

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ  
ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.17.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМий-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**АСИЛОВА МУХАЙЁ УБАЕВНА**

**ЎЗБЕКИСТОНДА БОЛАЛАР ВИРУСЛИ ДИАРЕЯЛАРИ:  
КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

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

Асилова Мухайё Убаевна Ўзбекистонда болалар вирусли диареялари: клиникаси, таъхиси ва молекуляр-генетик хусусиятлари.....	3
Асилова Мухайё Убаевна Вирусные диареи у детей в Узбекистане: клинические, диагностические и молекулярно-генетические особенности.....	27
Asilova Mukhayyo Ubayevna Viral diarrhea in children in Uzbekistan: clinical, diagnostic and molecular- genetic features.....	51
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	72

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ФАН ДОКТОРИ  
ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ 16.07.2013.Тиб.17.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ВИРУСОЛОГИЯ ИЛМий-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**АСИЛОВА МУХАЙЁ УБАЕВНА**

**ЎЗБЕКИСТОНДА БОЛАЛАР ВИРУСЛИ ДИАРЕЯЛАРИ:  
КЛИНИКАСИ, ТАШХИСИ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК  
ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар  
(тиббиёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №30.09.2014/Б2014.5.Тиб403 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Вирусология илмий-текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Мусабаев Эркин Исакович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:**

**Andrej Grjibovski**  
MD, PhD, MPH, professor

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
тиббиёт фанлари доктори

**Вафакулов Саъдулло Хақимович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташқилот:**

Россия Федерацияси Болалар юқумли касалликлар илмий  
текшириш институти (Санкт-Петербург)

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.17.02.  
рақамли илмий кенгашнинг «14» май 2015 й. соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:  
100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25,  
e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида  
танишиш мумкин (01 рақами билан рўйхатга олинган).

Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел./факс: (+99871)  
150-78-25.

Диссертация автореферати 2015 йил «11» апрелда тарқатилди.

(2015 йил «11» апрелдаги №01 рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

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

**М.Ш.Каримов**

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

**Л.Н.Туйчиев**

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

## ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АННОТАЦИЯСИ

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Ўткир диарея касалликлари ҳозирги вақтда касалланиш даражаси юқори бўлганлиги, ўртача оғирликдаги ва оғир турларининг кўп учраши билан, айниқса, кўкрак ёшидаги болаларда асоратлар ва ўлим ҳолатларининг кўп учраши туфайли, болалар инфекцион касалликларининг муҳим муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра, дунёда ҳар йили 2,5 млрд диарея касалликлари қайд этилиб, ундан 70%ини 14 ёшгача бўлган болалар ташкил этади (WHO, 2008). 2008 йилда ўткир диарея касалликлари 5 ёшгача бўлган болалар ўлимининг 15%ини ташкил қилган, бу кўрсаткич ўткир пневмониядан вафот этган болалар сонига (18%) деярли тенглашаётганлиги алоҳида эътироф этилмоқда.

Кейинги йилларда дунё бўйича болалардаги ўткир диареянинг этиологик тузилиши анча ўзгарди. Агар ўтган йилларда ўткир диареянинг кўзғатувчилари бактериялар – шигеллалар, салмонеллалар, эшерихиялар бўлган бўлса, ҳозирги пайтда эса болалар ўткир диареяларининг 50-80% тини вируслар келтириб чиқармоқда. Дунёнинг турли мамлакатларида олиб борилаётган кўп сонли тадқиқотларга, эришилган ютуқларга қарамай, вирусли диареяларнинг кўпгина муаммолари ҳозиргача ўз ечимини топгани йўқ ва касалланиш йил сайин ортиб бормоқда.

Касалланиш даражаси турли ҳудудларда ҳар хил ёшдаги болалар орасида ўзгариб (10-90%) туради. Энг катта касалланиш даражаси икки ёшгача бўлган болаларда кузатилади. Педиатр ва неонатологлар фикрича, бир ёшгача бўлган болаларда ротавирусли инфекция ўткир диареяли касалликлар тузилишида биринчи ўринни эгаллайди ва айрим ҳудудларда диареяларнинг 50-80%ини ташкил қилади.

Охирги йилларда Европада ҳар йили 72 мингдан 77 минггача 5 ёшгача бўлган болалар стационарда даволанганлар, яъни ҳар бир мингта боладан 3 таси госпитализация қилинган. Бунда бемор болалар 21%ининг касалланишига касалхона ички инфекцияси сабаб бўлган. бемор болаларнинг аниқ ротавирус инфекцияси билан касалланганлиги ҳали ҳам аниқ эмас. 30-55% ҳолларда ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларнинг касалхонага ётқизилишига ротавирус инфекцияси сабаб бўлади.

Аксарият вирусли диареялар асосини ташкил қилувчи бир қатор қонуниятлар ҳали ҳам яхши ўрганилмаган, айниқса болаларда вирусли диареялар клиник кечишининг ўзига хос хусусиятларини ақс эттирувчи маълумотлар етарлича ёритилмаган. Агарда болалар вирусли диареяларнинг ҳар бир шаклига хос махсус клиник кўринишларини ўрганилса, касалликнинг қийёсий-ташҳис мезонларини аниқлашга ёрдам берар эди ва бу эса касалликнинг эрта босқичларида ташҳис қўйиш ҳамда ўз вақтида зарур даволаш чораларини бошлашга имкон берар эди. Ҳозирги вақтда, вирусли гастроэнтеритларни ташҳислаш мукамаллаштирилмаган, шу сабабли, ташҳисланмаган ноаниқ ўткир ичак инфекциялар юқори даражада бўлиб келмоқда. Таъкидлаш лозимки, Ўзбекистонда болаларда айрим вирусли

диареялар кўзгатувчилари генотипларининг тарқалиши ва уларнинг клиникада аҳамияти ҳақида маълумотлар жуда кам. Адабиётларда вирусли диареяларни махсус даволаш ҳақида маълумотлар етарлича эмаслиги, ўз навбатида энг самарадор дори воситаларини қўллаш орқали эрта, этиотроп даволаш тадбирларини ишлаб чиқиш мувофиқлигини кўрсатади. Болаларда вирусли диареялари ташхислашни юқори даражага кўтариш, уларнинг клиник-лаборатор, эпидемиологик хусусиятларини аниқлаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш масалалари долзарб бўлиб қолмоқда. Юқорида келтирилган маълумотлар Ўзбекистон Республикаси учун муҳим муаммолардан бири бўлиб, буларни янада чуқурроқ ўрганиш долзарб эканлигидан далолат беради ва ўз навбатида мазкур тадқиқот зарурияти юқорилигини таъкидлайди.

**Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги.** Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг ДИТД-10 «Касалликларни ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг янги технология ва усулларини ишлаб чиқиш ҳисобига аҳоли саломатлигини сақлаш» устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий тадқиқотлар шарҳи.** Дунё бўйича вирусли диареяларнинг олдини олиш ва даволаш соҳасида илмий тадқиқот ишлари Institute of Medical microbiology and Virology (АҚШ), Institute of Diagnostic Virology (Испания), National institute of Infections Diseases (Япония) каби йирик тиббиёт илмий марказлари томонидан олиб борилган.

Америка Қўшма Штатларида, CDC касалликлар назорати ва профилактикаси Марказининг хабарига биноан вирус этиологияли гастроэнтеритларнинг 90% га норовируслар сабаб бўлади (Washington, CDC). Ҳар йили бу мамлакатда 23 млн. норовирусли инфекция ҳолати қайд этилади. Дунё бўйича гастроэнтеритнинг бирдан авж олишининг тахминан ярмиси норовирусли инфекция билан узвий боғланган бўлиб, бу жиддий эпидемиологик муаммодир.

Division of Infectious Disease Control, Norwegian Institute of Public Health олинган натижаларига кўра, турли ёш гуруҳларидаги беморларда вирусли гастроэнтерит касаллигининг этиологияси ўрганилганида, вирусли патогенларнинг аниқланиш даражаси 14,9% ни ташкил қилди, бунда норо-, рота-, сапо- ва аденовируслар мос ҳолда 6,5%, 6,1%, 0,8%, ва 1,5% да аниқланган. Бу тадқиқотда астровируслар аниқланилмаган. Жанубий Африка Республикасида ўткир ичак инфекциясининг спорадик касалланишида астровируслар иммунофермент таҳлил усули ёрдамида ўткир гастроэнтеритли бемор болалар ва катталарда тахминан бир хил учраши аниқланган (мос равишда 4,8 ва 3,1% ҳолларда). Австралия, Корея, АҚШ, Франция, Германия, Таиланд, Буюк Британия, Жанубий Африка, Хитой, Финляндия, Италия, Бразилия, Нидерландия, Эронда ичак аденовируслари ўткир диареяли бемор болаларнинг 1%-38% да, шунингдек 2% соғлом болаларда аниқланган.

МДХ давлатларида ўткир диарея касалликлари билан шуғулланувчи марказлар ичида Н.Ф.Гамалей номли Микробиология ва Эпидемиология илмий - текшириш институти (Москва, Россия) етакчилардан бўлиб ҳисобланади, мутахассислари фикрига кўра ротавируслар вирусли диареяларнинг этиологиясида етакчи ўринни эгаллайди.

Тадқиқотлар натижасига кўра, ўткир диарея касаллигининг энг юқори даражаси асосан ривожланаётган давлатларда кузатилиб, уларда ҳар бир бола ҳар йилига ичак инфекциясини 3 маротаба бошидан ўтказди. Бу давлатларда эпидемиологик жараён, юқори ўлим кўрсаткичи билан тавсифланади, айниқса кичик ёшдаги болалар ўртасида, бу ҳолат бир йилда – 2,5-3,2 млн.гача бориши мумкин. Бундан фарқли равишда ривожланган давлатларда ўткир ичак инфекциясидан ўлим ҳолати юқори даражада эмас, лекин айтилган вақтда касалланиш ва унинг оқибатидан келиб чиқадиган иқтисодий зарар катта. Ўткир ичак инфекциялари касалликларининг этиологик тузилиши доимий эмас, у турли ҳудудларда турлича бўлиб, йил мавсумига қараб ўзгариши мумкин.

Демак, Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти, чет эл илмий-тадқиқот марказлари томонидан болалар вирусли диареяларини ўрганишга қаратилган маълумотлар, мазкур касалликларнинг эпидемиологиясини ўрганиш, ташхиси ва профилактикасини такомиллаштириш заруриятини кўрсатади.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг турли мамлакатларида олиб борилаётган кўп сонли тадқиқотларга ва эришилган ютуқларга қарамай, вирусли диареяларнинг кўпгина жиҳатлари ўз ечимини топгани йўқ ва касалланиш йил сайин ортиб бормоқда (Тимченко В.Н., 2011; Крамеръ Л.В., Родионова Н.В., 2011; Усенко Д.В., Горелов Е.А., 2013; Vinje J. et al., 2000; Parashat V.D. et al., 2006; Shimizu H. et al., 2007; Siebenga J.J. et al., 2007;). Ўзбекистонда ротавирусли диареяларнинг фақат клиник хусусиятлари ўрганилган (Мусабаев Э.И. ва б., 2006; Ибадова Г.А. ва б., 2007; Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н. ва б., 2009), болалардаги вирусли диареяларнинг этиологик таркибини ўрганиш масаласига бағишланган тадқиқотлар йўқ, болаларда инфекциянинг пайдо бўлиши ва ривожланишида норо-, рота-, адено- ва астровирусларнинг ҳиссаси шу пайтгача ўрганилмай қолмоқда. Эпидемик жараён, унинг динамикаси, касалланиш даражасининг ўзгариши ҳақида аниқ маълумотлар йўқ. Амалий нуқтаи назардан қараганда, ҳозирги пайтдаги эпидемиологик вазиятни баҳолаш ва инфекциянинг мавсумийлиги бизнинг ҳудудда ўрганилмаган масала бўлиб қолиши катта қизиқиш уйғотади.

Болаларда спорадик ривожландиган норо-, рота-, адено- ва астровирусли инфекцияларнинг клиник кўринишларини солиштирма равишда ўрганилмаган. Шу билан бирга, болалардаги вирусли диареяларнинг ҳар бир тури учун хос бўлган клиник манзараларни ўрганиб чиқиш, дифференциал ташхис мезонларини аниқлашга имкон беради, улар ёрдамида тегишли касалликнинг бошланғич даврларида ташхисни аниқлаш ва ўз вақтида тегишли даволаш чораларини кўриш мумкин. Болалардаги вирусли диареяларнинг ёш бўйича қандай тақсимлангани ҳақида маълумотлар йўқ.

Ўзбекистонда болаларда учрайдиган норо-, ротавирусларнинг молекуляр-генетик характеристикаси ҳақида деярли маълумотлар йўқ. Вирусли диареялар билан касалланган болаларни даволаш усуллари ишлаб чиқилмаган. Болалардаги вирусли диареяларни даволашни этиопатогенетик асосда исботлаб бериш ва вирусга қарши даволашнинг самарадорлигига баҳо бериш амалий жиҳатдан муҳим аҳамиятга эга (Феклисова Л.В., 2002; Феклисова Л.В., Шербакова В.М., 2002). Мазкур илмий ишда вирусли диареяларнинг ҳудудимизга хос бўлган клиник, эпидемиоллогик, тиббий-ижтимоий хусусиятлари аниқланди ва даволаш тадбирлари ишлаб чиқилди.

