилларининг ўзгариши билан характерланади, бу нормал ферментатив фаолиққа эга облигат микрофлора вакиллари - бифидо-, лактобактерия ва ичак таёқчасининг пасайиши ва ёки йўқлиги фонида *Candida* (58,4%) авлодига мансуб замбуруғлар, *Staphylococcus aureus* (27,2%) ва *Staphylococcus epidermidis* (26,4%) билан ичакнинг керагидан ортиқ колонизацияси билан ифодаланди. Бу ичак лямблиози фонида СГВ билан оғриган болаларда микробли симбиознинг чуқур бузилиши ва колонизацион резистентликнинг пасайиши ҳақида далолат беради.

8. Болаларда СГВ фонида лямблиозни специфик даволаш сифатида Нифурател препарати юқори даражадаги хавфсизлиги (гепатотоксиклиги кам) ва самаралилини ҳисобга олган ҳолда, биринчи рақамли препарат бўлиб ҳисобланади. Клиник, биокимёвий ремиссия ва паразитологик элиминацияга мос равишда 96,6%, 83,3% ва 93,3% ҳолатларда эришилди, бу Альбендазол ва Метронидазол билан даволаш самарасидан 2,2 баравардан кўпни ташкил қилди.

9. СГВ ва ичак микрофлорасининг бузилиши билан кечган болалардаги ичак дисбактериозини коррекция қилиш мақсадида биопрепаратларга организмнинг индивидуал таъсирчанлигини баҳолаш усули (UZ IAP 04570, 2012) *in vitro* тестидаишлаб чиқилди, бу ичак микрофлораси специфик коррекциясини эрта бошлаш (1-2 чи куни) имконини берди.

10. СГВ ва лямблиоз билан оғриган болаларда ичак дисбактериозининг ифодаланганлиги ва Т-лимфоцитлар функционал фаолиятининг ҳолати орасидаги ўзаро боғлиқлик аниқланди, бу ичак дисбактериозининг ифодаланганлига кўра Е-РХР микдорининг тўғри пропорционал пасайиши билан ифодаланди, бу эса ўрганилаётган препаратларга Т-лимфоцитлар рецепторли йўналганлигининг асоссизэканлиги ҳақида далолат берди.

11. СГВ ва лямблиоз билан оғриган болаларда *in vitro* тестикузатувида сифат ва микдорий таркиби билан фарқ қилувчи Лакто-Г (48,0%) ва Наримакс-плюс (38,7%) га нисбатан Бифилакс-иммуно препарати (62,7%) энг сезгир препарат ҳисобланди, ($p < 0,05$).

12. *In vitro* тестидан фойдаланиш ичак дисбактериози коррекциясининг муддатини қисқартиришга ва лямблиоз фонида СГВ билан оғриган болаларнинг даво самарасини 40,1% га оширишга имкон берди. Бунда клиник,

биокимёвий ва микробиологик ремиссиянинг ривожланишига мос равишда 76,5%, 64,4% ва 62,0% ҳолатларда эришилди ($p < 0,01$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тib.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

НУРМАТОВА НАРГИЗА ФАТХУЛЛАЕВНА

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В И ЛЯМБЛИОЗНАЯ ИНВАЗИЯ У ДЕТЕЙ:
ВЗАИМОВЛИЯНИЕ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.09 - Педиатрия
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

город Ташкент – 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.3-4.Тib206

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Иноятова Флора Ильясовна
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Туйчиев Лазиз Нодирович
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфиевич
доктор медицинских наук, профессор

Осипова Светлана Олеговна
доктор медицинских наук

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций федерального медико-биологического агентства», (Санкт-Петербург).

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ час. на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за № ..., с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 год.
(Протокол рассылки № ____ от _____ 2016 года.)

А. В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Д. И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на проведение вакцинации против гепатита В и достижения в области диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов у детей, данная проблема остается актуальной для мирового и отечественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире насчитывается более 500 млн. человек инфицированных вирусом гепатита В. Ежегодно в мире более 50 млн. человек заражаются гепатитом В, который входит в первую десятку причин смертности населения, унося ежегодно жизни около 1,5 млн. человек, и относится с высоким хронизирующим и онкогенным потенциалом. Доказано, что любая сопутствующая патология инфекционной и неинфекционной природы зачастую предопределяет неблагоприятное течение основного заболевания. Существенное влияние на течение ХГВ оказывают и паразитарные кишечные заболевания, среди которых наиболее значимой является лямблиозная инвазия, где пораженность детей достигает до 40-60%. В частности, по данным экспертов ВОЗ в странах Азии, Африки и Латинской Америки ежегодно лямблиозом заражается около 200 млн. человек, клиническими формами страдает 500 тыс. больных в год. При этом, до 80% инфицированных *G.lamblia* приходится на детей и подростков, с большей выявляемостью в возрастном периоде от 2-х до 8 лет (50%), а к 16 годам снижается до 7-10%. Становится очевидным, что одной из многих причин повышенной восприимчивости детей с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) является наличие фоновых заболеваний.

В настоящее время в гепатологической практике имеются определенные трудности раннего выявления *G.lamblia* с помощью стандартных методов диагностики. В условиях вирусно-паразитарной микст инфекции лечение больных детей с ХГВ усложняется из-за резкого снижения иммунной защиты организма и сопутствующей патологии печени, ограничением выбора антипротозойных препаратов, высокого уровня реинфицирования и т.д. В то же время, рост заболеваемости лямблиозом в последнее время связывают с приобретением штаммами возбудителей резистентности к лекарственным препаратам.

Установлено, что при длительном паразитировании в организме, лямблии вызывают специфические и неспецифические изменения воспалительного и дегенеративного характера. Процесс усугубляется развитием микробиоценотического дисбаланса кишечника, характерного как для ХГВ, так и для лямблиозной инвазии. Лямблии при дисбактериозе кишечника у детей с ХГВ в агрессивной среде выделяют большое количество токсинов, которые ещё более усугубляют уже имеющиеся проявления дисбактериоза и нарушение функционального состояния печени.

Как показал мировой опыт, взаимовлияние хронического гепатита В и лямблиозной инвазии у детей требует необходимость решение ряда научно-

практических проблем по совершенствованию методов их диагностики и лечения: показать клинико-биохимические особенности сочетанной вирусно-паразитарной инфекции у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника, которые обуславливают пролонгирование клинико-биохимических синдромов ХГВ с быстрым прогрессированием заболевания; доказать нарушение микробиоценоза кишечника в виде развития грибково-стафилококкового симбиоза на фоне снижения/отсутствия бифидо-лактобактерий, нормальной кишечной палочки и накопления эндотоксических веществ, обуславливающих повреждение гепатоцитов и развитие взаимоусугубляющих патологических процессов; разработать метод оценки индивидуальной чувствительности организма в тесте *in vitro* к биопрепаратам у детей, больных ХГВ, который позволяет эффективно проводить коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника и получить критерии оценки эффективности данного теста; определить эффективность применения противолямблиозной терапии у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией с включением менее гепатотоксичного и эффективного антипаразитарного препарата Нифурател; определить значение лямблиозной инвазии в развитии дисбактериоза кишечника при ХГВ у детей с качественными и количественными изменениями микрофлоры кишечника. А также необходимо усовершенствовать оптимальные методы диагностики *G.lamblia*, изучить особенности сочетанной вирусно-паразитарной инфекции оптимального лечения и прогнозирования ХГВ у детей с лямблиозом кишечника.

Согласно нашим исследованиям, эффективность существующих видов коррекции дисбаланса микроэкологии кишечника составляет всего 62,2%. Это предопределяет необходимость своевременного выявления и проведения разработки оптимальной схемы фармакологической коррекции лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ, а также позволяющих в короткие сроки и целенаправленно с максимальным эффектом осуществить выбор биопрепаратов в коррекции дисбактериоза кишечника.

Настоящая диссертационная работа будет способствовать решению задач, определенных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 года «О государственной программе «Год здорового ребенка»», № Р-4577 от 10 декабря 2015 года «Об организационных мерах по разработке и реализации государственной программы «Год здоровой матери и ребенка»», а также в Постановлениях Кабинета Министров Республики Узбекистан №9 от 23 января 2015 года «О мерах профилактики и лечению гельминтозов у детей Республики Узбекистан на 2015-2018 годы».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Наиболее обстоятельные и всесторонние исследования, посвященные современному состоянию диагностики и лечения ХГВ, осуществляются ведущими медицинскими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе National Center For Infection Diseases (USA), Toho University, Sakura Medical Center (Japan), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), Children's Hospital Bambino Gesù (Italy).

Результаты проведенных научных исследований показывают, что с появлением современных методов диагностики возросла выявляемость HBV-инфицирования из числа до 25% взрослых и 65% новорожденных становятся хроническими носителями (National Center For Infection Diseases and Toho University, Sakura Medical Center). Постоянными спутниками хронического гепатита и цирроза являются симптомы поражения кишечника, заключающиеся в нарушении моторно-эвакуаторной функции, диспептических расстройств и дисбактериоза кишечника, что доказали в своих исследованиях ученые National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain).

В настоящее время в мировых научных центрах выполняются следующие приоритетные НИР по вопросам диагностики и лечения хронического гепатита В и лямблиозной инвазии у детей: разработка эффективной стратегии лечения ХГВ и *G.lamblia*; широкое использование иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции в раннем выявлении заболевания; разработка противоямблиозной терапии с индивидуальным подходом к коррекции микробиоценоза кишечника.

Степень изученности проблемы. Научные работы, посвященные к этим заболеваниям, отличаются системным подходом к изучаемой проблематике. Особого внимания заслушивают работы ученых-специалистов из США, Германии, Кубы, Индии, Турции, Республики Узбекистан и Российской Федерации.

В тоже время в работах Danquah I., et al, 2014¹³; Almirall P., et al., 2013¹⁴; Granados C.E., et al., 2012¹⁵; Morken et al., 2009¹⁶; Cotton et al., 2011¹⁷ обусловлена тем, что клинические проявления лямблиозной инвазии часто маскируются различными вариантами гастроэнтерологической патологии, включая функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного роста кишечной микрофлоры и мальабсорбции, поливитаминное

¹³ Danquah I., Gahutu J.B., Ignatius R., Musemakweri A., Mockenhaupt F.P. Reduced prevalence of *Giardia duodenalis* in iron-deficient Rwandan children. // Trop Med Int Health. 2014 May. vol.19.-N5. pp563-567;

¹⁴ Almirall P, Alfonso M, Ávila I, Salazar Y, Escobedo AA, Núñez FA, Cimerman S. Clinical features of giardiasis in different age groups of pediatric in-patients // Rev Chilena Infectol.- Cuba (La Habana), 2013.- vol.30.-N5.- pp.502-506;

¹⁵ Granados C.E., Reveiz L., Uribe L.G., Criollo C.P. Drugs for treating giardiasis. //Cochrane Database Syst Rev. Colombia (Bogota D.C.), 2012.- Dec. vol.12.-12p.

¹⁶ Morken M.H., Lind R.A., Valeur J. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. –Vol.44, N3. – pp. 308-313;

¹⁷ Cotton J.A., Beatty J.K., Buret A.G. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. // Int J Parasitol.- Canada (Calgary), 2011.- Aug. 1.-vol.41.-N9.-pp.925-933.

недостаточность, а также развитием аллергических заболеваний – рецидивирующая крапивница, атопический дерматит, гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, которые без адекватной терапии приобретают рецидивирующее течение. В Узбекистане ограничивается изучением сочетанного течения острого вирусного гепатита с лямблиозной инвазией у взрослого контингента больных (Рахматов О.Б., 2001¹⁸; Облакулов А.Р., 2007¹⁹; Абидов А.Б., 2007²⁰)¹. По литературным данным в странах СНГ проводились работы посвященные сочетанию гастроэнтерологической патологии и лямблиоза (Корниенко Е.А., 2009²¹, Куимова И.В., 2003²²). Функциональное состояние желчевыводящих путей при вирусном гепатите А в сочетании с лямблиозом у взрослых изучено Гардеробовой Л.В. (2006)²³. Исследование показало, что на фоне лямблиозной инвазии отмечается более тяжелое течение вирусного гепатита А с выраженным болевым синдромом и гепатомегалией. Желтушный период имел отличительные особенности, такие как отсутствие существенных различий в показателях билирубина и ферментемии, хотя нормализация биохимических показателей при сопутствующей инвазии происходила более медленно (в 4 раза). Данные по инфицированности кишечными паразитарными инфекциями у детей, больных ХГВ в условиях Дагестана приведены Агаевой С.Г. (2009), где лидирующее место (41,8%) занимал лямблиоз²⁴. Авторами проведена противопаразитарная терапия лямблиоза с использованием комбинации антибактериального препарата с индуктором интерферона. Охарактеризован уровень качества жизни детей с ХГВ и влияние на него проводимой терапии.

В современной литературе отсутствует единое мнение о влиянии лямблиозной инвазии на течение ХГВ у детей, не достигнуто решение в разработке эффективной противоямблиозной терапии и недостаточно внимание уделяется коррекции микробиоценоза кишечника. Учитывая данные сопоставительного анализа с выполненными работами, можно утверждать, что данное исследование планируется в Республике впервые.

¹⁸ Рахматов О.Б. Клинико-аллергологическая характеристика вирусного гепатита В на фоне сочетанного течения лямблиоза : Дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / НИИ эпидемиологии , микробиологии и инфекционных заболеваний , Бухарский гос. мед. ин-т . / Рахматов О.Б. - Т, 1998. - 107 с;

¹⁹ Облокулов А.Р. Вирусный гепатит "В" лямблиоз билан кечган миксинфекциянинг клиник - иммунологик ва аллергологик хусусиятлари: Дис. ... тиббиёт фанлари доктори. - УзРес ССВ, ЭМЮКИТИ – Тошкент.- 2008. - 237б;

²⁰ Абидов А.Б. Клинико-патогенетическая характеристика реконвалесценции острого вирусного гепатита В на фоне лямблиоза и некоторые аспекты фармакокорректирующей терапии. // Автореф. Дис. канд. мед. наук.- 2008. –Ташкент.- 23с.

²¹ Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фадинова С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009, том 6, №4, С.2-7;

²² Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и аллергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. // автореф. дисс. . д.м.н.-2003.-С. 5-21.

²³ Гардеробова Л.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов в сочетании с лямблиозом у детей. Дисс. Канд...мед. наук.- Санкт-Петербург.- 2006.

²⁴ Агаева С.Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана. Дисс. канд... мед. наук.- Санкт-Петербург.-2009.-126с.

Все это являлось основанием для проведения исследований, посвященной изучению роли лямблиозной инвазии в развитии ХГВ у детей, разработке эффективных схем ранней диагностики *G.lamblia*, прогнозирования характера течения основного заболевания, применение противолямблиозной терапии с коррекцией нарушенного микробиоценоза кишечника в комплексном лечении, что и определяет актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Работа выполнена в рамках прикладного грантового проекта - Контракта АТСС-2,6 №135 в 2009-2011 гг. «Роль лямблиозной инвазии в течении хронической вирусной патологии печени у детей. Совершенствование диагностики и методов лечения». Результаты исследования были внедрены в рамках инновационного проекта - Контракта ИСС-2012-6-6 «Внедрение перспективных направлений в диагностике и лечении лямблиозной инвазии у детей, больных хроническими вирусными гепатитами».

Целью исследования явилось изучение влияния лямблиозной инвазии на клиничко-лабораторные показатели ХГВ у детей и разработка противолямблиозной терапии с индивидуальным подходом в коррекции микробиоценоза кишечника.

Задачи исследования.

методом сопоставительного статистического анализа полученных результатов различных видов диагностики лямблиозной инвазии у детей с ХГВ определить наиболее информативные методы выявления *Giardia lamblia*.

изучить особенности клиничко-биохимического состояния ХГВ у детей на фоне лямблиозной инвазии.

выявить роль *Giardia lamblia* в развитии сенсбилизации организма у детей, больных ХГВ.

провести сравнительную оценку эффективности различных противолямблиозных препаратов у детей с ХГВ.

оценить качественную и количественную характеристику нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиозной инвазии в зависимости от активности патологического процесса в печени, длительности заболевания и возраста больных.

разработать способ коррекции дисбактериоза кишечника путем определения индивидуальной чувствительности организма к биопрепаратам в тесте *in vitro* у детей, больных ХГВ.

разработать оптимальную схему коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника в комплексном лечении детей, больных ХГВ с лямблиозом.

Объектом исследования были 570 детей, больных ХГВ госпитализированные в гепатологический центр РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, в возрасте от 3-х до 14 лет.

Предмет исследования. Исследовали сыворотку венозной крови для проведения биохимических, иммунологических исследований, проводился

забор фекалии для бактериологического исследования, крови, фекалий и слюны для выявления лямблиозной инвазии, ультразвуковая диагностика печени, селезенки, желчевыводящих путей.

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

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

показана информативность современных диагностических тестов выявления *G.lamblia* у детей, больных ХГВ: ПЦР – выявление DNA *G.lamblia* и метод иммунофлуоресценции – выявление специфического антигена в фекалиях.

показаны клинко-биохимические особенности сочетанной вирусно-паразитарной инфекции у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника, которые обуславливают пролонгирование клинко-биохимических синдромов ХГВ с быстрым прогрессированием заболевания.

установлены условно-специфические клинические симптомы для лямблиоза кишечника: наличие депигментированных участков кожи, урчание в животе, заеды в углах рта, бруксизм и энурез.

установлена доля участия *G.lamblia* в развитии сенсibilизации организма детей, больных ХГВ при изучении содержания АСЛ к *G.lamblia*, которая указывает на роль сенсibilизации и аутосенсibilизации в патогенетических механизмах развития ХГВ с лямблиозной инвазией.

показана эффективность применения противолямблиозной терапии у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией с включением менее гепатотоксичного и эффективного антипаразитарного препарата Нифурател.

определено значение лямблиозной инвазии в развитии дисбактериоза кишечника при ХВГ у детей с качественными и количественными изменениями в виде развития грибково-стафилококкового симбиоза на фоне снижения/отсутствия бифидо-лактобактерий, нормальной кишечной палочки и накопления эндотоксических веществ, обуславливающих повреждение гепатоцитов и развитие взаимоусугубляющих патологических процессов.

впервые разработан метод оценки индивидуальной чувствительности организма в тесте *in vitro* к биопрепаратам у детей, больных ХГВ, который позволяет эффективно проводить коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника. Разработаны критерии оценки эффективности данного теста.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые на территории Узбекистана установлена частота встречаемости лямблиозной инвазии у детей с ХГВ в 32,0% случаев.

для практической педиатрии предложены, апробированы и внедрены современные методы диагностики лямблиозной инвазии у детей с ХГВ (ПЦР – определение DNA *G.lamblia* и ИФА – специфического антигена в фекалиях), установлены особенности клинического течения ХГВ в условиях лямблиозной

инвазии (преобладание астеновегетативного, диспептического синдромов, гепатоспленомегалии с акцентом развития быстрого прогрессирования патологического процесса в печени) и условно-специфические симптомы (депигментация кожи, гиперкератоз и бруксизм), характерные для лямблиоза кишечника;

установлена закономерная аллергическая сенсibilизация детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом в виде повышения содержания АСЛ к HBsAg и антигену G.lambliа;

предложен в качестве специфического лечения лямблиоза детей с ХГВ препарат Нифурател, учитывая его высокую безопасность (меньшая гепатотоксичность) и эффективность в применении;

разработан патогенетически обоснованный метод оценки индивидуальной чувствительности организма в тесте in vitro к биопрепаратам, который позволяет проводить раннюю коррекцию дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника. На основании результатов разработаны критерии оценки теста в виде трех типов реакции: гиперэргический (высокая чувствительность), гипоэргический (низкая чувствительность) и без изменений (нет чувствительности);

Достоверность полученных результатов подтверждается объективными показателями клинических, вирусологических, биохимических, иммунологических, микробиологических и статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Результаты диссертационной работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают патогенетические механизмы и закономерности развития сочетанной вирусно-паразитарной инфекции у детей, больных ХГВ. Предложена специфическая клиничко-лабораторная диагностика лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ. Полученные данные микробиологических исследований позволяют определить место и роль изменения микробиоценоза кишечника в возникновении и развитии двух взаимоусугубляющих процессов при вирусно-паразитарной инфекции.

Дифференцированный подход к выбору лечения лямблиозной инвазии у детей позволил выделить препарат Нифурател, учитывая его меньшую гепатотоксичность и эффективность.

Применение противоямблиозной терапии с индивидуально выбранным высокочувствительным биопрепаратом у детей с ХГВ позволило достичь стабилизации и регресса патологического процесса в печени, предупреждения неблагоприятных исходов и улучшению качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты исследования посвященные эффективной диагностики и лечения лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ оформлены в виде методических рекомендаций, информационных писем и внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику клиники РСНПМЦП, областной детской инфекционной

больницы города Джиззак и Навои, Центральной многопрофильной поликлинике Зангиатинского района Ташкентской области: «Микроэкологическая картина кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом и пути их коррекции» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8п/61 от 28.11.2011г.); «Эффективность применения синбиотика Lacto-G у детей с хронической HBV-инфекцией» (заключение МЗ РУз №8п/70 от 29.11.2008 г.); «Информативность различных методов диагностики лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ» (заключение МЗ РУз № 8п/62 от 24.12.2009 г.); «Клинические параллели хронического вирусного гепатита и лямблиозной инвазии у детей.» (заключение МЗ РУз №8п/61 от 24.12.2009 г.); «Алгоритм диагностики лямблиозной инфекции у детей, больных хроническим вирусным гепатитом» (заключение МЗ РУз №8п/64 от 22.12.2010 г.); «Способ коррекции дисбактериоза кишечника у детей, больных хроническими вирусными гепатитами» (заключение МЗ РУз № 8п/63 от 22.12.2010 г.). Внедрение результатов исследования у детей с этим заболеванием позволило уменьшить пребывания больных в стационаре на 5,6 койко-дней.

Апробация работы. Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на семи научно-практических конференциях и на V Республиканской ярмарке инновационных идей, технологий и проектов в 2012 г.; на республиканских научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы педиатрии» 26 октября 2010 г. (г.Ташкент); «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам», 23 марта 2011 г. (г.Ташкент); «Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан», 17 сентября 2012 г. (г.Ташкент); «Научный прогресс и инновационное развитие экономики» Ассоциации молодых ученых Академии Наук Республики Узбекистана, 5 декабря 2012 г. (г.Ташкент); «Интеграционные и инновационные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», 19 марта 2013 г. (Ташкент); «Актуальные проблемы гастроэнтерологии», на IX сессии национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Республики Узбекистан с международным участием, 8-9 ноября 2013 г. (г.Андижан); «Модернизация педиатрической службы – как основа повышения качества оказания медицинской помощи и улучшения здоровья детей», 12 декабря 2013 г. (г.Ташкент); на VII съезде педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане», 12-14 ноября 2014 г. (г.Ташкент); 7th World Congress of Europediatrics, (Florence – Fortezza da Basco, 13-16th May, 2015).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 48 научных работ, из них 12 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 5 статей в международных научных журналах, получено патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, восьми глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы, текста на 182 страницах, 23 таблиц и 14 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении показана актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов.

В первой главе диссертации **«Современные представления о хроническом гепатите В и лямблиозной инвазии у детей»** приводится обзор литературы. В обзоре проанализированы современные представления о хроническом гепатите В и лямблиозной инвазии у детей, методы диагностики, а также особенности поражения желудочно-кишечного тракта при патологии печени. Описаны подходы к лечению лямблиозной инвазии и нарушений микробиоценоза кишечника у детей на современном этапе.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны материалы и методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы обследовано 570 детей, больных ХГВ, в возрасте от 3 до 14 лет. У 185 (32,5%) детей ХГВ выявлены те или иные маркеры *G. lamblia* (I - основная группа). 102 детей, больных ХВГ без лямблиоза вошли в группу сравнения (II – контрольная группа). Дети, больные ХГВ, обследовались за период 2008– 2013 гг. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнеза болезни, данных клинического обследования, ряда биохимических и инструментальных исследований с использованием общепринятой классификации. В работе использованы разработанные научным отделом гепатологии РСНЦМЦП критерии диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей.

Все обследованные больные были подвергнуты общепринятым в гепатологической практике клинико-лабораторному обследованию. Клинические проявления ХГВ у детей изучались по-синдромно: астеновегетативный, диспепсический, холестатический, геморрагический, внепеченочные проявления и гепатоспленомегалии.

Биохимическое исследование крови включало определение активности АлАТ, АсАТ, содержание общего белка и его фракций, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-ГТП, показателей тимоловой пробы определяли унифицированными методами с помощью коммерческих наборов фирмы «Ортим» на биохимическом анализаторе ФП-901 с использованием наборов «HUMEN» (Германия).

Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcorAb, HCVAb, HDVAb методом ИФА с использованием наборов фирмы “HUMEN” (Германия).

Анализ крови на предмет обнаружения HBV-ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в ООО “Gentexservis” с использованием коммерческих тест-систем “Авиценна” (г.Москва).

Методом ИФА проводили: определение антител к G. Lamblia класса IgM и IgG в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «PLATESCREEN» (Италия); антител к G. Lamblia класса IgA в слюне с использованием наборов «секреторный IgA-ИФА» (Германия); определение антигена G.lamblia в фекалиях с использованием наборов «Биотек» (США) в отделе лабораторно-экспериментальной диагностики РСНПМЦП и в «Референс-лаборатории» на базе Института Вирусологии МЗ РУз.

Методом ПЦР качественного анализа определялись DNA G. Lamblia в крови, слюне и фекалиях в ООО «Gentexservis» с использованием коммерческих тест систем «Master-Cycler» (Германия) на базе Института Генетики и экспериментальной биологии и растений.

Копрологическое исследование основывалось на микроскопии осадочных компонентов фекалий и проводилось трехкратно через день.

Исследование кала на дисбактериоз проводили по методике Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской (1977). Использовали классификацию дисбактериоза кишечника, предложенные Гранитовой В.М., Хорошилова И.А. (2002).

Для определения чувствительности лимфоцитов к биопрепаратам использован метод “нагрузочного” теста *in vitro* для выбора биопрепарата (Патент UZ IAP 04570, 2012). В данном методе предусмотрено проведение оценки функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции Е-розеткообразования *in vitro* в инкубации с пробиотиком, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат. В качестве контроля определялось содержание Е-розеткообразующих клеток (Е-РОК) в плазме крови у этих же больных без стимуляции препаратов. Высчитывалось количество стимулированных клеток (КСК) на основании разницы количества Е-РОК между опытной и контрольной проб. Согласно методу, нами разработаны 3 типа реакции:

1-тип реакции – *гиперэргический*, увеличение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы выше 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, не утратившие способность образовать Е-розетки под влиянием препаратов. Этот тип реакции свидетельствует о *высокой чувствительности* данного препарата;

2-тип реакции - *гипоэргический*, снижение количества Е-розеткообразующих лимфоцитов опытной пробы ниже 5% при добавлении препаратов по сравнению с контрольной пробой, то есть, утратившие способность образовать Е-розетки под влиянием препаратов. Гипоэргический тип указывает на *низкую чувствительности* препарата;

3-тип реакции - без изменений, т.е. отсутствие разницы между опытной и контрольной пробой, что свидетельствует о не чувствительности данного препарата.

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к HBsAg и G.lamblia методом непрямого розеткообразования проводилась по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1988), с использованием набора фирмы «PLATESCREEN» (Италия) и «Биотек» (США).

Для подтверждения диагноза хронического гепатита проводилось ультразвуковое исследование печени, селезенки, желчных путей на аппарате SAL - 35A фирмы «Toshiba» (Япония).

Оценка эффективности антипаразитарных препаратов в лечении лямблиозной инвазии у детей с ХГВ проводилась у 125 детей, которые были разделены на три группы в зависимости от применения противолямблиозных препаратов различных фармакологических групп. I группа - 40 больных ХГВ, которые на фоне базисного лечения получили Метронидазол (Трихопол) в дозе 20 мг/кг/сутки в течении 10 дней, II группа – 40 детей, которым был назначен Альбендазол (Зентел) в дозе 10 мг/кг/сутки в течении 7 дней и 45 детей (III группа) – Нифурател (Макмирор) из расчета 15 мг/кг/сутки в течении 10 дней внутрь в таблетках.

Динамика клинико-лабораторных показателей у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза проводилась на фоне базисной терапии, согласно результатам «нагрузочного» теста с применением высокочувствительного для организма биопрепаратом (основная группа – 75 детей). Группой сравнения составили 30 детей, больных ХГВ с лямблиозом, получавших сухие бактериальные препараты: бифидум- и лактобактерин в общепринятых дозах в течение месяца на фоне базисной терапии. Эрадикация лямблий осуществлялась препаратом Нифурател, который обладает более высокой эффективностью и безопасностью в применении по сравнению с другими противолямблиозными препаратами.

Статистическая обработка результатов проводилась программой разработанной в пакете EXCEL методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t-критерию Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Информативность и значимость современных диагностических тестов выявления G.lamblia у детей с ХГВ»** представлены результаты исследования. Спаренный статистический анализ различных методов диагностики лямблиоза показал (табл.1), что наиболее высокая чувствительность и специфичность была выявлена метода ПЦР фекалий: 78,4% и 95,8% соответственно. Прогностическая значимость положительного результата DNA-G.lamblia составила 98,8%, отрицательного - 53,3%. ПЦР крови характеризовалась довольно низкой чувствительностью – до 48,5%, но высокой специфичностью-91,6%. В то же время, ПЦР диагностика G.lamblia в слюне не выявила не одного позитивного результата, что, по-

видимому, исключает возможность использования метода в диагностике лямблиоза у детей, больных ХВГ. Второе место по качественным параметрам занимал метод иммунофлюоресценции фекалий, где чувствительность составила 70,6%, специфичность – 96,4%.

Таблица 1.

Информативность современных диагностических тестов выявления G.Lamblia

МЕТОД		Чувствительность	Специфичность
Микроскопия фекалий		24,5%	96,4%
ИФА	Ig M в сыворотке крови	26,9%	83,8%
	Ig G в сыворотке крови	31,7%	77,2%
	Ig A в слюне	99,4%	8,4%
	Антиген в фекалиях	70,6%	96,4%
ПЦР	DNA G.lamblia в крови	48,5%	91,6%
	DNA G.lamblia в фекалиях	77,8%	95,8%
	DNA G.lamblia в слюне	0,0%	0,0%

Прогностическая значимость положительного результата была 95,2%, отрицательного - 45,5%. При этом, в 43,3% случаев из общего количества детей с лямблиозом, оптическая плотность (ОП) антигена была высокой с коэффициентом позитивности (КП) >10,6 - 14,0, что свидетельствовало о выраженной лямблиозной инвазии. В остальных случаях (56,7%) титражная ОП антигена в фекалиях была ниже единицы с предельными колебаниями 0,171 - 0,435, что соответствовало КП от 1,1 до 1,9 и свидетельствовало о вялотекущем процессе лямблиозной инфекции. Вместе с тем, другой метод - ИФА сыворотки крови показал относительно высокую специфичность в пределах 60,8-71,1%, но низкую чувствительность - до 30,9% (IgM) и 34,0% (IgG). Прогностическая значимость положительного результата составила 94,8%, отрицательного – 16,6%. Причем, только у одного больного IgM и у 12,1% детей IgG сочетались с обнаружением цист лямблий в копрограмме на фоне их общей выявляемости в 24,7% случаев. В связи с этим, учитывая недостаточную изученность антигенной структуры лямблий и их токсинов, а также отсутствие четкого параллелизма между обнаружением цист лямблий в копрограмме и выявлением специфических антител, полагаться только на результаты серологического исследования для диагностики лямблиозной инвазии при ХВГ, на наш взгляд, преждевременно. Иные результаты были получены при анализе результатов антител к G.lamblia класса IgA в слюне: высокая чувствительность (98,8%), но очень низкая специфичность (8,4%). Причем, в подавляющем большинстве (94,8%) было характерно выявление высоких титров, коэффициент вариации которых находился в пределах 410,0 – 715,0 мкг/мл при нормальных величинах 57 – 260 мкг/мл. Объяснение резко повышенным титрам IgA, можно усмотреть

в реакциях местного иммунитета на проникновение не только лямблий, но и других бактерий, а также нейтрализации вирусов, персистирующих в организме больных детей, в данном случае вирусов гепатита.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что приоритетом в лабораторной диагностике лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ, можно считать методы: ПЦР – выявление DNA *G.lamblia* в фекалиях и метод иммунофлуоресценции – выявление специфического антигена. Другие лабораторные тесты, такие как микроскопия осадочных компонентов фекалий, ИФА выявления специфических антител Ig M и Ig G в сыворотке крови, секреторного Ig A в слюне можно рекомендовать для косвенной диагностики и интерпретации стадий лямблиозной инвазии. Эти данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной элиминации лямблиозной инвазии при НВ-вирусном поражении печени.

В четвертой главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика ХГВ у детей на фоне лямблиоза»** приведены особенности клинико-биохимических проявлений ХГВ у детей на фоне лямблиоза. Среди клинических синдромов ХГВ наиболее статистически значимыми оказались: астеновегетативный (81,6%) в виде слабости, быстрой утомляемости, нарушения сна и головных болей; диспепсический (79,0%) – тошнота, рвота, боли в животе, снижение аппетита и нарушения стула; холестатический (86,7%) – иктеричность кожи и склер, превалирование больших размеров печени (гепатомегалия свыше 5см) и спленомегалия (100,0%). Частота внепеченочных признаков в виде пальмарной эритемы, сосудистых “звездочек” и венозных коллатералей на животе, также как и геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и экхимозов не зависели от наличия лямблиозной инвазии, но их выраженность несколько превалировала среди детей на фоне лямблиоза. Наряду с этим, были выделены условно-специфические клинические симптомы (рис.1), которые с определенной долей достоверности можно использовать как основание для целенаправленного лабораторного исследования на *G.lamblia*: наличие депигментированных участков кожи, располагающиеся в основном на щеках и плечах (100%); гиперкератоз (43,8%) в виде буровато-иктеричной окраски кожи с преимущественной локализацией на разгибательной поверхности рук, ног, боковых поверхностях живота и в отдельных случаях (12,5%) в виде фолликулярного точечного кератоза; поражение губ в виде сухости, шелушения и заедов вокруг рта (20,0%).

Характерными проявлениями невротического характера являлись такие, как бруксизм (ночной скрежет зубами), гиперкинезы в виде вредных привычек: грызть ногти, сосания пальца и других предметов. Необходимо отметить, что гиперкинезы не были выявлены ни у одного больного без лямблиоза. Другой особенностью явилось развитие энуреза в 26,8% случаев.

Изучение механизмов развития патологического процесса при ХГВ невозможно без оценки биохимических сдвигов, происходящих в организме под воздействием вируса. Полученные данные биохимического исследования

свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией. Ведущими биохимическими синдромами явились: эндотоксемия (95,5%), цитолитический (77,6%) и гепатопривный (69,2%).