Ўзбекистонда айланиб юрадиган диареяга сабаб бўлувчи кўп учрайдиган вирусларнинг молекуляр-генетик тузилишини ўрганиш ва илмий асослаш бу вирусларнинг ҳудудга хос штаммларининг тарқалганлик даражасини аниқлаш янги вакцина яратиш, таркиби жиҳатидан ҳудудимизга мос вакциналарни танлаш ва амалиётга тадбиқ этиш имконини беради.

**Диссертация илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги** кўйидаги лойиҳаларда ўз аксини топган: Давлат илмий-техника дастурлари асосидаги ИТСС 21-3 “Болалардаги вирусли (адено-, астро- ва ротавирусли) диареялар: тарқалиши, клиник оқимнинг ўзига хос томонлари, оқибатлари, даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш” (2009–2011) ва АТСС 21.3 “Болаларда учрайдиган вирусли диарея касалликларни ташхис қилиш ва даволашда молекуляр-генетик технологиялар асосида янгича ёндашишларни ишлаб чиқиш” (2012–2014) номли амалий тадқиқотлар доирасида ўтказилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўткир диареялар тузилишида вирусли диареяларнинг учрашини белгилаш, уларнинг клиник хусусиятларини ўрганиш, рота-, норовирусларнинг молекуляр-генетик тавсифини тузиб чиқиш ва болалардаги диареяларнинг ижтимоий-иқтисодий жиҳатларини аниқлаш. Болалардаги вирусли диареяларни даволашнинг илмий асосланган, ўзига хос усуллари ва ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Мақсадга эришиш учун ишда кўйидаги **тадқиқот вазифалари** кўйилди:

болалардаги ўткир диареяларнинг этиологик тузилишида рота-, норо-, адено- ва астровирусларнинг учрашини аниқлаш;

турли вирусли диареяларнинг фаслларга қараб тарқалиш хусусиятларининг солиштирма қирраларини аниқлаш;

вирусли диареялар клиник кечишининг болалар ёшига боғлиқ хусусиятларини аниқлаш;

вирусли диареяларнинг (рота-, норо-, адено- ва астровируслар) клиник кечишига солиштирма баҳо бериш. Болалардаги вирусли диареялар касалликларнинг ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш;

беморлардан ажратиб олинган рота- ва норовирусларнинг молекуляр-генетик тавсифини тузиб чиқиш;

болаларда учрайдиган вирусли диареяларнинг илмий асосланган даволаш усулини ишлаб чиқиш;

болалардаги ўткир диареяларнинг кечишига таъсир кўрсатувчи омилларни аниқлаш;

вирусли диареялар натижасидаги иқтисодий зарар моделини тузиб



чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида юқумли касалликлар касалхоналарига ўткир диарея ташхиси билан ётказилган 1050 нафар бемор болалар олинган, ҳамда Хоразм, Бухоро, Фарғона вилоятлари ва Тошкент шаҳридан 600 та касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинган.

**Тадқиқот предмети** – биокимёвий ва умум клиник тадқиқотлар учун веноз қон ва қон зардоби ишлатилди; сийдик ва ахлат – патоген ва шартли флорани аниқлаш, вирус антигенларни аниқлаш, полимераз занжир реакцияси (ПЗР) ташхисини ўтказиш, рота- ва норовирусларнинг геном материални ажратиш, ичак микробиотопининг ҳолатини аниқлаш ҳамда вирусга қарши препаратдан фойдаланиб, комплекс даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ишлатилди.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот жараёнида бактериологик, микробиологик, биокимёвий, умумклиник, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда биринчи марта болалар ўртасида вирусли этиологияга эга бўлган ўткир диарея касалликларининг учраш даражаси аниқланган ва ўткир диарея касалликларининг этиологиясини аниқлаш мақсадидаги ташхис изланишларини оптималлаштиришган;

болаларда ўткир диарея касалликларининг келиб чиқишида рота-, норо-адено- ва астровирусли инфекцияларнинг ҳиссаси аниқланган ва ёш болаларнинг касалланишида ротавируслар энг катта аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

вирусли диареяларнинг мавсумийлиги ва йил давомида мавсумга қараб, ҳар хил вирусли диарея касалликлари етакчи ўринни алмаштириб туриши аниқланган;

болаларда диарея касалликларининг ривожланишига таъсир этувчи омиллар аниқланган;

илк маротаба рота-, норо-, адено- ва астровирусли моноинфекцияларнинг клиник кечишида, болаларнинг ёшини ҳисобга олган ҳолда, ўзига хос ҳудудий хусусиятлари аниқланган;

болалардаги рота-, норо-, адено- ва астровирусли диарея касалликларининг тавсифи ва уларнинг қиёсий-ташхисий фарқлари аниқланган;

биринчи бор Ўзбекистонда болаларда учрайдиган рота- ва норовирусли диареяларнинг молекуляр-генетик тузилиши аниқланган;

болалардаги вирусли диареялар ташхисининг алгоритми ишлаб чиқилган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўтказилган тадқиқот натижалари этиологияси аниқланмаган ичак инфекциясига тааллуқли ўткир диареяларнинг этиологик сабабини аниқлашга имкон яратди. Моновирусли диареяларнинг аниқланган тузилиши, учраши бевосита амалий аҳамиятга эга, бу эса амалиётдаги

шифокорлар билимини кенгайтиради, ўткир диареяларни ташхислашни оптималлаштиради, ҳамда беморларни даволашда зарур тактикани танлашга имкон яратади. Тадқиқот натижалари ПЗР ташхисни кундалик амалиётга кенг татбиқ қилиш лозимлигини қайд этади;

болалардаги вирусли диареяларнинг ташхисида ПЗР усулининг самарадорлиги исботланганлиги, ўткир диарея касалликларининг этиологик сабабларини аниқлаш фоизини оширишга, касалхонада беморга биринчи кундаёқ мос даволашни бошлашга, шу орқали касалликнинг кечиши ва оқибатига таъсир кўрсатиш имконини беради, ҳамда даволашга кетадиган сарф-харажатларни камайтиради;

болалар вирусли диареяларининг мавсумийлигини аниқлаш ўз вақтида эпидемияга қарши чора-тадбирлар ўтказишга имкон яратади. Болаларда турли вирусли диареяларининг ўзига хос клиник кўринишга эга эканлигини аниқлаш, шифокорларга касалликни қиёсий ташхислаш ва эрта аниқлаш имконини беради. Боланинг ёшига қараб касалликнинг клиник кечиши ўзига хос хусусусиятларга эга эканлиги аниқланган, буни эса терапия ўтказаяётганда ҳисобга олиш лозим;