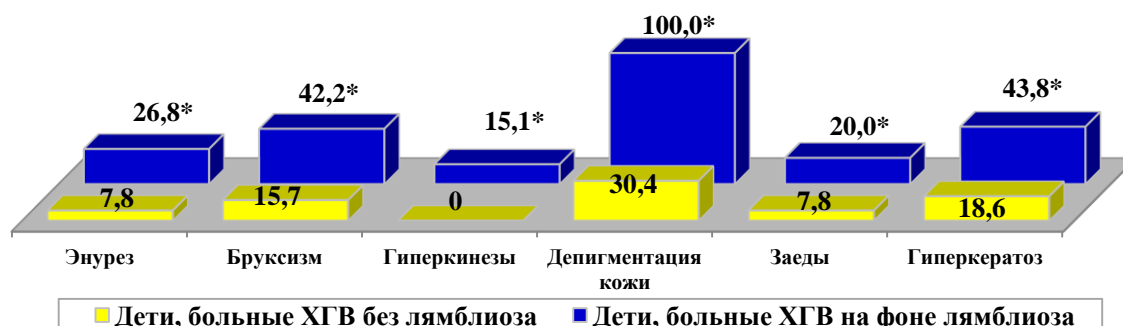


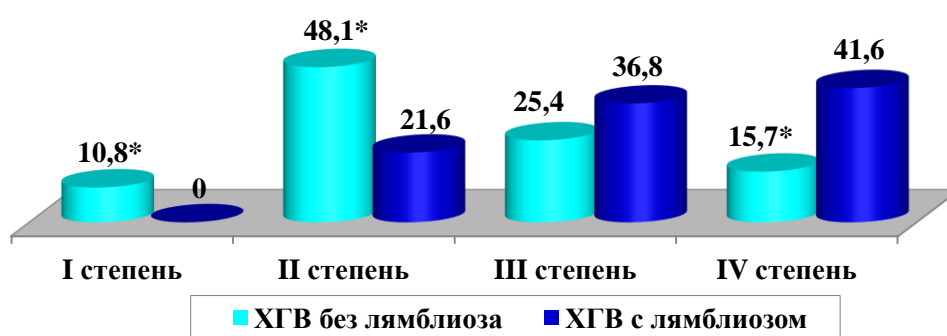
Рис. 1. Условно-специфические симптомы характерные для лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ (% , p<0,05-0,001)

Исследование маркерного профиля вируса гепатита В в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего лямблиоза показал, что подавляющее большинство детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза находились в репликативной фазе НВ-вирусной активности. Сопоставительный анализ взаимосвязи маркеров НВV (НВsAg, НВsAb, НВеAg, НВеAb и НВV-DNA) и *G.lamblia* (DNA *G.Lamblia* в крови, DNA *G.lamblia* в фекалиях и Антиген *G.lamblia*) указывает о роли паразитарной инфекции в пролонгировании НВ-вирусной активности. Репликативная активность НВV-инфекции взаимосвязана с наличием и транслокацией лямблиозной инфекции. Можно предположить, что одной из причин пролонгирования как клиничко-биохимических симптомов патологического процесса в печени, так и вирусной активности является наличие лямблиозной инвазии.

Установлена закономерность состояния аллергической сенсibilизации у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом. При сравнительном исследовании детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза в гемограмме наличие эозинофилии с показателем $7,14 \pm 0,2\%$ встречались только у 32 ($17,3 \pm 2,8\%$) детей, что статистически было недостоверно в сравнении с больными ХГВ без лямблиозной инвазии ($9,8 \pm 3,0\%$), что подтверждает недостаточной специфичности иммунного ответа организма. В связи с этим, мы решили изучить антигенсвязывающую способность лимфоцитов у обследованных больных. Оценка функциональной активности АСЛ у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, позволила определить степень сенсibilизации организма к тем или иным антигенам (НВsAg и антиген *G.lamblia*), значимость этих антигенов в общей иммунной перестройке и развитии аутоиммунных

процессов. В результате проведенного исследования можно отметить, что течение ХГВ с лямблиозной инвазией сопровождается реакцией специфического звена иммунитета. Увеличение количества АСЛ к HBsAg и к антигену *G.lamblia* происходит с нарастанием степени активности патологического процесса в печени и длительности заболевания, которое указывает на значение сенсibilизации и аутисенсibilизации в патогенезе развития ХГВ с лямблиозной инвазией, отягощая течение и исход болезни.

В пятой главе диссертации «**Микробиоценоз кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза**» детально изучено состояние микробиоценоза кишечника у данной категории детей. Анализ изучения состояния микробиоценоза кишечника показал (рис.2), что независимо от наличия или отсутствия лямблиозной инвазии у всех детей, больных ХГВ



* - достоверность различий между исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Рис. 2. Частота встречаемости дисбактериоза кишечника различной степени у детей, больных ХГВ (%).

имелись нарушения состава микрофлоры кишечника. Но у детей, больных основной группы изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника были более выражены, чем у детей без лямблиозной инвазии. У детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза чаще выявлялось дисбактериоза кишечника IV (41,6%) и III (36,8%) степени, а в контрольной группе – II (48,1%) и III (25,4%). Следует отметить, что у детей, больных основной группы I степень дисбактериоза кишечника не выявлена ни у одного больного в сравнении с группой сравнения (10,8%), $p < 0,05$.

В ходе исследования при изучении качественной и количественной оценки нарушений микробиоценоза кишечника у детей основной группы показало значительное снижение концентрации бифидобактерий, которое сочеталось со значительным дефицитом лактобактерий и кишечных палочек, а также увеличением условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). С дефицитом эшерихий было сопряжено и снижение содержания энтерококков. Обращало внимание присутствие у более половины (58,4%) детей основной

группы грибов рода *Candida*, что позволяет рассматривать данный показатель как патогномичный признак нарушений кишечной микрофлоры при лямблиозе у детей с ХГВ. Однако, избыточная колонизация кишечника грибами рода *Candida*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* свидетельствует о глубоких нарушениях микробного симбиоза и об особом снижении колонизационной резистентности у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника. Высокодостоверные результаты получены при анализе микробиоценоза кишечника больных ХГВ на фоне лямблиоза с ассоциацией двух-, трех- и четырехкомпонентной УПМ ($p < 0,01-0,001$). Парные сочетания УПМ выявлялись у $20,0 \pm 2,9\%$ детей основной группы, в которых наиболее значимыми оказались сочетания *Candida+Staphylococcus aureus* и *Candida+Staphylococcus epidermidis*, тогда как в группе сравнения эти результаты регистрировались в 2 раза реже ($9,8 \pm 3,0\%$), $p < 0,05$. Более того, в спектрах, включающих три возбудителя ($12,0\%$), тревожным фактором является установление присутствия ассоциации *Candida+Staphylococcus aureus+Proteus* ($5,6\%$) и *Candida+Staphylococcus aureus+Klebsiella* ($4,8\%$), другие сочетания обнаружены в единичных случаях: *Candida+Staphylococcus epidermidis+Klebsiella* ($1,6\%$). Кроме того, выявлены и четырехкомпонентные ассоциации УПМ в $6,5 \pm 1,8\%$ случаев, в которых наиболее значимыми оказались сочетания *Candida+Staphylococcus aureus+Klebsiella+Proteus*, тогда как в группе сравнения эти ассоциации не обнаруживались ни у одного больного ($p < 0,01$).

Представлено состояние микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозом, выявлены отклонения данных параметров и уровень значимости различий в зависимости от активности патологического процесса в печени, возраста детей и длительности заболевания. С увеличением степени активности ХГВ, снижался качественный и количественный состав облигатной микрофлоры и повышался уровень размножения УПМ.

Анализ изменения микробиоценоза кишечника в зависимости от возраста показал, что у детей, основной группы в возрасте от 8 до 14 лет у большей половины детей ($53,4 \pm 5,9\%$) выявлен выраженный дисбактериоз – IV степень, тогда как у детей дошкольного возраста (3-7 лет) IV степень дисбактериоза регистрировались менее чем у трети детей - $30,8 \pm 6,5\%$ ($p < 0,01$). Полученные данные позволили определить более выраженные изменения микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ школьного возраста по сравнению с детьми дошкольного возраста. У детей школьного возраста было характерно выявление III и IV степени дисбактериоза кишечника. По-видимому, это связано с низкой компенсаторной возможностью организма, а также с нарушениями питания, неорганизованностью режима дня у данной категории детей.

Анализ частоты встречаемости дисбактериоза кишечника в зависимости от давности основного заболевания показал, что выявляемость выраженной

степени дисбактериоза - IV увеличивалась с нарастанием длительности заболевания (19,4%, 45,0%, 55,1% соответственно), $p < 0,001$.

Полученные данные позволяют более четко определить место и роль изменения микробиоценоза в возникновении и развитии хронической патологии кишечника, усугублении двух параллельно протекающих заболеваний, с одной стороны хронического вирусного гепатита В, с другой, лямблиозной инвазии. Это послужило основанием для разработки тактики лечения детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, с учетом выявленных нарушений микрофлоры кишечника.

В шестой главе диссертации «**Подход к коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ с лямблиозной инвазией**» проведено научное исследование в результате которого был разработан и запатентован [UZ IAP 04570] новый способ оценки эффективности бактериотерапии дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ. В данном методе предусмотрено проведение «нагрузочного» теста оценки функциональной активности лимфоцитов в реакции Е-розеткообразования *in vitro* в инкубации с лекарственным препаратом, что позволило с учетом индивидуальной чувствительности организма в каждом конкретном случае выбрать эффективный биопрепарат. В данном методе использовались различные по составу штамм культур биопрепараты, наиболее часто применяемые в детской практике – Бифилакс-иммуно, Лакто-Г и Наримакс-плюс. Анализ исследований проводился относительно степени дисбактериоза кишечника. Из общего числа детей частота положительных результатов на препарат *Бифилакс-иммуно* составил $62,7 \pm 5,6\%$ случая, *Лакто-Г* - $48,0 \pm 5,8\%$, *Наримакс-плюс* - $38,7 \pm 5,7\%$ случаев (рис 3).

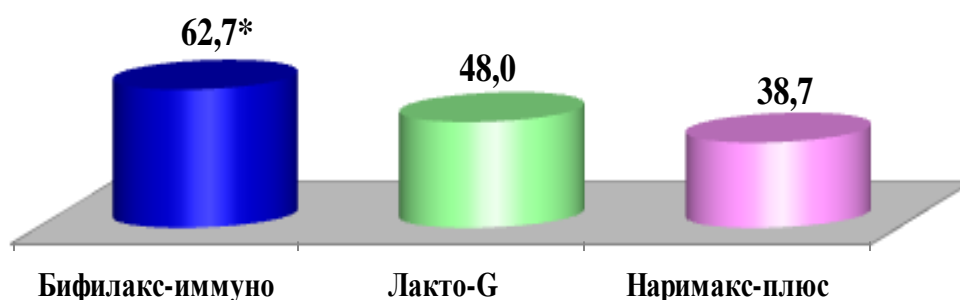
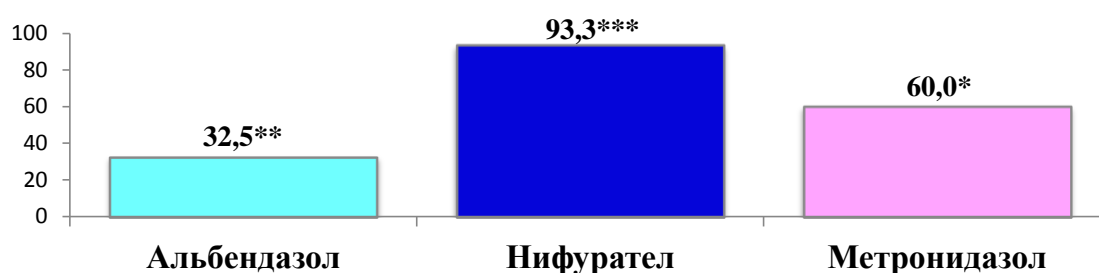


Рис.3. Частота положительных результатов в тесте *in vitro* со стимулированием биопрепаратов у детей, больных ХГВ с лямблиозом и дисбактериозом кишечника (%).

Согласно результатам исследования, нами выявлена взаимосвязь между выраженностью степени дисбактериоза кишечника и состоянием

функциональной активности Т-лимфоцитов в плазме крови у детей с ХГВ на фоне лямблиоза. Увеличение степени дисбактериоза кишечника характеризовалось снижением способности лимфоцитов к Е-розеткообразованию, что свидетельствовало о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам. При этом, наиболее высокочувствительным пробиотиком явился *Бифилакс-иммуно*, содержащий *L.paracasei* CRL-431, *V.animalis* BB-12. В условиях *in vitro*, эти штаммы своими антимикробными и иммуномодулирующими свойствами способствовали выработке Т-лимфоцитов, комплексно влияя на увеличение рецепторной направленности для образования Е-РОК, что, по-видимому, свидетельствовало о дефиците этих штаммов в кишечнике у обследованных детей.

В седьмой главе «**Оценка эффективности противоямблиозной терапии и биокоррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с ХГВ**» посвящена результатам противоямблиозной терапии и биокоррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с ХГВ. Применение комплексной терапии оказывало положительное влияние на динамику основных клинических симптомов заболевания у детей, больных ХГВ, которые зависели от вида использования противоямблиозных препаратов. Изучение спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность Нифуратела в эрадикации *G.lamblia*. После проведенного лечения из всего спектра специфический антиген выявлялся только у $6,7 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$ к группам сравнения) больных и лишь в одном случае ($4,4 \pm 1,5\%$) сочетался с цистными формами *G.lamblia*. На втором месте по эффективности элиминации *G.lamblia* оказался Метронидазол, где картина после лечения свидетельствовала об уменьшении числа больных с позитивным DNA-*G.lamblia* крови до $7,5 \pm 4,2\%$ (против $17,5 \pm 7,1\%$ детей, получивших Альбендазол), в фекалиях - до $25,0 \pm 6,9\%$ (против $40,0\%$, $p < 0,05$) и антигена в фекалиях до $20,0 \pm 6,4\%$ случаев (против $40,0 \pm 7,8\%$, $p < 0,05$). Что касается копроскопии, то число больных с позитивным



Примечание: * - достоверность различий между исследуемыми показателями: * - между I и II; ** - II и III; *** - I и III группами ($p < 0,05-0,001$).

Рис. 4. Сравнительная эффективность препаратов в эрадикации *G.lamblia* у детей, больных ХГВ (%)

анализом (наличие трофозоитов) после лечения составило $5,0 \pm 3,5\%$ и $10,0 \pm 4,8\%$, получивших Метронидазол и Альбендазол. Полученные результаты позволили констатировать различную эрадикацию *G. lamblia* в зависимости от использованного специфического препарата (рис.4), где первое место занимал препарат Нифурател (93,3%), промежуточное Метронидазол (60%) и последнее – Альбендазол (32,5%).

Таким образом, противолямблиозная терапия детей, больных ХГВ, с включением антипаразитарного препарата Нифурател, является менее гепатотоксичной и эффективной. При этом клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,8 и 1,5 раза превышает эффективность лечения Альбендазолом и Метронидазолом. Причем, важно отметить, что использование последнего исключает возможность рекомендации его в лечении лямблиоза у данной категории детей в виду высокой гепатотоксичности. В связи с этим, препаратом первого выбора в качестве специфического лечения лямблиоза на фоне ХГВ у детей является Нифурател, учитывая его высокую эффективность и безопасность в применении.

Этапом завершения наших исследований явилась оценка эффективности применения противолямблиозной терапии с применением индивидуально выбранного высококочувствительного биопрепарата для коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей с ХГВ. После проведенного лечения у детей основной группы, по сравнению с контрольной, достоверно реже регистрировались клинические симптомы в виде астении (утомляемость, слабость, головная боль, головокружения, нарушение сна), $p < 0,001-0,05$. Положительная динамика выявлена и в проявлениях диспепсического синдрома (снижение аппетита, обложенность языка, боли в животе и метеоризм, расстройство стула в виде поносов и запоров), $p < 0,001-0,05$. Холестатический синдром больше был характерен для детей группы контроля, при этом субиктеричность кожных покровов после лечения встречалась в $20,0 \pm 7,3\%$ случаев, в основной группе этот показатель снизился до $12,0 \pm 4,6\%$ ($p > 0,05$). Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений после лечения достоверно реже - в 2,5 раза встречался у детей основной группы ($p < 0,05$). Выраженность внепеченочных признаков ХГВ в виде капиллярной сети и сосудистых звёздочек у детей основной группы, снизилась в 1,5 раза ($p < 0,01$ относительно группы контроля). Необходимо отметить, что после проведенной терапии у детей основной группы также выявлены изменения со стороны размеров печени и селезёнки. Увеличение размеров печени свыше 3-х см достоверно (в 2,0 раза) реже выявлена у больных основной группы в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). В основной группе уменьшение размеров селезёнки регистрировалось в 1,9 раза чаще, относительно группы контроля ($p < 0,01$).

Рассматривая параметры биохимического гомеостаза надо отметить, что все исследуемые показатели до лечения у детей, больных ХГВ с сопутствующим лямблиозом и нарушением микробиоценоза кишечника после лечения значительно превышали показатели здоровых детей (соответствует достоверности от $p < 0,02$ до $p < 0,001$). Дополнительное включение в терапию поликомпонентного биопрепарата оказывало положительное влияние на динамику показателей синдрома цитолиза, так средний показатель АЛАТ снизился в 2,2 раза ($p < 0,001$). После комплексной терапии отчетливо улучшалась белково-синтетическая функция печени, которая проявлялась тенденцией к увеличению общего белка, альбуминов, фибриногена, протромбина в сыворотке крови. В таких показателях мезенхимально-воспалительного синдрома, как уровень гамма-глобулина и тимоловой пробы, отмечался параллелизм в изменениях после комплексной терапии у детей. При этом, уровень гамма-глобулина принимал тенденцию к снижению, однако оставался выше нормальных величин на протяжении всего периода наблюдения. Активация систем эндогенной детоксикации подтверждалась снижением уровня СМП после применения комплексной терапии ($p < 0,001$). В то время как применение базисной терапии с включением монокомпонентного биопрепарата не выявило динамических изменений по отношению к значениям до лечения и нормы.

При сравнительном анализе у обследованных детей на фоне терапии наблюдалось также изменение содержания АСЛ к различным антигенам. Содержание АСЛ к HBsAg у обследованных детей после проведенной терапии практически не изменилось и недостоверно отличалось от показателя до лечения ($p > 0,05$). По-видимому, коррекция дисбактериоза кишечника недостаточно влияет на содержание АСЛ к HBsAg. У детей после терапии в обеих группах больных заметно снизилось содержание АСЛ к антигену *G.lambliа* и достоверно отличалось от показателя до лечения, но между группами больных эти изменения оказались схожими ($p > 0,05$). Возможно, это связано с действием противолямблиозной терапии препаратом Макмирор, который получали обе групп больных.

Динамика количество-качественных изменений состава микрофлоры кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза показала (табл. 2), что у больных основной группы после лечения нормальное содержание бифидо- и лактобактерий в пределах 10^9 - 10^{10} КОЕ/г отмечалось в 2,6 и 2,4 раза чаще, по отношению к больным контрольной группы ($p < 0,01$; $< 0,001$ соответственно).