вирусли диареялар билан касалланган беморларни текшириш учун ишлаб чиқилган алгоритм стандарти ва текширишнинг молекуляр-генетик усулларидан фойдаланиб, касалликнинг клиник кечишига баҳо бериш, амалиёт шифокорларига ўз вақтида ташхис қўйишга имкон беради;

олинган натижалар амалий тиббиётда аҳамиятли, чунки улар болаларда ўткир диареялар ривожланишининг ижтимоий-иқтисодий омилларини очиб беради. Болаларда диарея касалликларини тез-тез қайталанишини камайишига ёрдам бериш учун ўткир диареялар пайдо бўлиш хавфини мониторинг қилиш таклиф қилинди;

болалардаги вирусли диарея касаллигини даволаш учун самарали даволаш усули ишлаб чиқилди. Вирусга қарши препарат «Болалар анаферони» қўлланилганда, препарат организмдан вирус ажралиш муддатини қисқартиради ва касалликнинг чўзилган шакллари келиб чиқишининг олдини олади;

диссертация ишининг натижалари болалардаги вирусли диареялар тўғрисидаги умумий тушунчага салмоқли ҳисса қўшади. Шунингдек ишнинг натижалари болалардаги вирусли диареялар профилактикаси учун керак бўлган кейинги изланишларга хизмат қилади ва тиббиёт олий ўқув юртинининг умумий таълим жараёнида қўлланилиши мумкин.

**Олинган натижаларнинг ишончлилиги** тадқиқотда қўлланилган объектив клиник-ташхис, бактериологик, вирусологик, замонавий молекуляр-генетик ва статистика усуллари асосида тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти.** Ўткир диарея касалликларининг этиологиясини аниқлаш учун кундалик тажрибада ПЗР усулидан фойдаланиш тавсия этилади. Бундай ташхис қўйиш, энг муҳим вирусли кўзғатувчилар – рота-, норо-, адено- ва астровирусларни аниқлашга имкон беради. Вирусли этиологияга эга ўткир диарея касалликларини ташхислашда уларнинг қуйидаги асосий

эпидемиологик ва клиник хусусиятларини ҳисобга олмоқ лозим: касалликнинг мавсумийлиги (йилнинг совуқ мавсуми); ёшига қараб фарқлари (ротавирусли ва аденовирусли инфекция билан кўпроқ 1-3 ёшли болалар, новирусли ва астровирусли инфекция билан 3 ёшдан катта болалар касал бўладилар); асосан ўртача оғир кечиши; қориннинг киндик атрофида сусти ифодаланган оғриқ синдроми; катарал ва метеоризм ҳолатларининг кичик фойзаларда кузатилиши; гемограмма ва копрограммада яққол ўзгаришларнинг бўлмаслиги.

Олинган натижалар асосида болалар вирусли диареяларини ташхислаш ва дифференциал ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган. Рота- ва норовируслар геноми текширилганда олинган натижалар, келажакда вакцинопрофилактика ўтказиш ҳамда бу вирусларнинг янги, эпидемик турларини олдиндан айтиб бериш учун муҳим назарий аҳамиятга эга.

Вирусли диареялар билан касалланган болаларни даволашни оптималлаштириш ва организмни вирусдан санациялаш мақсадида даволаш комплексига касалликнинг биринчи кунидан бошлаб, вирусга қарши препарат – “Болалар Анаферон”ни дозаларни ёшига қараб, 5-7 кун давомида тайинлашни тавсия этилади.

Аниқланган тиббий-биологик ва ижтимоий омиллар ўткир диареяларнинг пайдо бўлиш сабаблари хавфи мониторингини ўтказишга асос бўлади, бу эса болаларда ўткир диареянинг учрашини камайишига, бемор болаларда ташхисни эрта аниқлашга, тўғри йуналишда даволашга олиб келади, касаллик асоратини олдини олади, шифохонада ўрин кунини камайтиради, шу билан иқтисодий харажатларни камайтиради.

Ишлаб чиқилган, болаларда вирусли диареяларни ташхис қилиш алгоритми, диагностика самарадорлигини оширади ва уни болалар даволаш муассасаларининг иш фаолиятида қўллаш мумкин.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тадқиқот натижалари ишлаб чиқилган “Амбулатория-поликлиника звеносида 5 ёшгача бўлган болаларда учрайдиган диарея касалликларини ташхис қилиш, даволаш ва профилактикаси бўйича клиник қўлланма” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 14.08.2014 йилдаги хулоса), “Инфекцион диареялар билан касалланган беморларни даволаш” ва “Инфекцион диарея беморларини парвариш қилиш” услубий тавсияномалар (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 15.03.2012 йилдаги №8/70-сонли хулоса) ҳамда “Регидратацион туз “АТМ” препарати ёрдамида регидратацион даволаш” ахборот-хати (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 22.09.2011 йилдаги №0306-сонли хулоса) ТошВМО институти юкумли касалликлар кафедрасининг ўқув жараёнига, Вирусология илмий-текшириш институти ва Тошкент шаҳар №2 юкумли касалликлар шифохонасига жорий этилган. Олинган тадқиқот натижалари диареяли беморларни диагностика сифатини яхшилаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, касаллик асоратларини камайтириш, шунингдек шифохонага ётган кунлари кўрсаткичларини 35%га камайтиришига имкон берди.

**Ишнинг апробацияси.** Диссертация иши натижалари 13 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро конференцияларда апробациядан ўтган: “Болалардаги инфекциян касалликлар, ташхис, даволаш ва профилактика” (2010, Санкт-Петербург); Ротавирусни ўрганишга бағишланган 10-интернационал симпозиум (2012, Бангкок); 11 та республика конференцияларида, жумладан “Инфекцион касалликларнинг долзарб муаммолари” (2010, Тошкент); “Болаларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг замонавий йўналишлари” (2010, Тошкент); “Инфекцион касалликларни ташхиси ва даволашда янги технологиялар” (2011, Тошкент); Инфекцион касалликлар муаммоси бўйича II илмий-амалий конференция (2012, Тошкент); “Инфекцион ва паразитар касалликларни ўрганишда инновацион ва интеграцион жараёнлар” (2013, Тошкент); “Инфекцион касалликларнинг эпидемиологияси, ташхиси ва даволаш бўйича янгиликлар” (2013, Тошкент); Вирусология илмий-текшириш институти лабораториялараро кенгаши мажлисида (2013, 2014, Тошкент); Вирусология илмий-текшириш институти илмий кенгаши мажлисида (2013, 2014, Тошкент); Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги илмий кенгаш қошидаги илмий семинарда (2014, Тошкент).

**Натижаларнинг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 38 та илмий иш, жумладан, 6 та халқаро журналларда чоп этилган. 1 та электрон ҳисоблаш машиналари учун дастурни расмий қайд этиш учун патент олинди.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация иши кириш қисми, етгита хусусий тадқиқотлар боби, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар, қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат бўлиб, 200 варак, 28 та расм ва 39 та жадвалдан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ёритиб берилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, диссертация иши апробацияси ва натижалари чоп этилганлиги келтирилган, диссертация ҳажми ва қисқача таркиби баён этилган.

Диссертациянинг **биринчи бобида**, адабиётлар шарҳида вирусли диареяларнинг этиология ва эпидемиологияси, патогенези, , клиникасининг ўзига хос хусусиятлари ва даволашнинг замонавий таҳлили тақдим этилган. Тадқиқ қилинаётган муаммога оид адабиётлардаги маълумотларга биноан, батафсил ўрганишни талаб қиладиган, ўз ечимини топмаган масалалар аниқланган ҳамда танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурлиги асосланиб берилган.

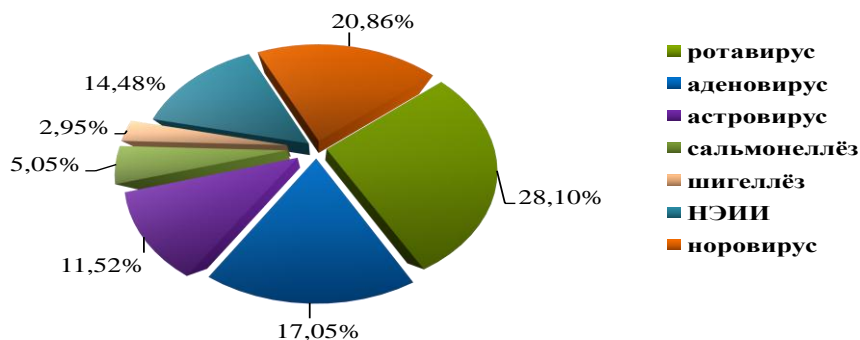
Диссертациянинг **иккинчи бобида** тадқиқотнинг материал ва усуллари ёритилган. Иш Вирусология ИТИ Тошкент шаҳар болалар юкумли касалликлари базасида бажарилган. Ўткир ичак инфекцияси (ЎИИ) диагнози билан шифохонага ётқизилган 6 ойликдан 5 ёшгача бўлган 1050 та бола

2009й.дан 2013й.гача текширилган. 1050та ЎИИ бемордан 814тасида вирусли инфекция аниқланган, улардан: ўғил болалар 412та, қизлар – 402та. 814та вирусли диареяли беморларнинг 652тасида (80,1%) вирусли моноинфекция топилган. Микст вирусли диарея 162 нафар (19,9%) беморда аниқланган. Касаллик клиник кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш учун биз верификацияланган этиологик вирусли моноинфекция ташхисли болаларнинг клиник-лаборатор таҳлилини ўтказдик ва улар 4 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни ротавирусли инфекцияли (РВИ) беморлар 221та; 2-гуруҳни норовирусли инфекцияли (НВИ) – 179та; 3-гуруҳни аденовирусли инфекцияли (АДИ) – 147та; 4-гуруҳни астровирусли инфекцияли (АСИ) – 105та бемор ташкил қилди. Анамнестик маълумотлар – қисқа инкубацион давр, беморлар билан алоқа, мавсумийлик ва лаборатор таҳлиллар натижалари – беморлар ахлатида бактериал қўзғатувчиларнинг йўқлиги ва ИФА (иммуноферментли анализ) ҳамда ПЗР-ташҳисида вируснинг аниқланиши болалардаги вирусли диарея ташхисининг мезони бўлиб хизмат қилади. Қабул қилаётган терапиясининг турига қараб, вирусли диареяли болалар иккита гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ –асосий гуруҳ (291та бемор болалар, базис терапия+болалар анаферони), 2-гуруҳ –назорат (361 бемор болалар, базис терапия қабул қилганлар). Клиник-лаборатор маълумотларни таққослаш йўли билан “Болалар анаферони”препаратининг самарадорлигини баҳоладик.

Ўзбекистон Республикасининг турли ҳудудлари – Хоразм, Бухоро, Фарғона ва Тошкент шаҳрида 600та касаллик тарихларининг ретроспектив таҳлили ўтказилди. Ҳар бир ҳудуд бўйича вилоят юқумли касалликлар шифохоналарида ва Тошкент шаҳридаги (4 БЮКШ ва 2 БЮКШ) клиникаларда турли этиологияли ўткир диареялардан даволанаётган болаларнинг 150 нафарининг касаллик тарихлари таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **учинчи бобида** болалар ўткир вирусли диареяларининг этиология ва эпидемиологиясига доир масалалар ёритиб берилган. Бизнинг тадқиқотларимиз натижаларига кўра, ПЗР усули билан ўткир диарея касалликларининг этиологияси 85,5% ҳолларда аниқланди. Текширилган ўткир диарея касалликларининг 1050 намунасида вирус антигенлари 814 намунасида аниқланди, бу эса текшириш вақтига нисбатан 77,52 % ни ташкил этади.

Маълум бўлган вирусли инфекциялардан энг кўпи ротавируслар–295та беморда (28,1%), норовируслар–219та (20,86%), аденовируслар–179та (17,05%) ва астровируслар–121та (11,52%) беморларда аниқланган. Бактериал инфекция 8% ҳолларда (84та беморда), уларнинг 5,05%ни сальмонеллалар (53та бемор) ва 2,95%ни (31та бемор) шигеллалар ташкил қилган. 14,48% ҳолларда ўткир диареянинг клиник кўриниши мавжуд бўлса ҳам, юқорида айтиб ўтилган ташхис усули билан этиологик агентни топиб бўлмади. Балким, бу ҳолларда бу усул билан аниқлаб бўлмайдиган, бизга номаълум бўлган бошқа патогенлар касаллик чақирган бўлиши мумкин (1-расм).