Значительное снижение бифидо- и лактобактерий ($< 10^5$ КОЕ/г) выявлено в 3,7 и 3,1 раза реже, соответственно ($p < 0,001$ к контролю). Обнаружение *E.coli* с нормальной ферментативной активностью регистрировалось достоверно чаще (в 2,0 раза) у больных основной группы ($p < 0,01$ в сравнении с контролем). Количество лактозонегативных и гемолитических *E.coli* также снизилось в 1,5 и 2,9 раза относительно групп контроля ($p > 0,05$).

Таблица 2.

Динамика изменений представителей кишечной микрофлоры у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (%)

Показатель Ig (КОЕ/г) микрофлоры кишечника	до лечения n=105	после лечения		P
		Основная группа n=75	Группа сравни я n=30	
Бифидобактерии:				
- в пределах нормы (10^9 - 10^{10})	4,7±2,1	34,7±5,5	13,3±6,2	<0,001
- умеренное снижение (10^6 - 10^5)	20,9±4,0	49,3±5,7	23,3±7,7	<0,05
- значительное снижение ($<10^5$)	74,4±4,3	16,0±4,3	63,4±8,8	<0,001
Лактобактерии:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	4,7±2,1	30,7±5,4	13,3±6,2	<0,01
- умеренное снижение (10^6 - 10^5)	29,5±4,5	50,7±5,8	33,3±8,6	>0,05
- значительное снижение ($<10^5$)	65,8±4,6	18,6±4,5	53,4±9,1	<0,001
Е.соli типичные:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	5,7±2,3	34,7±5,5	16,7±6,8	<0,01
- уменьшение количества ($<10^7$)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- увеличение количества ($>10^8$)	20,0±3,9	16,0±4,3	13,3±6,2	>0,05
Е.соli лактозонегативные	30,5±4,5	18,6±4,5	26,7±8,0	>0,05
Е.соli гемолитические	20,0±3,9	5,3±2,6	16,7±6,8	>0,05
Энтерококки:				
- в пределах нормы (10^7 - 10^8)	6,7±2,4	50,7±5,8	16,7±6,8	<0,001
- уменьшение количества ($<10^7$)	74,3±4,3	49,3±5,7	70,0±8,4	<0,02
- увеличение количества ($>10^8$)	19,0±3,8	-	13,3±6,2	<0,05
Золотистый стафилококк	29,5±4,5	9,3±3,4	20,0±7,3	<0,05
Эпидермальный стафилококк	29,5±4,5	5,3±2,6	20,0±7,3	<0,05
Протей	14,3±3,4	-	10,0±5,5	<0,02
Клебсиелла	14,3±3,4	9,3±3,4	10,0±5,5	>0,05
Грибы рода Candida	55,2±4,9	18,6±4,5	36,7±8,8	<0,02
2-х компонентные асс. УПМ	20,0±3,9	9,3±3,4	16,7±6,8	>0,05
3-х компонентные асс. УПМ	10,5±3,0	-	10,0±5,5	<0,02
4-х компонентные асс. УПМ	5,7±2,3	-	3,3±3,3	>0,05

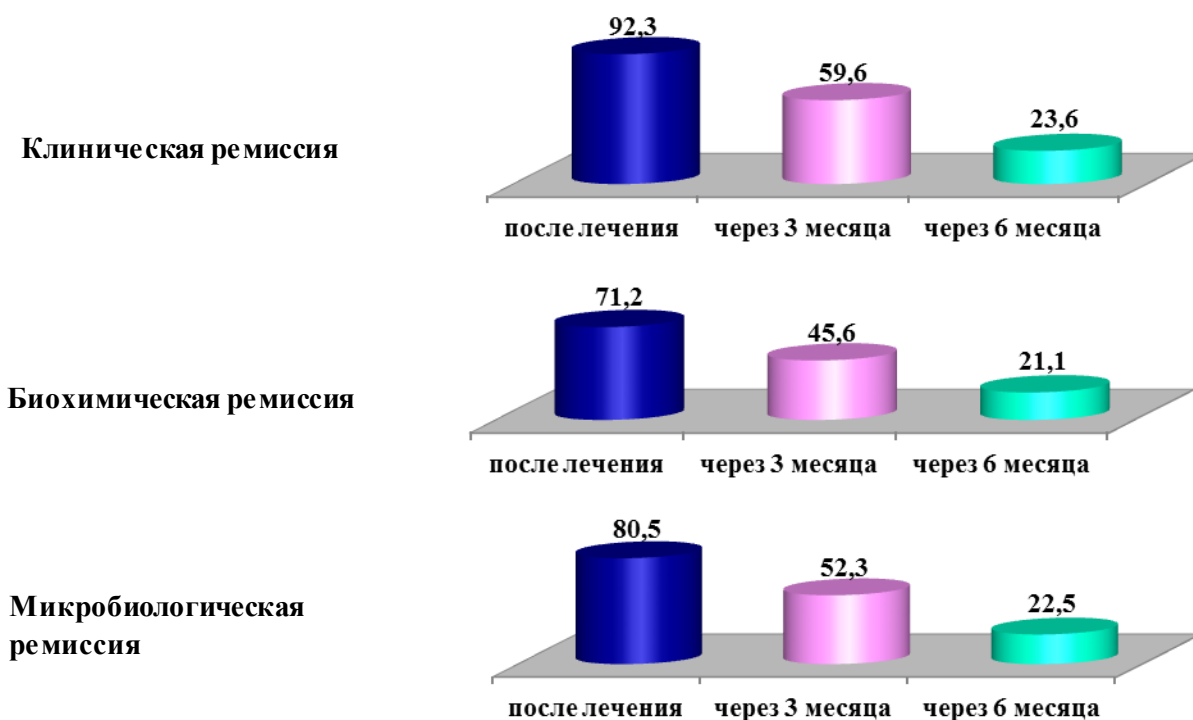
Примечание: P – статистически достоверные различия показателей на фоне терапии.

Представители УПМ – *St. aureus* et *St.epidermidis* выявлены в 2,3 и 3,5 раза реже соответственно у детей основной группы, ($p<0,05$). Обнаружить протей после проведенной терапии в основной группе не удалось, тогда как у больных группы контроля эти показатели практически не изменились ($p<0,05$). Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* также уменьшилось в 2,0

раза у детей основной группы ($p < 0,05$ к контролю). Обнаружение ассоциации УПМ заметно уменьшилось, также исчезли трех- и четырехкомпонентные ассоциации у больных получавших выбранный в тесте биопрепарат ($p < 0,001$ в сравнении с контролем). Парные сочетания УПМ встречались почти в 2 раза реже, в которых наиболее значимыми оказалось сочетание *Candida+Staphilococcus aureus*, $p > 0,05$.

Таким образом, коррекция дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза привела к улучшению микрoэкологического статуса в виде заметного повышения представителей облигатной микрофлоры и снижения УПМ, а также их ассоциаций. В связи с этим, применение биопрепарата выбранного с учетом индивидуальной чувствительности больного дает возможность улучшить состояние клинико-лабораторных показателей и создаёт благоприятное течение основного заболевания.

В восьмой главе диссертации «Катамнестические наблюдения за детьми, больными ХГВ и лямблиоза, получавших комплексную терапию» представлены результаты катамнестических данных у обследуемых больных (рис.5). После окончания лечения у детей, принимавших индивидуально



Примечание : * достоверность показателей по отношению после лечения ($p < 0,05$)

Рис.5. Эффективность применения комплексной терапии с учетом вида ответа у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза (%).

выбранного высокочувствительного биопрепарата на фоне базисной терапии клиническая ремиссия была отмечена в 92,3%, тогда как после 3 месяцев терапии этот показатель снизился в 1,5 раза ($p < 0,05$), через 6 месяцев ещё в 3,9 раз по отношению показателям сразу после лечения. Биохимическая ремиссия (нормализация АлАТ, АсАТ) отмечалась у 71,2% больных, к 3 месяцу после терапии наблюдалась в 1,5 раза реже, через 6 месяцев - в 3,4 раза реже по отношению к показателю сразу после лечения ($p < 0,05$). Микробиологическая ремиссия (улучшение состояния микробиоценоза кишечника) после лечения нами выявлена в 80,5% случаев, через 3 месяца после лечения - в 52,3%, через 6 месяцев этот показатель снизился до 22,5% и достоверно отличался от показателя после лечения ($p < 0,05$). Полученные результаты исследования выявили, что под влиянием, индивидуально выбранного препарата на фоне

базисной терапии у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника в большей степени реализуется клинический и микробиологический ответ и в сравнительно меньшей степени биохимический ответ. Эффективность противолямблиозной терапии также подтверждали результаты диагностических тестов выявления лямблий: определения DNA *G.lamblia*, специфического антигена в фекалиях, а также, микроскопия фекалий. Изучение спектра лямблиозных маркеров показало высокую эффективность Нифуратела в эрадикации *G.lamblia* у детей основной группы. Через 3 месяца после лечения, из всего спектра только у 6,6% больных выявлялся специфический антиген, который в одном случае (3,3%) сочетался с цистными формами *G.lamblia* в осадочных компонентах фекалий методом микроскопии. При исследовании на DNA *G.lamblia* не выявило ни одного положительного результата. Через 6 месяцев после проведенного противопаразитарного лечения картина свидетельствовала об увеличении числа больных с позитивным антигеном в фекалиях до 10,3%, DNA-*G.lamblia* в фекалиях - до 13,3%. Что касается копроскопии, то число больных с позитивным анализом (наличие трофозоитов) через 6 месяцев после лечения составило 6,6%. Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить социальным положением семей (многодетность, скученность и др.), наличием в семье больных с лямблиозом, которые могли быть источником повторного заражения. В связи с вышеизложенными данными, после проведенной терапии, исходя из динамики клинико-биохимических показателей, результаты диагностических тестов выявления лямблий и кишечного дисбиоза, свидетельствуют о необходимости проведения повторных курсов лечения с биокоррекцией кишечника больным ХГВ с сопутствующим лямблиозом, индивидуально подходя к каждому больному.

Подводя итог, можно заключить, что сочетанная вирусно-паразитарная инфекция вызывает более тяжелое поражение печени, характеризуется развитием прогрессирующих форм ХГВ, что логически увеличивает риск развитие цирроза печени у данной категории больных. Эти данные со всей очевидностью подчеркивают важность своевременной элиминации *G.lamblia* с

биокоррекцией кишечника при поражении печени у детей, при этом рекомендуется при выборе специфического препарата учитывать его гепатотоксичность, биодоступность и эффективность.

Экономическая эффективность. Применение противоямблиозной терапии с индивидуально выбранным высокочувствительным биопрепаратом для коррекции дисбактериоза кишечника у детей с ХГВ позволило достичь стабилизации (60,0%) и регресса патологического процесса в печени (переход выраженных форм ХГВ в умеренную - 12,0% и умеренных форм в минимальную – в 20,0% случаев и ни у одного больного не наблюдалось прогрессирование заболевания), предупреждения неблагоприятных исходов, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, тем самым улучшая качество жизненного уровня больных детей. С точки зрения экономической отдачи уменьшилось пребывание больного в стационаре (на 5,6 койко-дней) и финансовые затраты на медикаментозное лечение.

Предложенный нами метод диагностики и лечения лямблиозной инвазии у детей, больных ХВГ внедрен в Областной детской инфекционной больницы города Джизака и Навои, в Центральной Многопрофильной поликлинике Зангиатинского района Ташкентской области. Проведены мастер-классы в Центральной Многопрофильной поликлинике Зангиатинского района и Кибрайского района Ташкентской области с привлечением врачей-педиатров, инфекционистов и врачей общей практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Комплексное обследование больных детей ХГВ позволило установить, что в структуре сопутствующей патологии встречаемость лямблиозной инвазии регистрируется в 32,0% случаев.

2. Наиболее информативными лабораторными методами диагностики лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ, являются методы: ПЦР – выявление DNA *G.lamblia* и метод иммунофлуоресценции – специфического антигена в фекалиях.

3. Особенностью клинического течения ХГВ на фоне лямблиоза кишечника у детей является стойкое преобладание астеновегетативного, диспепсического, гепатоспленомегалии с акцентом развития быстрого прогрессирования патологического процесса в печени. При этом, условно-специфическими симптомами характерными для лямблиоза явились: депигментация кожи с преимущественно на лице и плечах, гиперкератоз и бруксизм.

4. Ведущими биохимическими синдромами у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника явились: эндотоксемия (95,5%), цитолитический (77,6%) и гепатопривный (69,2%).

5. Повышение содержания АСЛ к HBsAg и антигену *G.lamblia* у обследованных детей, указывает на определенную роль лямблиоза кишечника в развитии сенсбилизации и аутосенсбилизации организма. Для большинства детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза кишечника характерна незначительная эозинофилия в крови, что характеризует недостаточную специфичность иммунного ответа организма.

6. Нарушение микробиоценоза кишечника у обследованных больных встречалось в 100% случаев с превалированием IV (41,6%) и III степени (36,8%) и отсутствием I степени дисбактериоза кишечника.

7. Количественные и качественные изменения микрофлоры кишечника у детей с сочетанной вирусно-паразитарной инфекцией характеризуются повышением представителей УПФ – в виде грибково-стафилококкового симбиоза, что выражалось избыточной колонизацией кишечника грибами рода *Candida* (58,4%), *Staphilococcus aureus* (27,2%) и *Staphilococcus epidermidis* (26,4%) на фоне снижения и/или отсутствия представителей облигатной микрофлоры - бифидо-, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. Это свидетельствует о глубоких нарушениях микробного симбиоза и снижении колонизационной резистентности у детей, больных ХГВ с лямблиозом кишечника.

8. Препаратом первого выбора в качестве специфического лечения лямблиоза на фоне ХГВ у детей является Нифурател, учитывая его высокую безопасность (меньшая гепатотоксичность) и эффективность в применении. Клиническая, биохимическая ремиссия и паразитологическая элиминация достигнута в 96,6%, 83,3% и 93,3% случаев соответственно, что более чем в 2,2 раза превышает эффективность лечения Альбендазолом и Метронидазолом.

9. С целью коррекции дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ с нарушением микрофлоры кишечника разработан метод оценки индивидуальной чувствительности организма (в тесте *in vitro*) к биопрепаратам (UZ IAP 04570, 2012), что позволяет в ранние сроки (1-2 дня) начать специфическую коррекцию микрофлоры кишечника.

10. Выявлена взаимосвязь между состоянием функциональной активности Т-лимфоцитов и выраженностью дисбактериоза кишечника у детей, больных ХГВ на фоне лямблиоза, что выражается, прямо пропорциональным снижением количества Е-РОК по мере выраженности дисбактериоза кишечника и свидетельствует о несостоятельности рецепторной направленности Т-лимфоцитов к изучаемым препаратам.

11. У детей, больных ХГВ с лямблиозом наиболее чувствительным биопрепаратом в наших наблюдениях в тесте *in vitro* явился Бифилакс-иммуно (62,7%), который отличался качественным и количественным составом по сравнению с Лакто-Г (48,0%) и Наримакс-плюс (38,7%), $p < 0,05$.

12. Использование теста *in vitro* позволило сократить сроки коррекции дисбактериоза кишечника и повысить эффективность лечения детей, больных ХГВ с лямблиозом на 40,1%. При этом, развитие клинической, биохимической

и микробиологической ремиссии было достигнуто в 76,5%, 64,4% и 62,0% соответственно ($p < 0,01$).

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01 AT THE TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF PEDIATRICS**

NURMATOVA NARGIZA FATKHULLAYEVNA

**CHRONIC HEPATITIS B AND LAMBLIA INVASION IN CHILDREN:
INTERACTION, PERFECTION OF THE DIAGNOSTIC METHODS AND
THERAPY**

**14.00.09 – Pediatrics
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016 year

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib206

Doctoral dissertation is carried out at the Republican specialized scientific-practical medical center of pediatrics.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page of Scientific council (www.tashpmi.uz) and Information-educational portal "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

**Scientific
consultant:**

Inoyatova Flora Ilyasovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official
opponents:**

Tuychiev Laziz Nodirovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Shamsiev Fazlitdin Sayphievich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Osipova Svetlana Olegovna
Doctor of Medical Sciences

**Leading
organization:**

Federal State Budget Agency «Scientific-research
institute of children's infections of the federal
medical-biological agency», (St.Petersburg).

Defense will take place "____" _____2016, at ____ hours at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

Doctoral dissertation is registered in the Information Resource Center of the Tashkent pediatric medical institute No. __, Which can be found in the IRC (100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14).

Abstract of dissertation sent out on "____" _____2016 year.
(mailing protocol No. ____ on "____" _____2016 year).

A.V. Alimov

Chairman of Scientific Council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific secretary of scientific council award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D.I. Akhmedova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

Topicality and demand of dissertation subject. In spite of vaccination against hepatitis B and achievements in the field of diagnostics and therapy of chronic viral hepatitis in children, that problem is still urgent for the world and our domestic health care. According to the World Health Organization (WHO) there are more than 500 million people infected by hepatitis B virus in the world. Annually more than 50 million people are infected by hepatitis B, which is included to the first ten causes of population mortality, every year taking life of 1.5 million, and it has high chronogenic and oncogenic potential. It was proven that any associate pathology with infectious and non-infectious origin often predetermine unfavorable progress of the main disease. Parasite diseases, among which the most important is lamblia invasion, also have significant impact on the progress of CHB, with 40-60% involvement of children. Particularly, according to the WHO experts in the countries of Asia, Africa and Latin America every year about 200 million people are infected by lambliasis, and clinical forms are observed 500 thousand patients per year. At the same time, up to 80% of the patients infected by G.lamblia are children and teenagers, with a greater detection rate in the age from 2 to 8 years old (50%), and decrease to 7-10% to 16 years old. It becomes evident, that one of many reasons of the increased susceptibility in children with chronic hepatitis (CHB) is presence of background diseases.

At the same time, nowadays in hepatologic practice there are certain difficulties of an early detection of G.lamblia with the help of standard diagnostic methods. In the conditions of viral-parasite mixed infections the treatment of children with CHB is complicated because of sudden decrease of immune protection of an organism and associate pathology of liver, limitation of anti-protozoa medicine' choice, high re-infection rate and so on. At the same time, the growth of lambliasis morbidity recently is linked with resistance obtained by the agent strains to pharmaceutical means.