**1-расм. Болалардаги ўткир диарея касалликларининг этиологик тузилиши (умумий текширилган бемор болаларга нисбатан фоиз ҳисобида)**

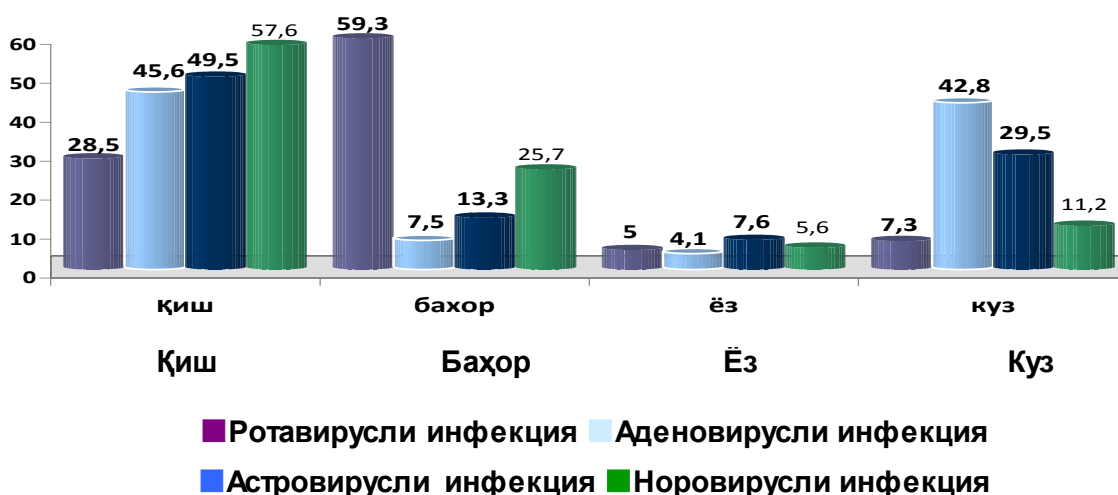
Олинган маълумотлар ҳудудда вирусли диарея касаллигини тарқалиши анча юқори даражада эканлигини кўрсатади. Кўпчилик ҳолларда болалардаги вирусли инфекциялар моноинфекция шаклида ўтади (62,1%). Маълум бўлишича, ўткир ичак инфекциялари (ЎИИ)нинг этиологик таркибида аниқланилган моноинфекциялар орасида ротавируслар кўпчиликни ташкил қилади (21,0%), ( $p < 0,001$ ). Ротавирусли инфекция билан касалланишнинг юқори даражада бўлиши куйидаги сабабларга биноан бўлиши мумкин: ротавирус доминант турларининг вақти-вақти билан алмашиб туриши; циркуляция қилиб юрган штаммлар антигенларининг турлича бўлиши; кўзғатувчининг юқори даражада контагиозлиги (юқумлилиги). Шунингдек, жуда кўп ҳолларда бошқа вирус агентлари ҳам мавжудлиги, яъни: норо- (17,0%), адено- (14,0%) ва астровируслар (10,0%) аниқланди.

Вирусли кўзғатувчиларнинг мавсумга қараб тарқалишини таҳлил қилсак, вирусли диареяларнинг учраши йилнинг турли мавсумларида ўзгариб туради, лекин уларда йилнинг совуқ мавсумларида эпидемик кўтарилиш кузатилади.

Қишда текширилган моноинфекциялар орасида энг кўп норовируслар учрайди 57,6%. Баҳор мавсумида ротавирусли инфекция кўпаяди (59,3%). Ёз мавсумида болаларда вирусли диареялар жуда кам учрайди, лекин улар орасида бу даврда астровирус инфекцияси кўпроқ учрайди (7,6%). Куз мавсумида аденовируслар биринчи ўринни эгаллайдилар (42,8%).

Вирусли моноинфекцияларнинг этиологик таркибини бемор болаларнинг ёшига боғлиқ ҳолда ўрганар эканмиз, ротавируслар ва аденовируслар 1-3 ёшли болаларда кўпроқ, норо- ва астровируслар эса 3-5 ёшли болаларда кўпроқ учрашини кўрамиз.

Моновирусли диарея касаллигининг клиник кўринишларини беморларнинг ёшига боғлиқ ҳолда ўрганар эканмиз, касалликнинг клиник белгиларини болаларнинг ёши билан тўғридан-тўғри боғлиқ эканлигини кўрамиз (2-расм).



**2-расм. Йилнинг турли мавсумларида моновирусли диарейаларнинг учраши (кузатув давомида йиғилган синамаларга нисбатан фоиз ҳисобида)**

Болалардаги ротавирусли инфекцияда касалликнинг асосий белгилари – интоксикация, қусиш ва ич кетиши бўлиб, уларнинг учраши ва давомийлиги турли ёш гуруҳларида турлича бўлди. Биз аниқлашимизга биноан, ротавирусли инфекцияда беморларнинг ёши катталашиб борган сари, диарейанинг учраши ортиб боради, қусишнинг такрорланиши эса камайди. Беморларнинг ёши катталашиб борган сари катарал, метеоризм ҳолатлари кўпроқ учрайди ва 1-3 ёшли, 3-5 ёшли болаларни кўпроқ қориндаги оғриқлар безовта қилади. Норовирусли диарейаларни турли ёш гуруҳларига бўлиб, таҳлил қилганимизда, бу инфекция билан касалланишнинг айрим ўзига хос томонлари маълумлиги аниқланди. Ҳамма гуруҳларда қусиш ҳолатлари учраса ҳам, неча маротаба қусганлиги ёш гуруҳларида бир-биридан фарқ қилади. Бир суткада 10 мартадан кўпроқ қусиш 1-3 ёшгача бўлган болалар гуруҳига тўғри келади ( $p < 0,001$ ). 1 ёшгача бўлган болалар гуруҳида ич кетиш синдроми кўпроқ учрайди, унинг учраш даражаси ва давомийлиги ёши катталашган сари камайиб боради.

1 ёшгача бўлган болаларда кўпинча интоксикация, иситма чиқиши, ич кетиши узоқ давом этади. 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда аденовирусли инфекция оғирроқ ўтади, интоксикация узоқ вақт давом этади, бемор бола иситмалайди, катарал белгилар яққол бўлади, қусди ва қоринда оғриқлар безовта қилади. 3-5 ёшдаги болаларда аденовирусли инфекция енгилроқ ўтади, қусиш ва ич кетиш узоқ давом этмайди.

Астровирусли инфекция 1 ёшгача бўлган болаларда суяқ ахлат келишидан бошланади ва қусиш қайталанadi. 1-3 ёшли ва 3-5 ёшли болаларда эса касаллик бошланишида қусиш ва интоксикация кузатилади. Ёши катталашган сари қусиш сони ортиб боради, суткасига 10 мартагача этади. Қусиш 69% 1-3 ёшли болаларда учрайди, 85,5% ҳолларда эса 3-5 ёшли