It is determined, that in case of long-lasting parasiting in an organism lamblia cause specific and non-specific alterations of inflammatory and degenerative character. The process is aggravated by the development of micro bio cenotic intestinal misbalance, which is characteristic for both CHB and lamblia invasion. In intestinal disbacteriosis in children with CHB in aggressive medium lamblia produce many toxins which aggravate present manifestations of disbacteriosis and dysfunction of liver even more.

As it is seen from the world experience the mutual impact of chronic hepatitis B and lamblia invasion in children demands salvation of several scientific-practical problems of the improvement of diagnostic and therapy methods: to work reveals clinical-biochemical peculiarities of associate viral-parasite infection in children with CHB and intestinal lambliasis, conditioning prolongation of clinical-biochemical syndromes of CHB with fast progressing; to assessment method for individual sensitivity of an organism to biomedicines in vitro test was worked out for the first

time for children with CHB, which provide effective correction of the intestinal micro biocenosis disorder and to work out criteria of evaluation of this test efficiency; to prove the intestinal micro biocenosis as development of fungous-Staphylococcal symbiosis together with background decrease/absence of bifida lacto bacteria, normal colon bacilli and accumulation of endo toxic substances, conditioning damage of hepatocytes and development of mutually deteriorating pathologic processes;

to work presents the efficiency of anti lamblia therapy in children with associate viral-parasite infection including hepatotoxic and effective anti-parasite medicine Nifuratel; to determine the importance of lamblia invasion in the development of intestinal disbacteriosis in CHB in children with qualitative and quantitative alterations. It is also necessary to improve optimal methods of diagnostics of G.lamblia, to study the specificities of combined viral-parasite infection, optimal therapy and prognosis of CHB in children with intestinal lambliasis.

In compliance with our research, efficiency of the existing kinds of correction for the intestinal micro ecologic misbalance is equal just to 62.2%. This predetermines the necessity of the duly revealing and performance of the optimal scheme of pharmacological correction of lamblia invasion in children with CHB, and provides targeted and maximally effective choice of biomedicines for the correction of intestinal disbacteriosis in short time.

This dissertation work will promote salvation of the problems defined in the Decisions of the President of the Republic of Uzbekistan № PD-2133 dated 19 February 2014 «About the state program "Year of Healthy child», № P-4577 dated 10 December 2015 «About organization measures of working out and implementation of the state program "Year of healthy mother and child", and in Decrees of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan №9 dated 23 January 2015 «About measures of prophylaxis and treatment of helminthosis in children in the Republic of Uzbekistan within 2015-2018»

Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan. The work was performed in compliance with the priority branches of the development of science and technology in the Republic of Uzbekistan SSTP-9 «Design of new technologies of prophylaxis, diagnostics, therapy and rehabilitation of human diseases».

The review of international scientific researches on the subject of dissertation. The most detailed and versatile studies dedicated to the modern diagnostics and treatment of CHB are performed in the leading medical scientific centers and institutes of the world, including National Center For Infection Diseases (USA), Toho University, Sakura Medical Center (Japan), National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain), Children's Hospital Bambino Gesù (Italy).

Results of the performed scientific studies show that appearance of the modern diagnostic methods increased detection rate of HBV-infection and up to 25% among adults and 65% among new-born babies become chronic carriers (National Center for

Infection Diseases and Toho University, Sakura Medical Center). Constant concomitants of chronic hepatitis and cirrhosis are symptoms of intestinal injury such as disorder of motor-evacuation function, dyspeptic disorders and intestinal disbiosis, proved by scientists from National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain).

In the present time in the world scientific centers there are following priority SRW on the problems of diagnostics and therapy of chronic hepatitis B and lamblia invasion in children: working out of an effective strategy of therapy of CHB and G.lambliia; wide application of immune enzyme analysis, polymerase chain reaction in the early detection of the disease; working out anti lamblia therapy with individual approach to correction of intestinal micro biocenosis.

Degree of study of the problem. Scientific works dedicated to these diseases differ with their systematic approach to the studied problematical issue. Special attention should be paid to the works of scientists specialists from USA, Germany, Cuba, India, Turkey, Republic of Uzbekistan and Russian Federation.

At the same time, researches of Danquah I., et al, 2014²⁵; Almirall P., et al., 2013²⁶; Granados C.E., et al., 2012²⁷, Morken et al., 2009²⁸; Cotton et al., 2011²⁹ topicality of lamblia invasion in children in foreign references was conditioned by the fact that its clinical manifestations are often disguised by various variants of gastric-enteric pathologies including functional disorders in gastric-intestinal tract, intestinal micro flora excessive growth and mal absorption syndrome, poly vitamin deficiency, and development of allergic diseases such as recurrent urticaria, atopic dermatitis, gastric-intestinal form of food allergy, which become recurrent without adequate therapy. In Uzbekistan is limited by the study of the associate progress of acute viral hepatitis with lamblia invasion in adult contingent of the patients (Rakhmatov O.B., 2001³⁰; Oblakulov A.R., 2007³¹; Abidov A.B., 2007³²)⁴. According to literature data works dedicated to combination of gastric-enteric pathology and lambliasis were

²⁵ Danquah I., Gahutu J.B., Ignatius R., Musemakweri A., Mockenhaupt F.P. Reduced prevalence of *Giardia duodenalis* in iron-deficient Rwandan children. // Trop Med Int Health. 2014 May. vol.19.-N5. pp563-567;

²⁶ Almirall P, Alfonso M, Ávila I, Salazar Y, Escobedo AA, Núñez FA, Cimerman S. Clinical features of giardiasis in different age groups of pediatric in-patients // Rev Chilena Infectol.- Cuba (La Habana), 2013.- vol.30.-N5.- pp.502-506;

²⁷ Granados C.E., Reveiz L., Uribe L.G., Criollo C.P. Drugs for treating giardiasis. //Cochrane Database Syst Rev. Colombia (Bogota D.C.), 2012.- Dec. vol.12.-12p.

²⁸ Morken M.H., Lind R.A., Valeur J. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection: a case control study // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. –Vol.44, N3. – pp. 308-313;

²⁹ Cotton J.A., Beatty J.K., Buret A.G. Host parasite interactions and pathophysiology in *Giardia* infections. // Int J Parasitol.- Canada (Calgary), 2011.- Aug. 1.-vol.41.-N9.-pp.925-933.

³⁰ Рахматов О.Б. Клинико-аллергологическая характеристика вирусного гепатита В на фоне сочетанного течения лямблиоза : Дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / НИИ эпидемиологии , микробиологии и инфекционных заболеваний , Бухарский гос. мед. ин-т . / Рахматов О.Б. - Т, 1998. - 107 с;

³¹ Облокулов А.Р. Вирусный гепатит "В" лямблиоз билан кечган миксинфекциянинг клиник - иммунологик ва аллергологик хусусиятлари: Дис. ... тиббиёт фанлари доктори. - УзРес ССВ, ЭМЮКИТИ – Тошкент.- 2008. - 237б;

³² Абидов А.Б. Клинико-патогенетическая характеристика реконвалесценции острого вирусного гепатита В на фоне лямблиоза и некоторые аспекты фармакокорректирующей терапии. // Автореф. Дис. канд. мед. наук.- 2008. –Ташкент.- 23с.

done in CIS (Korniyenko E.A., 2009³³, Kuyimova I.V., 2003³⁴). Functional status of biliary ducts in viral hepatitis A in combination with lambliasis in adults was studied by Garderobova L.V. (2006)³⁵. The study showed that together with lamblia invasion there is more severe progress of viral hepatitis A with expressed pain syndrome and hepatomegalia. Icteric period had specific characteristics such as absence of significant differences in the values of bilirubin and enzymemia, though normalization of biochemical values at the same time with invasion occurred slower (4 fold). The data of intestinal parasite infections morbidity in children suffering CHB in Dagestan are presented by Agayeva S.G. (2009)³⁶, and she stated that the leading place was taken (41.8%) by lambliasis. The authors performed anti-parasite therapy for lambliasis using a combination of an antibacterial medicine with interferon inductor. They also characterized the life quality level of the children with CHB and the impact of the help therapy.

In the modern references there is no a common opinion about the impact of lamblia invasion on the progress of CHB in children, no salvation for the problem of effective anti lamblia therapy, and no sufficient attention is paid to the correction of micro biocenosis of intestine. Taking into account the data of comparative analysis with the performed works, we can state that this study is planned in the Republic for the first time.

All these served to be the basis for the performance of researches dedicated to the study of the role of lamblia invasion in the development of CHB in children and working out of effective schemes of early diagnostics of G.lamblia, prognosis of the character of the main disease progress, application of anti lamblia therapy with correction of intestinal micro biocenosis disorders in a complex therapy, defining the topicality and priority of the proposed problem.

Connection of dissertation research with the plans of scientific-research works. The work was performed in the frames of applied grant project - Contract ATSS-2,6 №135 in 2009-2011. «The role of lamblia invasion in the progress of chronic viral pathology of liver in children. Perfection of diagnostic and therapeutic methods».

The results of the study were implemented in the innovation project - Contract ISS-2012-6-6 «Implementation of perspective branches in the diagnostics and therapy of lamblia invasion in children with chronic viral hepatitis».

Purpose of research was study of the impact of lamblia invasion on the clinical-laboratory values of CHB in children and design of anti lamblia therapy with an individual approach to the correction of intestinal micro biocenosis.

³³ Корниенко Е.А., Минина С.Н., Фади́на С.А., Лобода Т.Б. Клиника, диагностика, и лечение лямблиоза у детей // Педиатрическая фармакология. – 2009, том 6, №4, С.2-7;

³⁴ Куимова И.В. Клинико-патогенетические аспекты патологии органов пищеварения и алергодерматозов у детей с лямблиозной инвазией. // автореф. дисс. . д.м.н.-2003.-С. 5-21.

³⁵ Гардеробова Л.В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов в сочетании с лямблиозом у детей. Дисс. Канд...мед. наук.- Санкт-Петербург.- 2006.

³⁶ Агаева С.Г. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита В на фоне лямблиоза у детей в условиях Дагестана. Дисс. канд... мед. наук.- Санкт-Петербург.-2009.-126с.

Tasks of the study:

to define the most informative methods for Giardialamblia isolation by means of comparative statistic analysis of the achieved results of various kinds of diagnostics of lymphoblastic invasion in children with CHB.

to study peculiarities of clinical-biochemical status of CHB in children together with lymphoblastic invasion.

to detect the role of Giardia lamblia in the development of sensitizing of an organism in children with CHB.

to perform comparative assessment of the efficiency of various anti lamblia medicines in children with CHB.

to assess qualitative and quantitative characteristics of intestinal micro biocenosis disorders in children with CHB together with background lamblia invasion dependently on the activity of the pathologic process in liver, duration of the disease and age of patients.

to work out correction method for intestinal disbacteriosis by means of definition of an individual sensitivity of an organism to biomedicines in vitro test in children with CHB.

to work out an optimal scheme of correction of intestinal micro biocenosis in the complex treatment of the children with CHB and lamblia.

The study involved 570 sick children in the age from 3 to 14 years old with CHB hospitalized in hepatologic center of the RSSPMC of Pediatrics of the MHC of the RUz.

The subject of the study. We studied the serum of venous blood for the performance of biochemical, immunological tests; we took samples of feces for bacteriological tests; blood, feces and saliva for the isolation of lamblia invasion; ultra-sound diagnostics of liver, spleen and biliary ducts.

Research methods. We applied common clinical, functional, immunological, biochemical and statistical research methods.

Scientific novelty of the research is as follows:

the self-descriptiveness of the modern diagnostic tests was showed for the first time for the detection of G.lamblia in children with CHB: PCR – detection of G.Lamblia DNA and immune fluorescent method – isolation of a specific antigen in feces.

the work reveals clinical-biochemical peculiarities of associate viral-parasite infection in children with CHB and intestinal lamblia, conditioning prolongation of clinical-biochemical syndromes of CHB with fast progressing.

we established relative-specific clinical symptoms for lamblia of intestine: presence of depigmentation parts of skin, rumbling in stomach, angular cheilitis, bruxism and enuresis.

we established the part of G.lamblia in the development of organism sensitizing in children with CHB in the study of ASL amount to G.lamblia, which indicated the role of the sensitizing and auto sensitizing in the pathogenetical mechanisms of CHB development with lamblia invasion.

the work presents the efficiency of anti lamblia therapy in children with associate viral-parasite infection including hepatotoxic and effective anti-parasite medicine – Nifuratel.

we determined the importance of lamblia invasion in the development of intestinal disbacteriosis in CHB in children with qualitative and quantitative alterations such as development of fungous-Staphylococcal symbiosis together with background decrease/absence of bifida lacto bacteria, normal colon bacilli and accumulation of endo toxic substances, conditioning damage of hepatocytes and development of mutually deteriorating pathologic processes.

The assessment method for individual sensitivity of an organism to biomedicines in vitro test was worked out for the first time for children with CHB, which provide effective correction of the intestinal micro biocenosis disorder. We worked out criteria of evaluation of this test efficiency.

Practical results of the study are as follows:

first time on the territory of Uzbekistan the prevalence of lamblia invasion in children with CHB was determined in 32.0% cases.

modern diagnostic methods for lamblia invasion in children with CHB (PCR definition of G.lamblia DNA and IEA of specific antigen in feces) were proposed, aprobated and implemented for practical pediatrics; peculiarities of CHB clinical progress were defined in the conditions of lamblia invasion (prevailing of astenovegetative, dyspeptic syndromes, hepatosplenomegalia with the accent of fast progressing of pathologic process in liver) and relatively specific symptoms (skin depigmentation, hyper keratosis and bruxism), characteristic for intestinal lambliasis;

regular allergic sensitizing of children with CHB accompanied by lambliasis was determined in the form of the rise of ASL to HBsAg and G.lamblia antigen;

Nifuratel agent was proposed for a specific therapy of lambliasis in children with CHB taking into account its safety (less hepatotoxicity) and efficacy in application;

a pathogenetically based method of organism's individual sensitivity to biopreparations in vitro test assessment was worked out and it provided early correction of intestinal dysbacteriosis in children with CHB and intestinal lambliasis. The criteria of test assessment was worked out on the basis of the results in three types of reaction: hyper ergic (high sensitivity), hypo ergic (low sensitivity) and without alterations (no sensitivity);

The validity of the results is confirmed by objective values of clinical, virusological, biochemical, immunological, micro biologic and statistical research methods.

Theoretical and practical importance of the results of the study. Results of dissertation work are important for theoretical medicine as they open pathogenic mechanisms and regularities of the development of combined viral-parasite infection in children with CHB. We proposed specific clinical laboratory diagnostics of lamblia invasion in children with CHB. The achieved data of microbiological studies provide the definition of the place and role of intestinal micro biocenosis alterations in

the appearance and development of two mutually deteriorating processes in viral-parasitary infections.

Differential approach to the choice of the therapy of lamblia invasion in children provided isolation of Nifuratel agent taking into account its less hepatotoxicity and greater efficacy.

Application of anti-lambliia therapy with individually selected high sensitive biopreparation in children with CHB provided achievement of stabilization and regress of the pathologic process in liver, prevention of unfavorable outcomes and improvement of patients' life quality.

Implementation of the research results.

The achieved results of the study dedicated to effective diagnostics and treatment of lamblia invasion in children suffering CHB were formulated in the form of methodic recommendations, informative letters and implemented to practical health care, including practice of RSSPMCP clinic, regional children's infectious clinic of Jizak and Navoiy cities, Central multi profile polyclinic of Zangiota district of Tashkent region: “Micro ecological picture of intestine in children with chronic hepatitis B associated with lambliasis, and ways of correction” (conclusion of the Ministry of Health Care of the Republic of Uzbekistan №8i/61 dated 28.11.2011.); “Efficacy of Lacto-G symbiotic application in children with chronic HBV-infection” (conclusion of MHC of the RUz №8i/70 dated 29.11.2008.); “Self-descriptiveness of various diagnostic methods for lamblia invasion in children with CHB” (conclusion of MHC of the RUz № 8i/62 dated 24.12.2009.); “Clinical parallels of chronic viral hepatitis and lamblia invasion in children” (conclusion of MHC of the RUz № 8i/61 dated 24.12.2009.); “Algorithm of lamblia infection diagnostics in children with chronic viral hepatitis” (conclusion of the MHC of the RUz № 8i/64 dated 22.12.2010.); “The method of intestinal disbacteriosis correction in children with chronic viral hepatitis” (conclusion of the MHC of the RUz № 8i/63 dated 22.12.2010.). Implementation of the results of the study in children with that disease provided diminishing of patients' staying in clinics to 5-6 days.

Approbation of the work. The essential propositions stated in the dissertation were presented at seven scientific-practical conferences and V Republican Fair of innovation ideas, technologies and projects in 2012; at the republican scientific-practical conferences: “Actual problems of pediatrics” October 26th, 2010 (Tashkent city); “Medical-organizational aspects of help to children and teenagers”, 23rd March, 2011 (Tashkent city); “Achievements and perspectives in pediatrics in the Republic of Uzbekistan”, 17th September, 2012 (Tashkent city); “Scientific progress and innovation development of economics” association of young scientists of the Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, 5th December, 2012 (Tashkent city); “Integration and innovation processes in the study of infectious and parasite diseases” 19th March, 2013 (Tashkent); “Actual problems of gastro-enterology” at the IX session of National school of gastroenterologists and specialists of hepatic diseases of the Republic of Uzbekistan with international participation, 8-9th November, 2013 (Andijan); “Modernization of pediatric service – as a basis for

improvement of the quality of medical aid and children's health" 12th December, 2013 (Tashkent); at the VII congress of pediatricians of Uzbekistan "Priority branches and modernization of children's health care in Uzbekistan" 12-14th November, 2014 (Tashkent); 7th World Congress of Europediatrics, (Florence – Fortezzada Basco, 13-16th May, 2015).

Publication of the results. On material of thesis 48 scientific works were published, including 12 articles in scientific journals recommended by HAC of the Republic of Uzbekistan for the publication of basic scientific results of doctoral thesis, including 5 articles in international scientific journals, patent for invention were received.