болаларда кузатилади. Бир суткада 10 мартадан кўпроқ қусиш 1-3 ёшли болаларда 6,9% ҳолларда, 3-5 ёшли болаларда 5,4% ҳолларда учрайди. Диареяга нисбатан бу қонуниятнинг тескариси кузатилади. Патологик ич кетишнинг кучи ва тез-тезлиги бемор ёши катталашishi билан камайиб боради. Эътиборни тортадиган томони шуки, 1 ёшгача бўлган болаларда диарея синдромининг клиник кўриниши биринчи ўринда туради ва бундай ҳолат 100% беморларда кузатилади. Тадқиқотларимиз натижалари хулосаси бўйича, вирусли диареяларнинг кечиши болаларнинг ёшига қараб, ўзига хос белгиларга эга. Боланинг ёши қанча кичик бўлса, клиник симптоматика шунчалик кучли ифодаланган ва давомий бўлади. Вирусли диареялар 3 ёшдан катта бўлган болаларда кўпинча енгилроқ ўтади, иситмалаш ва ич кетиш қисқароқ вақт давом этади. 3-5 ёшли болаларнинг вирусли диареялар билан кам касал бўлишининг сабаби – бизнинг фикримизча, бу ёшга келиб болаларда поливалент иммунитет ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Бу фикримиз В.Я.Зарубинский ва бошқалар (2012) маълумотларига мос келади. 3-5 ёшли гуруҳидаги болаларнинг вирусли диарея билан касалланишини қуйидаги сабаблар билан боғлиқ бўлиши мумкин: бу ёшдаги болалар бир-бирлари билан кўп алоқада бўладилар ва шахсий гигиена қоидаларига етарлича риоя қилмайдилар. Бу ёшда ифлос қўллар ва ювилмаган озиқ-овқат маҳсулотлари орқали касаллик юктириш хавфи юқори бўлади.

Гўдак болаларда касалликнинг кўп учраши бу ёшдаги болаларда иммун тизимининг ўзига хос томонлари (яъни, етилмаганлиги, иммунологик толерантликнинг турғунлиги йўқлиги), вирусга қарши иммунитетнинг қисқа давомийлиги, ичак микробиоти (иммун реакциялар бошқарувчиси) шаклланишидаги бузилишлар ва натижада, бола организмнинг ичак инфекцияларига мойиллиги пайдо бўлиши билан тушунтириш мумкин. Вирусли диареяларнинг 1 ёшгача бўлган болаларда кучли интоксикация ва ич кетиши билан кечиши касаллик клиник кўринишининг ўзига хос томонларидир. Шунини қайд қилмоқ лозимки, эмизикли болалар (асосан, 6 ойгача) вирусли диареялар билан нисбатан камроқ касалланадилар ва бу ҳолатни адабиёт маълумотларига кўра, она сути таркибидаги лактоглобулинлар ва лактатеринларнинг ҳимоя қилиш хусусиятлари билан боғлаш мумкин. Онанинг кўкрак сути ўзининг иммунопротектив хоссалари туфайли болаларни инфекциялардан ҳимоя қилади.

Диссертациянинг **тўртинчи бобид**а вирусли диареялар клиник хусусиятларнинг ўзига хос томонларининг текширув натижалари ва ундаги лаборатор ўзгаришлар келтирилган. Касалликнинг оғир ёки енгил кечишини кўзғатувчининг турига боғлаб ўрганилганда маълум бўлдики, кўп ҳолларда рота-, норо-, адено- ва астровирусли инфекциялар ўртача оғирликда кечади (мос равишда 73,8%, 75,4%, 74,8% ва 82,8%). Вирусли диареянинг клиник кечишини солиштириб ўрганар эканмиз, улар орасида маълум фарқлар борлигини кузатамиз. Ротавирусли, норовирусли ва астровирусли инфекциялар, кўпинча, ўткир бошланади, аденовирусли инфекция эса – ўртача ўткирликда бошланади.

Ротавирусли инфекциянинг клиник кўринишида асосий клиник



симптомлар – қусиш, ич кетиш, тана ҳароратининг кўтарилиши устун туради, норовирусли инфекцияда эса – кўнгил айнаши, кўп марта қусиш кўп учрайди. Астровирусли инфекциянинг бошланиши 97,8 % ҳолларда беморлар ўзини яхши ҳис қилган ҳолда кўп марта қусиш билан бошланади (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Болаларда учрайдиган вирусли диареяларнинг асосий клиник белгилари учрашининг солиштирма тавсифи

Касаллик белгилари	РВИ n=221		НВИ n=179		АДИ n=147		АсИ n=105	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ўткир бошланиши	167	75,6*	172	96,1****	36	24,5**	71	67,6
Ўртача тезлик билан бошланиши	54	24,4*	7	3,9	111	75,5**	34	32,4
Интоксикация	203	91,9*	129	72,1****	125	85,0**	74	70,5****
Иситмалаш	221	100*	140	78,2****	110	74,8	70	66,7***
Катарал ҳолатлар	101	45,7*	71	39,7	100	68,0**	32	30,5****
Қусиш	214	96,8*	179	100****	103	70,1**	95	90,5****
Диарея	221	100	145	81****	147	100	102	97,1
Эксикоз I даража сувсизланиш	181	81,9	171	95,5****	110	74,8**	95	90,5
Эксикоз II даража сувсизланиш	40	18,1	8	4,5****	37	25,2**	10	9,5***
Қориндаги оғриқлар	45	20,4*	55	30,7	69	46,9**	19	18,1
Метеоризм	56	25,3*	57	31,8	72	48,9**	9	8,6****

Изоҳ:

- \* – ротавирусли ва аденовирусли инфекциялар орасидаги фарқнинг ишончлилиги;
- \*\* – аденовирусли ва астровирусли инфекциялар орасидаги фарқнинг ишончлилиги;
- \*\*\* – ротавирусли ва астровирусли инфекциялар орасидаги фарқнинг ишончлилиги;
- \*\*\*\* – ротавирусли ва норовирусли инфекциялар орасидаги фарқнинг ишончлилиги.

Болалардаги вирусли диареяларнинг клиник кечишини қиёсий таҳлили натижалари қуйидаги фарқларни кўрсатади: ротавирусли инфекция аденовирусли инфекциядан фарқли равишда ўткир бошланади, иситмаси жуда юқори бўлади, тез-тез, қайта-қайта қусади; кучли интоксикация ва диарея яққол намоён бўлади.

Ротавирусли инфекциянинг клиник кўриниши кўпроқ интоксикация, иситмалаш ва диареяда кузатилади, норовирусли инфекцияда эса кўнгил айнаши ва кўп марта қусиш юз беради. Фебриль тана ҳарорати ва диарея ротавирусли инфекцияда норовирусли инфекцияга нисбатан 10 марта кўпроқ учрайди. Интоксикация, иситмалаш ва қусиш каби симптомларнинг тўхташ

муддати ротавирусли инфекцияда норовирусли инфекцияга нисбатан узоқроқ давом этади.