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, eight chapters of private researches, findings, conclusions and practical recommendations, list of used references, text stated on 182 pages, 23 tables and 14 figures.

THE MAIN CONTENT

In the introduction presents topicality of the dissertation work with formulated objective and problems of the research, there is scientific novelty and scientific-practical importance of the results.

In the first chapter of the dissertation «**Modern notions of chronic hepatitis B and lamblia invasion in children**» there is references review.

The review presents the analysis of the modern notions of chronic hepatitis B and lamblia invasion in children, diagnostic methods, and peculiarities of damage of gastric-intestinal tract in liver pathology cases. There is description of the approaches to the therapy of lamblia invasion and disorders of intestinal micro biocenosis in children at the modern stage.

In the second chapter of the dissertation «**Materials and methods of the research**» there is description of materials and methods of the research. In compliance with the objectives and problems of the study we checked 570 children with CHB in the age from 3 to 14 years old. 185 (32.5%) children with CHB had some markers of G. lamblia (I – main group). 102 children with CHB without lamblia were included to the comparison group (II – control group). Children with CHB were checked during the period within 2008– 2013. Diagnosis of CHB was set on the basis of history of the disease, data of clinical checking, several biochemical and instrumental tests using common classification. In the work we used criteria of diagnostics of pathological process activity degree in children's liver, which were worked out by the scientific department of hepatology of the RSSPMCP.

All the examined patients had common clinical-laboratory tests accepted in hepatologic practice. Clinical manifestations of CHB in children were studied according to syndromes: asthenic-vegetative, dyspeptic, cholestatic, hemorrhagic, extra-hepatic manifestations and hepatosplenomegalia.

Biochemical test of blood included definition of AlAT, AsAT activity, amount of total protein and its fractions, direct and total bilirubin, alkali phosphatase, gamma-GTP; values of thymol test were unified methods performed with the help of "Optima" commercial sets on biochemical analyzer FP-901 using "HUMEN" set (Germany).

Virusologic verification was done on the basis of HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, summary HBcorAb, HCVAb, HDVAb detection by means of IEA method using "HUMEN" sets (Germany). For the detection of HBV-DNA the blood analysis was performed using polymerase chain reaction (PCR) with the help of "Avicenna" test-systems (Moscow) in "Gentexservis" Ltd.

IEA method was used for: definition of antibodies to G. Lamblia class IgM and IgG in blood serum using «PLATESCREEN» sets (Italy); antibodies to G.lamblia class IgA in saliva using «secretory IgA-IEA» (Germany); definition of G.lamblia antigen in feces using "Biotech" sets (USA) in laboratory-experimental diagnostic department of RSSPMCP and in "Reference-laboratory" base in the Virology Institute of the MHC of the RUz.

PCR method of qualitative analysis was used for definition of DNA G.lamblia in blood, saliva and feces were detected in «Gentexservis» Ltd. using «Master-Cycler» commercial test systems (Germany) based in the Institute of Genetics and experimental herbal biology.

Coprology test, based on microscopy of the sedimentation components of feces, was done three times a day every next day.

Analysis of feces for disbacteriosis was done in compliance with Epstein-Lytvak and Filshanskaya's methods (1977). We used assortment proposed from Granitov V.M., Khoroshilova I.A. (2002).

For the definition of lymphocyte sensitivity to biomedicines we used "load" test in vitro for the choice of biomedicine (Patent UZ IAP 04570, 2012). This method provides performance of T-lymphocytes functional activity assessment in E-rosette formation reaction in vitro in incubation with pro biotic, giving the chance to choose an effective biomedicine in every separate case taking into account organism's individual sensitivity. As a control we determined amount of E-rosette forming cells (E-RFC) in blood plasma of these patients without stimulation with medicines. We calculated amount of stimulated cells (ASC) on the basis of the difference of E-RFC between test and control samples. In compliance with the method we worked out 3 types of reactions:

1-type reaction – *hyperergic*, rise of E-rosette forming lymphocytes of the test sample more than 5% with addition of medicines in comparison with the control sample, in other words those cells which didn't lose their ability to form E-rosettes under the impact of medicines. That type reaction testifies *high sensitivity* of that medicine;

2-type reaction - *hypoergic*, decrease of E-rosette forming lymphocytes amount in the test sample below 5% with addition of medicines in comparison with the

control sample, that are those which lost their ability to form E-rosettes under the influence of medicines. Hypoergic type indicates *low sensitivity* of the medicine;

3-type reaction – *without alterations*, in other words absence of difference between test and control samples, indicating *absence of sensitivity* of that medicine.

Definition of antigen-linking lymphocytes (ALL) to HBsAg and G.Lambliia antigen by means of indirect rosette-formation method according to Gariba F.U. et al.(1988), using «PLATESCREEN» set (Italy) and “Biotech” (USA).

For the confirmation of the chronic hepatitis diagnosis we performed ultra-sound checking of liver, spleen, biliary ducts using SAL - 35A «Toshiba» (Japan).

Assessment of anti-parasite agents' efficacy in the treatment of lamblia invasion in children with CHB was performed in 125 children, divided to three groups dependently on the administration of anti lamblia medicines of various pharmacologic groups. I group - 40 patients with CHB with basic therapy received metronidazole (Trichopol) in the dose 20mg/kg/day for 10 days, II group—40 children administered Albendazole (Zentel) in the dose 10mg/kg/day for 7 days, and 45 children (III group) – Nifuratel (Macmiror) 15mg/kg/day for 10 days in tablets.

Dynamics of clinical-laboratory values in children with CHB together with lambliasis was performed together with basic therapy, according to the results of “load” test with application of high sensitive biomedicine (main group – 75 children). Comparison group involved 30 children with CHB and lambliasis administering dry bacterial agents: bifida and lacto bacteria in common doses for a month at the same time with basic therapy. Eradication of lamblia was done with the help of Nifuratel, more effective and safe in comparison with other anti lamblia medicines.

Statistic processing of the results was performed with the help of a program in EXCEL package by means of variation statistics method with calculation of arithmetic means (M), standard mistakes (m), confidence intervals (σ), and reliable differences according to Student t-criterion.

In the third chapter of the dissertation «**Descriptiveness and significance of the modern diagnostic test for revealing G.lambliia in children with CHB**» the results of the study are presented. Paired statistical analysis of various diagnostic methods for lambliasis showed (table 1), that the greatest sensitivity and specificity was detected by means of PCR method in faeces: 78.4% and 95.8% respectively.

Prognostic significance of the positive result of DNA-G.lambliia was 98.8%, and negative one – 53.3%. Blood PCR was characterized by quite low sensitivity – to 48.5%, but high specificity – 91.6%. At the same time PCR diagnostics of G.lambliia in saliva did not reveal any positive result, and that, evidently, excluded a possibility of using that method in the diagnostics of lambliasis in children with CHB.

According to qualitative parameters the second place is taken by the immune fluorescent method of checking of feces, where the sensitivity was equal to 70.6%, and specificity to – 96.4%. Prognostic significance of the positive result was 95.2%, and negative one – 45.5%. And in 43.3% cases from the total number of the children with lambliasis, antigen OD (optic density) was high with (positivity coefficient) $PC > 10.6 - 14.0$, testifying expressed lamblia invasion.

Table 1**Descriptiveness of the modern diagnostic tests for detection of G.Lamblia**

METHOD		Sensitivity	Specificity
Microscopy of feces		24.5%	96.4%
IEA	Ig M in blood serum	26.9%	83.8%
	Ig G in blood serum	31.7%	77.2%
	Ig A in saliva	99.4%	8.4%
	Antigen in feces	70.6%	96.4%
PCR	DNA G.lamblia in blood	48.5%	91.6%
	DNA G.lamblia in feces	77.8%	95.8%
	DNA G.lamblia in saliva	0.0%	0.0%

In other cases (56.7%) titer of antigen OD in feces was below one with ultimate fluctuations 0.171 – 0.435 and that corresponded to PC from 1.1 to 1.9 and testified low-intensity process of lamblia infection. At the same time, other method – IEA of blood serum showed relatively high specificity in the range 60.8-71.1%, but low sensitivity – up to 30.9% (Ig M) and 34.0% (Ig G). Prognostic significance of the positive result was 94.8%, and negative one – 16.6%. And only one patient had IgM and 12.1% of the children had IgG combined with revealing of lamblia cysts in coprogram with the background total detection rate of lamblia in 24.7% cases. In relation to this, in our opinion it is early to rely just upon the results of serologic test for the diagnostics of lamblia invasion in CHB, taking into account insufficient scrutiny of the antigen structure of lamblia and their toxins, and absence of clear parallelism between the detection of lamblia cysts in coprogram and detection of specific antibodies. Other results were achieved in the analysis of the results of antigens to G. Lamblia class IgA in saliva: high sensitivity (98.8%), but very low specificity (8.4%). And in most cases (94.8%) there was characteristic high titers, the variation coefficient of which was in the range 410.0 – 715.0 mkg/ml with normal values equal to 57 – 260 mkg/ml. Explanation of significantly high titers of IgA can be seen in the reaction of local immunity to the entrance of not only lamblia, but also other bacteria, and neutralization of viruses, persisting in organism of sick children, in this case hepatitis virus.

The achieved results let us conclude that, the priority in laboratory diagnostics of lamblia invasion in children with CHB can be considered to be the following methods: PCR – detection of DNA G.lamblia in feces and immune fluorescent method – detection of specific antigen. Other laboratory tests, such as microscopy of sedimentation components of feces, IEA for detection of Ig M and Ig G specific antigens in blood serum, secretory IgA in saliva can be recommended for indirect diagnostics and interpretation of the stages of lamblia invasion. These data evidently underline the importance of in-time elimination of lamblia invasion in HB-viral damage of liver.

In the fourth chapter of the dissertation «**Clinical-biochemical characteristics of CHB in children together with lamblia**» presents peculiarities of clinical-biochemical manifestations of CHB in children together with lamblia. Among the clinical syndromes of CHB statistically significant were the following: asthenic-vegetative (81.6%) in the form of weakness, fast fatigability, disorders of sleeping and headaches; dyspeptic (79.0%) – nausea, vomiting, stomachache, decrease of appetite and disorders of stool; cholestatic (86.7%) – icteric skin and sclera, prevailing big sizes of liver (hepatomegalia more than 5cm) and splenomegalia (100.0%). Frequency of extra hepatic symptoms such as palmar erythema, vascular “stars” and venous collaterals on abdomen, as well as hemorrhagic syndrome in the form of nasal bleedings and echchimosi, did not depend on the presence of lamblia invasion, but its expression was somehow prevailing among the children with lamblia. At the same time, we determined relatively-specific clinical symptoms (fig.1), which could be used as a basis for a targeted laboratory research for G.Lamblia with some portion of reliability: presence of demigmented parts of skin, mostly located on cheeks and shoulders (100%); hyperkeratosis (43.8%) in the form of brown icteric color of skin with prevailing location on the extensor surface of arms, legs, flanks of abdomen, and in some cases (12.5%) in the form of follicular spotty keratosis; injure of lips such as dryness, peeling and perleche around mouth (20.0%). Characteristic manifestations of neurotic character were bruxism (night gritting with teeth), hyper kinesis such as bad habits: biting one’s nails, sucking finger and other things. It should be noted that, hyper kinesis were not revealed in any of the patients without lamblia. Another peculiar feature was development of enuresis in 26.8% cases.

The study of the mechanisms of development of the pathologic process in CHB is impossible without assessment of biochemical shifts, occurring in an

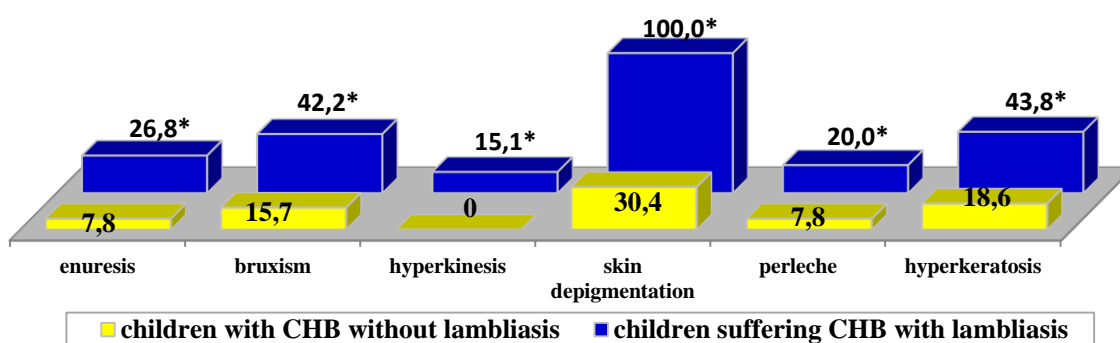


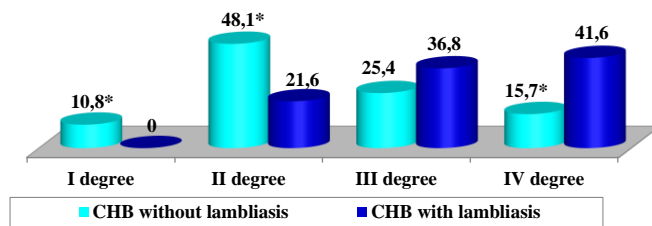
Fig. 1. Relatively specific symptoms characteristic for lamblia invasion in children with CHB (% , p<0.05-0.001)

organism under influence of the virus. The achieved data of biochemical tests testified more profound disorders of the liver functional status in children with associate viral-parasite infection. The leading biochemical syndromes were the following: endo toxemia (95.5%), cytolytic (77.6%), and hepatoprive (69.2%).

The study of marker profile of the hepatitis B virus dependently on the presence or absence of associate lambliasis showed that the majority of the children with CHB together with lambliasis had replication stage of HB-viral activity. Comparative analysis of the interrelation of the markers HBV (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb и HBV-DNA) and G.lamblia (DNA G.lamblia in blood, DNA G.lamblia in feces and G.lamblia antigen) prove the role of parasite infection in the prolongation of HB-viral activity. Replicate activity of HBV-infection is interrelated with the presence and translocation of lamblia infection. It can be supposed that one of the reasons of prolongation of both clinical-biochemical symptoms of the pathologic process in liver and viral activity is presence of lamblia invasion.

We determined the regularity of allergic sensitizing in children with CHB associated with lambliasis. In the comparative checking of the hemogram of children suffering CHB together with lambliasis presence of eosinophilia with a value equal to $7.14 \pm 0.2\%$ was seen only in 32 ($17.3 \pm 2.8\%$) children, and that was not statistically reliable in comparison with the patients with CHB without lamblia invasion ($9.8 \pm 3.0\%$), $p < 0.05$. Prevalence of eosinophilia in blood dependently on the activity of the main disease, revealed by us, had decrease of its detection with the rise of CHB activity (minimal activity – 56.2%, moderate – 31.2% and minimal – 12.6%), which proved insufficient specificity of the immune response of organism. In relation to this, we decided to study antigen linking ability of lymphocytes in the examined patients. Assessment of the functional activity of ALL in children suffering CHB together with lambliasis, provided definition of the sensitizing degree in an organism to some antigens (HBsAg and G.lamblia antigen), and significance of these antigens in the total immune reconstruction and development of autoimmune processes. As a result of the performed study we can note that, the progress of CHB with lamblia invasion is accompanied by the reaction of a specific part of immunity. Increase of ALL amount to HBsAg and to G.Lamblia antigen occurs with growth of pathologic process activity degree in liver and duration of the disease, which indicates importance of sensitizing and auto sensitizing in the pathogenesis of CHB development together with lamblia invasion, deteriorating the progress and the outcome of the disease.

In the fifth chapter of the dissertation «**Intestinal micro biocynosis in children with CHB together with lambliasis**» there is detailed study of intestinal micro biocynosis in that category of children. The analysis of the intestinal micro biocenosis status study showed (fig.2) that independently of the lamblia invasion or its absence, all children with CHB had disorders of intestinal micro flora content. But children of the main group had more expressed alteration of qualitative and quantitative composition of intestinal micro flora than the children without lamblia invasion. Children with CHB together with lambliasis had intestinal disbacteriosis IV (41.6%) III (36.8%) degrees more often, while the control group children had II (48.1%) and III (25.4%) ones. It should be noted, that no I degree intestinal disbacteriosis was revealed among the children of the main group, in compared with the comparison group (10.8%), $p < 0.05$.



*- reliability of differences between the examined groups ($p < 0.001$).

Fig.2. Prevalence of intestinal disbacteriosis various degrees in children with CHB (%).

The study of qualitative and quantitative assessment of intestinal micro biocenosis disorders in the children of the main group showed a significant decrease of bifida bacteria concentration combined with a significant deficit of lacto bacteria and colon bacilli, and increase of relatively pathogenic microorganisms amount (RPM). Deficit of *Escherichia* was also associated with decrease of enterococci amount. It should be taken into account that more than half (58.4%) of the children of the main group had *Candida fungi*, and that let us consider that value as a pathognomic symptom of the disorders of intestinal micro flora in lambliasis cases in children with CHB. Though, excessive colonization of intestine by *Candida*, *Staphylococcus aureus* and *Stapylococcus epydermidis* testify profound disorders of microbial symbiosis and special diminishing of colonization resistance in children suffering CHB with intestinal lambliasis. Very reliable results were achieved by means of analysis of intestinal micro biocenosis in the patients with CHB together with lambliasis in association with two, three and four-component RPM ($p < 0.01-0.001$). Pair combinations of RPM were revealed in $20.0 \pm 2.9\%$ of the children of the main group, where the most significant combinations were *Candida+Staphylococcus aureus* and *Candida+ Staphylococcus epydermidis*, while in the comparison group these results were registered 2-fold less ($9.8 \pm 3.0\%$), $p < 0.05$. Moreover, in the spectrum including three agents (12.0%), disquieting factor was definition of *Candida+Staphylococcus aureus+Proteus* (5.6%) and *Candida+Staphylococcus aureus+Klebsiella* (4.8%) associations; other associations such as *Candida+ Staphylococcus epydermidis+Klebsiella* (1.6%) were detected in single cases. Besides that, we revealed four-component associations of RPM in $6.5 \pm 1.8\%$ cases, where the most significant ones were *Candida+Staphylococcus aureus+ Klebsiella+Proteus*, while in the comparison group these associations were not detected in any of the patients ($p < 0.01$).

We presented intestinal micro biocenosis status of the children with CHB together with lambliasis, revealed deviations of the parameters and the level of

significance of the differences dependently on the activity of the pathologic process in liver, age of children, and duration of the disease. Increase of CHB activity was accompanied with decrease of qualitative and quantitative composition of the obligatory micro flora and increase of RPM reproduction intensity.

The analysis of intestinal micro biocenosis alterations dependent on the age showed that most of the children of the main group in the age from 8 to 14 years old ($53.4\pm 5.9\%$) had expressed dysbacteriosis – IV degree, while among pre-school age children (3-7 years old) we registered IV degree disbacteriosis less than in one third – $30.8\pm 6.5\%$ ($p<0.01$). The achieved results provided definition of more expressed alterations of intestinal micro biocenosis in school age children suffering CHB in comparison with pre-school age children. Children of school age had characteristic III and IV degrees intestinal dysbacteriosis. Evidently, it is linked with low compensatory capability of organism, disorders of nutrition, and non-organized day routine of this category of children.

The analysis of intestinal disbacteriosis prevalence dependent on the term of the main disease showed that definition of the expressed IV degree disbacteriosis increased together with prolongation of the disease (19.4%, 45.0%, 55.1% respectively), $p<0.001$.

The achieved data provide more clear definition of the part and role of micro biocenosis alteration in the appearance and development of chronic intestinal pathology, deterioration of two parallel progressing diseases such as chronic viral hepatitis B on one hand, and lamblia invasion on the other hand. That served to be the basis for the working out the tactics of therapy for children suffering CHB together with lambliasis, taking into account the revealed disorders of intestinal micro flora.

In the sixth chapter of the dissertation «**Approach to correction of disordered intestinal micro biocenosis in children sick with CHB with lamblia invasion**» we performed a scientific study as a result of which we worked out and got a patent [UZ IAP 04570] for the assessment new method for the bacterial therapy efficiency for children with CHB. That method supports performance of a “load” test for the estimation of lymphocytes functional activity in E-rosette formation reaction in vitro in incubation with a medicine, providing the choice of effective biomedicine taking into account organism individual sensitivity in every certain case. In this method we used biomedicines with various strains of the cultures, among which the most often applied in pediatric practice – Bifilac-immuno, Lacto-G and Narimax-plus. Analysis of the researches was performed in relation to the degree of dysbacteriosis. From the total number of children the frequency of positive results of the Bifilak-immuno was equal to $62.7\pm 5.6\%$ cases, Lacto-G $48.0\pm 5.8\%$, and *Narimax-plus* – $38.7\pm 5.7\%$ cases (fig. 3).

According to the results of the study we revealed interrelation between the expression of intestinal disbacteriosis degree and the status of T-lymphocytes functional activity in blood plasma in children with CHB together with lambliasis. The growth of disbacteriosis in intestine was characterized by decrease of

lymphocytes ability to form E-rosettes, which proved the failure of receptor orientation of T-lymphocytes to the examined medicines.

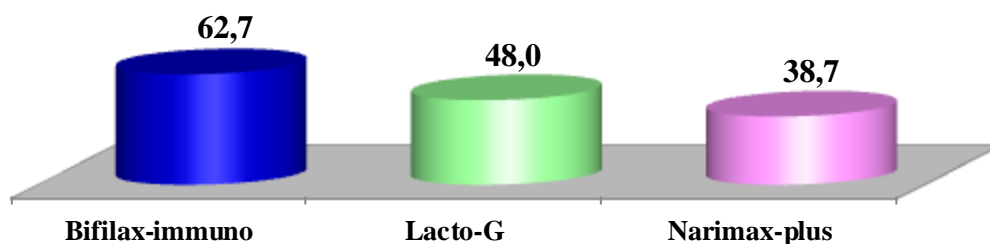
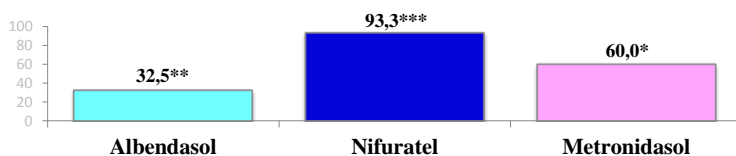


Fig.3. Prevalence of positive results in vitro test with biomedicines stimulation in children with CHB together with lamblia and intestinal dysbacteriosis (%).

At the same time the most sensitive pro biotic was Bifilax-immuno containing *L.paracasei* CRL-431 and *B.animalis*BB-12. In conditions invitro, antimicrobial and immune modulation properties of these strains promoted production of T-lymphocytes by means of complex effect on the rise of receptor orientation for formation of E-RFC, and that, evidently, testifies the deficiency of these strains in the intestine of the examined children.

The seventh chapter «**Efficiency assessment of anti lamblia therapy and biocorrection of disordered intestinal micro biocynosis in children with CHB**» is dedicated to the results of anti lamblia therapy and biocorrection of disordered intestinal micro biocynosis in children with CHB.

Application of complex therapy had positive impact on dynamics of the basic clinical symptoms of the disease in children suffering CHB who depended on the type of administration of anti lamblia medicines. The study of lamblia markers' spectrum showed high efficiency of Nifuratel in the eradication of *G.lamblia*. After the performed therapy from the whole spectrum only in $6.7\pm 3.8\%$ ($p<0.05$ to comparison group) patients we detected a specific antigen, and only in one case ($4.4\pm 1.5\%$) it was combined with cyst forms of *G.lamblia*. The second efficient medicine for the elimination of *G.lamblia* was Metronidazole, where after the treatment there was decrease of the number of patients with positive DNA-*G.lamblia* in blood up to $7.5\pm 4.2\%$ (versus $17.5\pm 7.1\%$ children who administered Albendazole), in feces up to $25.0\pm 6.9\%$ (versus 40.0% , $p<0.05$), and antigen in feces up to $20.0\pm 6.4\%$ cases (versus $40.0\pm 7.8\%$, $p<0.05$). with regard to coproscopy the number of patients with positive analysis (presence of trophozoites) after the therapy $5.0\pm 3.5\%$ and $10.0\pm 4.8\%$, who administered metronidazole and Albendazole. The achieved results enable us to state various eradication of *G.lamblia* dependently on the administration of a specific medicine (fig.4), where the first place was taken by Nifuratel (93.3%), interim metronidazole (60%) and last Albendazole (32.5%).



Note: * - reliability of differences between the examined values: * - between I and II; ** - II and III; *** - I and III groups ($p < 0.05-0.001$).

Fig. 4. Comparative efficiency of medicines in the eradication of *G.lamblia* in children with CHB (%)

Thus, anti lamblia therapy for children suffering CHB including anti parasite medicine – Nifuratel is effective and less hepatotoxic. Clinical, biochemical remission and parasite elimination was achieved in 96.6%, 83.3% and 93.3% cases respectively, and that was more than 2.8 and 1.5 folds exceeds the efficiency of the therapy with Albendazole and metronidazole. And it should be noted that application of the latter excludes the possibility of recommendation of it for the therapy of lambliasis in this category of patients because of high hepatic toxicity. In relation to that medicine of the first choice for specific therapy of lambliasis with background CHB in children is Nifuratel taking into account its efficiency and safety of administration.

Final step in our studies was evaluation of the efficiency of anti lamblia therapy with application of individually chosen high sensitive biomedicine for correction of intestinal micro biocenosis in children with CHB. After the performed therapy the children of the main group had reliably less registered clinical symptoms such as asthenia (fatigue, weakness, headache, dizziness, insomnia) compared with the control group, $p < 0.001-0.05$. Positive dynamics was also revealed in manifestations of dyspeptic syndrome (worsening of appetite, lining of tongue, stomachache and meteorism, disorders of stool such as diarrhea and constipations), $p < 0.001-0.05$. Cholestatic syndrome was more characteristic for the control group children, where after the therapy sub-icteric skin was observed in $20.0 \pm 7.3\%$ cases, while in the main group that value decreased to $12.0 \pm 4.6\%$ ($p > 0.05$). After the therapy hemorrhagic syndrome in the form of nasal bleedings was observed 2.5 fold less among the children of the main group ($p < 0.05$). Expression of extra hepatic symptoms of CHB such as capillary net and vascular stars in the children of the main group decreased 1.5 times ($p < 0.01$ in relation to the control group). It should be noted that after the therapy children of the main group also had alterations in liver and spleen sizes. Enlargement of liver above 3cm was revealed reliably less (2 fold) among the patients of the main group in comparison with the control group ($p < 0.05$). In the main group diminishing of spleen size was registered 1.9 times more often than in the control group ($p < 0.01$).

Considering the parameters of biochemical homeostasis, it should be noted that all checked values before the therapy in the children with CHB accompanied by lamblia and disorder of intestinal micro biocenosis were significantly exceeding the values of healthy children after the therapy (corresponds to reliability from $p < 0.02$ to $p < 0.001$). Additional inclusion of poly component biomedicine to the therapy had a positive impact on the dynamics of the values of cytolysis syndrome, as the average value of AlAT decreased 2.2 folds ($p < 0.001$). After the complex therapy protein-synthetic function of liver evidently improved and its manifestation was tendency for increase of total protein, albumins, fibrinogen, and prothrombin in blood serum. In these values of mesenchyme-inflammatory syndrome such as level of gamma-globulin and thymol test there was parallelism in the alterations after complex therapy in children. And the level of gamma-globulin tended for decrease, but was still above normal values during the whole follow-up term. Activation of endogenic detoxication system was confirmed by decrease of average molecular peptide (AMP) level after complex therapy ($p < 0.001$). But the application of basic therapy including mono component biomedicine did not reveal dynamic alterations in relation to the values before the therapy and normal ones. In comparative analysis during the therapy the examined children had alteration of ALL to various antigens. Amount of ALL to HBsAg in the examined children after the therapy almost didn't change and had no reliable difference from the values before the therapy ($p > 0.05$). Apparently, correction of intestinal disbacteriosis does not sufficiently effect amount of ALL to HBsAg. After the therapy children of both groups had noticeable decrease of ALL to G.lamblia antigen and had reliable difference from the before therapy values, though between the groups these changes were similar ($p > 0.05$). It is possibly linked with the impact of anti lamblia therapy with Nifuratel administered in both groups.

Dynamics of quantitative-qualitative changes in the composition of intestinal micro flora in children with CHB together with lamblia showed (table 2) that after the therapy patients of the main group had normal amount of bifido- and lacto bacteria in the limits of 10^9 - 10^{10} CFU/g 2.6 and 2.4 times more often than the patients of the control group ($p < 0.01$; < 0.001 respectively).

Significant decrease of bifido and lacto bacteria ($< 10^5$ CFU/g) was revealed 3.7 and 3.1 times less, respectively ($p < 0.001$ to the control). Isolation of E.coli with normal enzyme activity were registered reliably more often (2 fold) among the patients of the main group ($p < 0.01$ in comparison with the control). The amount of lactose negative and hemolytic E.coli also decreased 1.5 and 2.9 fold in comparison with the control group ($p > 0.05$). Representatives of RPM – St. aureus et St.epidermidis were detected 2.3 and 3.5 fold less respectively in children of the main group, ($p < 0.05$). We could not isolate Proteus in the main group after the therapy, while in the patients of the control group these values almost did not change ($p < 0.05$). Amount of yeast fungi Candida also diminished 2.0 fold in the children of the main group ($p < 0.05$ to the control). Detection of RPM association notably decreased; besides that three and four-component associations disappeared in the

Table 2.

Dynamics of alterations of intestinal micro flora in children with CHB together with lambliaisis (%)

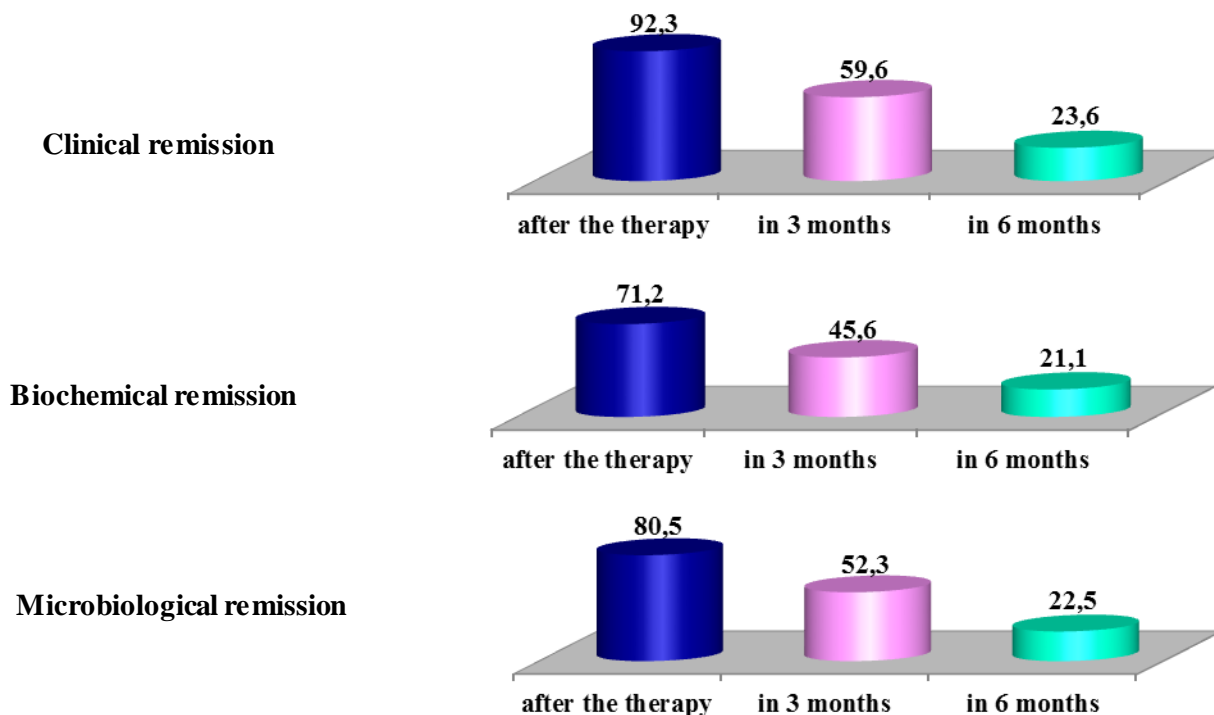
Ig (CFU/g) value of intestinal micro flora	Before therapy n=105	After therapy		P
		Main group n=75	Control group n=30	
Bifido bacteria:				
- in the normal limits (10^9 - 10^{10})	4.7±2.1	34.7±5.5	13.3±6.2	<0.001
- moderate decrease (10^6 - 10^5)	20.9±4.0	49.3±5.7	23.3±7.7	<0.05
- significant decrease ($<10^5$)	74.4±4.3	16.0±4.3	63.4±8.8	<0.001
Lacto bacteria:				
- in the normal limits (10^7 - 10^8)	4.7±2.1	30.7±5.4	13.3±6.2	<0.01
- moderate decrease (10^6 - 10^5)	29.5±4.5	50.7±5.8	33.3±8.6	>0.05
- significant decrease ($<10^5$)	65.8±4.6	18.6±4.5	53.4±9.1	<0.001
E.coli typical:				
- in the normal limits (10^7 - 10^8)	5.7±2.3	34.7±5.5	16.7±6.8	<0.01
- decrease of the amount ($<10^7$)	74.3±4.3	49.3±5.7	70.0±8.4	<0.02
- increase of the amount ($>10^8$)	20.0±3.9	16.0±4.3	13.3±6.2	>0.05
E.coli lactose negative	30.5±4.5	18.6±4.5	26.7±8.0	>0.05
E.coli hemolytic	20.0±3.9	5.3±2.6	16.7±6.8	>0.05
Enterococci:				
- in the normal limits (10^7 - 10^8)	6.7±2.4	50.7±5.8	16.7±6.8	<0.001
- decrease of the amount ($<10^7$)	74.3±4.3	49.3±5.7	70.0±8.4	<0.02
- increase of the amount ($>10^8$)	19.0±3.8	-	13.3±6.2	<0.05
Staphylococcus aureus	29.5±4.5	9.3±3.4	20.0±7.3	<0.05
Epidermal Staphylococcus	29.5±4.5	5.3±2.6	20.0±7.3	<0.05
Proteus	14.3±3.4	-	10.0±5.5	<0.02
Klebsiella	14.3±3.4	9.3±3.4	10.0±5.5	>0.05
Candida	55.2±4.9	18.6±4.5	36.7±8.8	<0.02
2-component ass. RPM	20.0±3.9	9.3±3.4	16.7±6.8	>0.05
3-component ass. RPM	10.5±3.0	-	10.0±5.5	<0.02
4-component ass. RPM	5.7±2.3	-	3.3±3.3	>0.05

Note: P – statistically reliable differences of the values during the term of the therapy.

patients who administered test-chosen biomedicine ($p<0.001$ in comparison with the control). Pair combinations of RPM were met almost 2 fold less; among them the most significant one was combination Candida+Staphylococcus aureus, $p>0.05$.

Thus, correction of dysbiotic changes of intestinal micro biocenosis with CHB together with lambliaisis led to improvement of micro ecologic status in the form of significant increase of the number of obligatory micro flora representatives and decrease of RPM, and their associations. In relation to this, application of the biomedicine, chosen taking into account the individual sensitivity of a patient, provides the possibility to improve clinical-laboratory values and to create favorable progress of the main disease.

In the eight chapter of the dissertation «**Catamnestic follow ups of children with CHB and lambliasis getting complex therapy**» the results of catamnestic data of the examined patients were presented (fig.5). After the end of the therapy



Note: * reliability of the values in comparison with the values after the therapy ($p < 0.05$).

Fig.5. Efficiency of the complex therapy application taking into account the type of response in children suffering CHB with lambliasis (%).

children who administered individually chosen high sensitive biomedicine together with basic therapy had clinical remission in 92.3%, while in 3 months after the therapy that value diminished 1.5 fold ($p < 0.05$), in 6 months more 3.9 fold in comparison with the values immediately after the therapy. Biochemical remission (normalization of AlAT, AsAT) was noted in 71.2% of the patients. To the 3rd month after the therapy 1.5 fold less, and in 6 months 3.4 fold less in comparison with the value immediately after the therapy ($p < 0.05$). microbiological remission (improvement of intestinal micro biocenosis status) after the therapy was revealed in 80.5% cases, in 3 months after the therapy in 52.3%, and in 6 months that value diminished to 22.5% and reliably differed from the value after the therapy ($p < 0.05$). The achieved results of the study showed that under the influence of individually chosen medicine together with basic therapy the children suffering. CHB with intestinal lambliasis had greater degree of realization of clinical and microbiological response and relatively less biochemical one.

Efficiency of anti lamblia therapy was also confirmed by the results of diagnostic tests for detection of lamblia: definition of DNA G.lamblia, specific antigen in feces, and microscopy of feces. The study of lamblia markers spectrum showed high efficiency of Nifuratel in eradication of G.lamblia in children of the

main group. In 3 months after the therapy from the whole spectrum only in 6.6% of the patients we revealed specific antigen, which was combined with cystic forms of *G. lamblia* in one case (3.3%) in sedimentation components of feces, by means of microscopic method. The test for DNA *G.lamblia* had no positive result. In 6 months after the performed anti parasite therapy the clinical picture testified increase of the number of patients with positive antigen in feces to 10.3%, DNA-*G.lamblia* in feces to 13,3%. With regard to coproscopy the number of patients with positive analysis (presence of trophozoites) in 6 months after the therapy was 6.6%. that, evidently, can be explained by social status of the families (many children, overcrowding, etc.) family members with lambliasis, who could be the source of secondary infection. In relation to the aforesaid data, after the performed therapy, taking into account dynamics of clinical-biochemical values, results of diagnostic tests for detection of lamblia and intestinal dysbiosis prove the necessity of repeated therapy courses with biocorrection of intestine for the patients with CHB associated with lambliasis and individual approach to every patient.

Summarizing all the aforesaid we can conclude that combined viral-parasite infection causes more severe damage of liver, it is characterized by development of CHB progressing forms, and that is logically increases the risk of of development of liver cirrhosis in this category of patients. These data evidently underline the significance of of in-time elimination of *G.lamblia* with bio correction in intestine at the damage of liver in children. For the choice of a specific medicine we recommend to take into account its hepatic toxicity, biological availability and efficiency.

Economic efficiency. Application of anti lamblia therapy with individually chosen biomedicine for the correction of intestinal disbacteriosis in children with CHB provides stabilization (60.0%) and regress of the pathologic process in liver (transfer of the expressed forms of CHB to moderate in 12.0% and moderate form to minimal one in 20.0% cases, and none of the patients had progression of the disease), prevention of unfavorable outcomes, such as liver cirrhosis and hepatic cellular carcinoma, by these means improving life quality of the sick children. From the economic point of view the term of a patient's staying in clinic (to5-6 days) and financial expenses for medical treatment diminished.

The method of diagnostics and therapy of lamblia invasion in children with CHB proposed by us was implemented in the Regional children's infectious clinic in Jizak and Navoiy cities, in the Central Multi profile polyclinic in Zangiota district in Tashkent region. We held master-classes in the Central Multi profile polyclinic in Zangiota district and Kibrai district in Tashkent region with involvement of pediatricians, infectious diseases specialists and general practitioners.

CONCLUSION

1. Complex checking of children with CHB provided establishment of prevalence of lamblia invasion registered in 32.0% cases in the structure of associate pathology.

2. The most informative laboratory diagnostic methods of lamblia invasion in children with CHB are the following methods: PCR – detection of DNA *G.lambli*a and immune fluorescent method – detection of specific antigen in feces.

3. Peculiar feature of CHB clinical progress with background lamblia infection in children is a stable prevailing of asthenic-vegetative, dyspeptic, hepatosplenomegalia, and accent of fast progressing of pathologic process in liver. Relatively specific symptoms characteristic for lamblia infection were depigmentation of skin mostly on face and shoulders, hyperkeratosis and bruxism.

4. Leading biochemical syndromes in children with CHB and intestinal lamblia infection were endo toxemia (95.5%), cytolytic (77.6%) and hepatoprive (69.2%).

5. Increase of ALL to HBsAg and *G.lambli*a antigen in the examined children indicates a certain role of intestinal lamblia infection in the development of sensitizing and auto sensitizing of organism. For the majority of the children with CHB with background intestinal lamblia infection non-significant eosinophilia in blood is characteristic showing insufficient specificity of immune response of an organism.

6. Disorder of intestinal micro biocenosis in the examined patients was observed in 100% cases with prevailing IV (41.6%) and III degrees (36.8%) and absence of the I degree disbacteriosis in intestine.

7. Quantitative and qualitative alterations of intestinal micro flora in children with combined viral-parasite infection are characterized by the rise of RPF – in the form of fungous-Staphylococcal symbiosis expressed in excessive colonization of intestine by *Candida* (58.4%), *Staphylococcus aureus* (27.2%) and *Staphylococcus epidermidis* (26.4%) with background decrease and/or absence of obligatory micro flora – bifida, lacto bacteria and colon bacilli with normal enzyme activity. That testifies presence of deep impairment of microbial symbiosis and decrease of colonization resistance in children suffering CHB with intestinal lamblia infection.

8. The medicine of the choice for the specific therapy of lamblia infection with background CHB in children is Nifuratel, taking into account its safety (less hepatic toxicity) and efficiency of application. Clinical, biochemical remission and parasite elimination was achieved in 96.6%, 83.3% and 93.3% cases respectively, and that 2.2 fold exceeds the efficacy of Albendazole (Zentel) and metronidazole (Trichopol) therapy.

9. For the correction of intestinal disbacteriosis in children with CHB and disorders of intestinal micro flora we worked out assessment method for individual sensitivity of an organism (in vitro test) to biomedicines (UZIAP 04570, 2012), providing start of specific correction of intestinal micro flora in early terms (1-2 days).

10. We revealed interrelation between the status of T-lymphocytes functional activity and expression of intestinal disbacteriosis in children suffering CHB together with background lamblia infection, manifestation of which is direct proportional decrease of E-RFC amount with the growth of intestinal disbacteriosis, indicating failure of T-lymphocytes' receptor orientation to the examined medicines.

11. The most sensitive biomedicine for the children with CHB associated with lamblasis in our observation in vitro test was Bifilax-immuno (62.7%), which differed in its qualitative and quantitative composition in comparison with Lacto-G (48.0%) and Narimax-plus (38.7%), $p < 0.05$.

12. Application of in vitro test provided shortening of of intestinal disbacteriosis correction terms and increases the efficiency of therapy for children with CHB and lamblasis to 40.1%. Development of clinical, biochemical and micro biologic remission was achieved in 76.5%, 64.4% and 62.0% respectively ($p < 0.01$).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Мирзамухамедов Д.М., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. Способ оценки эффективности бактериотерапии дисбактериоза кишечника у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В.// Государственное патентное ведомство РУз. Патент № IAP 04570 от 10.08.2010 года (дата регистрации 06.09.2012г.).

2. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Нурматова Н.Ф. Результаты применения синбиотики Лакто-С в комплексном лечении детей с хроническим гепатитом В и нарушением микробиотопа кишечника.// O'zbekiston tibbiyot jurnali. – Ташкент, 2010.- №4.- С.6-9. (14.00.00, №8)

3. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Валиева Н.К., Нурматова Н.Ф., Юсупов Д.Р. Современная диагностика лямблиозной инфекции у детей с хроническим гепатитом.// Детские инфекции. - Москва, 2011. - №2. - С.57-59. (14.00.00, №45)

4. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Микрoэкологическая картина кишечника у детей, сочетанным течением хронического гепатита В с лямблиозной инвазией. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2011. - №8. – С.39-44. (14.00.00, №15)

5. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Состояние микрофлоры кишечника у детей с хроническим гепатитом В и лямблиозом. // Детские инфекции.- Москва, 2012.- №1.- С.20-23. (14.00.00, №45)

6. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова Н.А. Микробиоценоз кишечника у детей, с хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза и методы коррекции. // O'zbekiston tibbiyot jurnali.- Ташкент, 2012.- №3.-С.20-24. (14.00.00, №8)

7. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Юсупов Д.Р. Клинико-биохимические особенности течения хронического гепатита В у детей на фоне лямблиоза кишечника. // Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Ташкент, 2012.- №3-4.- С.58-63. (14.00.00, №16)

8. Иноятова Ф.И. Способ коррекции нарушенного микробиоценоза кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Вестник неотложной и восстановительной медицины. - Украина, 2013.- Том 14.- №3.- С.397-402. (14.00.00, №17)

9. Иноятова Ф.И. Антигенсвязывающие лимфоциты к различным антигенам у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом. // Журнал теоритической и клинической медицины.- Ташкент, 2014. - Том 1.- №3.- С.222-225. (14.00.00, №3)

10. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Современные аспекты диагностики, клиники и лечения лямблиоза кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В.// Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. -Том 2.- №3.- С.37-42. (14.00.00, №15)

11. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Состояние сенсibilизации организма у детей, больных хроническим гепатитом В с лямблиозом кишечника.// Педиатрия (илмий-амалий журнал). – Ташкент, 2014.- №3-4.- С.96-98. (14.00.00, №16)

12. Inoyatova F.I., Nurmatova N.F. Correction of the damaged intestinal disbacteriosis in children with chronic hepatitis B associated with lambliasis. // European Science Review.- Austria, Vienna, 2015.- January-February.- P.30-34. (14.00.00, №19)

13. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Мирзамухамедов Д.М. Дифференцированный подход к выбору биопрепарата для коррекции дисбактериоза кишечника при хроническом гепатите В на фоне лямблиоза у детей. // Детские инфекции.- Москва, 2015. Том 14.- №2.- С.58-63. (14.00.00, №45)

II бўлим (II часть; II part)

14. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. «Программа для оценки состояния микробиотопа кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № DGU 02349. 18.11.2011.

15. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И., Назарова И.Д. Применение пробиотика в лечении детей, больных хроническим гепатитом В с дисбактериозом кишечника. // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - Москва, 2009.- С393-394.

16. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У. Эффективность пробиотика в комплексном лечении детей, больных хроническим вирусным гепатитом В с дисбактериозом кишечника. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Здоровая мать – здоровый ребенок. Новые подходы к восстановлению и укреплению здоровья детей». - Ташкент, 2009.- С. 41-42.

17. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Нурматова Н.Ф. Особенности микробиоценоза кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В с лямблиозом кишечника.// Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». - Москва, 16-18 декабря, 2009. - С.52-53.

18. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Состояние микробиотопа кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В с лямблиозом кишечника.// Материалы XVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». - Москва 10-12 марта 2010. - С. 220-221.

19. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К. Зависимость качественного состава микрофлоры кишечника от активности хронического гепатита В на фоне лямблиоза.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков».- Ташкент, 25 марта, 2010.- С.180-181.

20. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Юсупов Д.Р., Нурматова Н.Ф. Современные аспекты диагностики лямблиозной инфекции у детей, больных хроническим вирусным гепатитом.// Материалы ХVIII Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство». - Москва, 12-16 апреля, 2010. - С. 411.

21. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Валиева Н.К., Юсупов Д.Р., Нурматова Н.Ф. Информативность ИФА секреторного IgA слюны в диагностике лямблиозной инфекции у детей, больных хроническим гепатитом В.// Материалы 12-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2010», Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, №2-3. - 2010.-С.37.

22. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Особенности изменений микробиотопа кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Материалы IX Республиканский съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. - Ташкент, 21-22 мая, 2010.- С.115.

23. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Нурматова Н.Ф., Сабитова В.И. Влияние лямблиоза на микробиоценоз кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В.// Материалы Всероссийский ежегодный Конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Научно-практический журнал «Журнал инфектологии». - Санкт-Петербург, 2010, №3, Том 2. - С. 90-91.

24. Nurmatova N.F., Inoyatova F.I., Abdumadjidova Sh.U., Inogamova G.Z. Dependency of the qualitative composition microflora bowels from activity of the chronic hepatitis B on background Lambliozis.// The tenth Turkish world congress of pediatrics.- Astana, Kazakhstan (16-17 september).- 2010.-P.224.

25. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У. Изменения микрофлоры кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям». - Ташкент, 26 октября, 2010.- С.41-43.

26. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Сабитова В.И., Нурматова Н.Ф., Юсупов Д.Р. Вопросы диагностики лямблиоза, больных хроническим гепатитом В.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Основные направления в формировании гармонично развитого поколения в Республике Узбекистан». - Ташкент, 11 ноября, 2010.- С.68.

27. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х. Оценка применения биопрепаратов в тесте *in vitro*, у детей больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Материалы IX Общероссийского Конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». - Москва, 2010г, 8 декабря.- С.38.

28. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Нурматова Н.Ф., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И. Эффективность применения биопрепаратов в тесте *in vitro*, у детей больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Медико-организационные аспекты оказания помощи детям и подросткам».- Ташкент, 23 марта 2011г, С.168-169.

29. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Сабитова В.И. Оценка эффективности применения биопрепарата «Бифилакс-иммуно» в лечении детей, больных хроническим гепатитом В с дисбиозом кишечника. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011, С.76-77.

30. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. Индивидуальный подход к коррекции кишечного дисбактериоза у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом.// Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных болезней и ВИЧ/СПИДа». - Андижан, 2011, С.199-200.

31. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У. Эффективность применения биопрепарата в лечении детей, больных хроническим гепатитом В с дисбиозом кишечника.// Терапевтический вестник Узбекистана, Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний». - Ташкент, 18-19 ноября 2011 г, № 2-3. –С. 125-126.

32. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Нурматова Н.Ф., Валиева Н.К. Влияние микрофлоры кишечника на активность патологического процесса в печени при хроническом гепатите В у детей.// Международный симпозиум - Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок», Сборник тезисов. - Ташкент – «Узбекистан» - 2011. – С.61-62.

33. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Сабитова В.И., Икрамова

Н.А. Состояние микробиотопа кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза.// Международный симпозиум - Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок», Сборник тезисов. - Ташкент – «Узбекистан» - 2011. – С.62.

34. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Абдумаджидова Ш.У., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х., Нурматова Н.Ф. Противоямблиозные препараты в лечении детей, больных хроническим вирусным гепатитом.// Материалы X Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». - Москва, 2011, 7-9 декабря, С.44-45.

35. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Изменение микробного пейзажа кишечника под воздействием биопрепарата при хроническом гепатитом В у детей.// Материалы XIX Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – Москва, 13-15 марта 2012. - С. 218-219.

36. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И., Назарова И.Д. Оценка микробиотопа кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза в зависимости от длительности заболевания.// Материалы Республиканской научно-практической конференции «Состояние и перспективы развития специализированной помощи детям в Республике Узбекистан». – Ташкент, 4 апреля 2012г. – С. 110-111.

37. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. Возрастные особенности нарушений микробиоценоза кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза. // Терапевтический вестник Узбекистана, №2-3, 2012.-С.193-194.

38. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф. Роль индивидуального подхода в коррекции кишечного дисбактериоза у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом. // Материалы Республиканской научно-практической конференции молодых ученых «Научный прогресс и инновационное развитие экономики». - Ташкент, 5 декабря 2012.-С.202-203.

39. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. Эффективность применения теста *in vitro* в коррекции кишечного дисбактериоза у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом.// Сборник тезисов научно-практической конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней», Ташкент, 2013. – С.97-98.

40. Inoyatova F.I., Nurmatova N.F. Effectives of test *in vitro* in correction of intestinal dysbacteriosis in children with chronic hepatitis B (CHB) and contaminant lambliasis. // XII Congress of Pediatricians o Turkic and Eurasian countries «Our responsibility is to ensure the right of every child to celebrate the fifth birthday». – Abstract book. - Issyk-Kul. - Kyrgyzstan. - 26-28 June, 2013. –P.64-66.

41. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. Значение антигенсвязывающих лимфоцитов у детей, больных хроническим гепатитом В на фоне лямблиоза кишечника. // «Ўзбекистон Республикасида педиатрия долзарб масалалари»,

Ёш олимлар илмий-амалий анжумани тезислари тўплами, Ташкент, 16 октябр 2013, С.81-82 .

42. Нурматова Н.Ф., Иноятова Ф.И. Лямблиоз кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В. // Сборник тезисов VII съезда педиатров Узбекистана «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». – Ташкент, 12-14 ноября 2014, С.80-81.

43. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Нурматова Н.Ф. Эффективность применения синбиотика Lacto-G у детей с хронической HBV-инфекцией: Информационное письмо. – Ташкент, 2008.- 8с.

44. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Нурматова Н.Ф., Юсупов Д.Р. Информативность различных методов диагностики лямблиозной инвазии у детей, больных ХГВ. Информационное письмо. – Ташкент, 2009, 4с.

45. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г., Нурматова Н.Ф., Юсупов Д.Р. Клинические параллели хронического вирусного гепатита и лямблиозной инвазии у детей. Информационное письмо. – Ташкент, 2009, 4с.

46. Иноятова Ф.И., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Сабитова В.И., Нурматова Н.Ф., Юсупов Д.Р. Алгоритм диагностики лямблиозной инфекции у детей, больных хроническим вирусным гепатитом. Информационное письмо. – Ташкент, 2010, 8с.

47. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Нурматова Н.Ф., Сабитова В.И. Способ коррекции дисбактериоза кишечника у детей, больных хроническими вирусными гепатитами. Информационное письмо. – Ташкент, 2010, 4с.

48. Иноятова Ф.И., Нурматова Н.Ф., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З., Ахмедова А.Х., Валиева Н.К., Абдуллаева Ф.Г. Микроэкологическая картина кишечника у детей, больных хроническим гепатитом В с сопутствующим лямблиозом и пути их коррекции. Методические рекомендации. – Ташкент. – 2012. -18с.

Автореферат “Педиатрия” журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди (_____ йил).

Босишга рухсат этилди: _____ 2016.
Ҳажми: 4,5. Адади: 100. Буюртма: № 18.
“Top Image Media” босмахонасида босилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси , 74- уй.