Аденовирусли инфекциянинг клиник кечиши рота- ва астровирусли инфекциялардан куйидаги белгилари билан фарқ қилади: ўртача ўткирликда бошланади, қусиш камроқ бўлади, II даражали эксикоз кўпроқ ривожланади, қоринда оғриқ бўлади ва метеоризм кузатилади. Астровирусли инфекция ўткир бошланади, беморларда субфебрил ҳарорат тез-тез, қайта-қайта ва кўп қусиш; сувга ўхшаш ич кетиши кузатилади. Шуни қайд қилиш лозимки, барча клиник белгиларнинг давомийлиги аденовирусли диареяда узоқроқ бўлади. Вирусли диареялар билан касалланган беморларда гастроэнтерит симптомларнинг кўп ёки кам учраши ва давомийлиги, боланинг фақат ўзига хос хусусиятлари (таъсирланувчанлик, преморбид фон, иммун тизимининг ҳолати ва бошқ.), шунингдек, айланиб юрган вируслар генетикасининг турли-туманлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Лекин, ҳар бир алоҳида олинган беморлардаги бир-бирига ўхшаш клиник симптоматикани ҳисобга олиб, клиник симптомларга қараб этиологик ташхис қўйиш анча мураккаб масала, яъни вирусли диареяларнинг ҳар бир тури учун абсолют патогмоник (якка, хос) симптомлар йўқ. Вирусли диареяларни ташхислаш учун беморларни мужассам текширувдан ўтказиш, яъни бунда ИФА ва ПЗР усулларидан фойдаланиш керак, лекин ПЗР усули аҳамиятлироқ ҳисобланади.

Вирусли диареяларнинг гемограммасида нейтрофилёз айниқса, ротавирусли диареяда, лимфопения ва эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) озгина кўтарилиши, кўпроқ аденовирусли диарея билан касалланган беморларда кузатилади.

Вирусли диареялар билан касалланган болаларнинг копрограммаси текширилганда, касалликнинг ўткир даврида гастроэнтеритик яллиғланиш белгилари борлиги аниқланди. Биз В.П.Малыйнинг (2011) вирусли диареяларда рўй берган копрологик ўзгаришлар ичакнинг эвакуатор функциясининг кучайиши ҳақида далолат беради ва ичак ҳаракатларининг тезлашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин деган фикрига қўшиламыз.

Ичак микрофлораси ҳолатини текшириш натижаларига биноан, вирусли диареялар билан касалланган беморларнинг ичак биотопида II ва III даражали бузилишлар аниқланади. Вирусли диареялар билан касалланган болалардаги, биз томонимиздан аниқланган, ичак микробиотопининг бузилишлари ичак деворининг колонизациясига ва инфекция жараённинг ривожланишига олиб келган бўлиши мумкин.

Диссертациянинг **бешинчи бобида** норо- ва ротавируслар генотипларининг ўрганиш натижалари келтирилган.

Мазкур тадқиқот биринчи бўлиб Ўзбекистон ҳудудида айланиб юрган норовирусли инфекция штампларининг молекуляр эпидемиологиясини кўрсатиб беради. Маълум бўлишича, норовируснинг энг кўп учрайдиган генотиби GII генотип экан.

Текширилган 179 та норовирус намуналаридан GII генотип 95% ҳолларда, GI – 4.5% да ва GII ҳамда GI генотипларни биргаликдаги учраши

1та беморда, яъни 0,5%да аниқланди. Топилган GII геногруппа – норовируснинг бутун дунёда энг кўп тарқалган геногруппаси бўлиб чиқди (Noda, Fukuda et al., 2008; Zakikhany, Allen et al., 2012). Норовирусли инфекциянинг эпидемиологик таснифи дунёнинг бошқа мамлакатларидан олинган маълумотлардан деярли фарқ қилмайди (Isakbaeva, Bulens et al., 2005).

Биз топган вирус генотиби Вируслар таксономияси бўйича Халқаро кўмита таснифига биноан Гавайи вируси (Hawaiivirus) [U07611] (Hu/NLV/HV/1971/US) (Viruse July 2013) гуруҳига киради. Аниқланган GII.P12/GII.12 генотип рекомбинантли ҳисобланади. Рекомбинантли генотип GII.12 нисбатан яқинда таърифланган ва янги генотип деб аталди. Норовирусли инфекциянинг АҚШда 2009-2010 йилларнинг қиш мавсумида авж олганлиги маълум қилинган. Касалланиш ҳолларининг 16 %и илгари АҚШ ҳудудида маълум бўлмаган генотип томонидан чақирилган (Vega and Vinje, 2011). Вируснинг бу генотиби бундан сал илгарироқ Жанубий Кореяда норовирус инфекциясининг авж олишига сабаб бўлган эди (Won, Park et al., 2013). Норовирус GII 12нинг янги топилган генотиби яхши ўрганилмагани сабабли бутун дунёда илмий қизиқиш уйғотган. Шу сабабли норовируснинг рекомбинант штамлари пайдо бўлиш механизmlарини тушунтириб бериш учун кўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур. Норовируслардаги рекомбинация ва мутация жараёнларини ўрганиш бутун дунёдаги инфекциянинг генетик жиҳатдан хилма-хиллигини тушунтириб берадиган муҳим омил ҳисобланади (Siebenga, Vennema et al., 2007). Биз томонимиздан ORF1да топилган генотип GII.P12 индекс Р-га эга ва шу пайтгача адабиётларда таъриф этилмаган. рORF1даги нуклеотидлар тартиби уларнинг филогенетик кластеризациясига биноан келтирилган. Генотип GII.P12 рекомбинация натижасида пайдо бўлган бўлиши мумкин (айниқса, VP1 нинг бир нечта генотиплари билан), лекин бу генотипни капсиднинг янги рекомбинантли генотиби билан биргаликда рORF1 туридаги генотипларнинг алоҳида шахобчасига ажратиш имконияти бор.

Шундай қилиб, генотип GII.P12 ҳарфлар билан белгиланган чала генотипдан ўзининг тартиб рақамига эга бўлган тўлақонли генотипга айланиши мумкин. 1300 нуклеотиддан кам бўлмаган 3 ORF1 билан тугайдиган битта рORF1 кетма-кетлиликга рORF1 номини бериш учун етарли. рORF1нинг ҳар бир типи учун талаб қилинадиган минимал геном соҳасининг кетма-кетлиги прототип бўлиб хизмат қилади, бу кетма-кетликни очикчасига топиш мумкин (Kroneman, Vega et al., 2013). Ҳозирги пайтда GII.P12 типи тўғрисида адабиётларда очик маълумотлар йўқ. Шунинг учун кўшимча изланишлар талаб қилинади. Бу кўшимча изланишлар генотипни алоҳида гуруҳга ажратиш учун маълумотлар базасини кенгайтиришга имкон берадилар.

Филогенетик таҳлиллар кўрсатишича, Ўзбекистон ҳудудида айланиб юрган норовирус штамлари Жанубий-Шарқ мамлакатларида пайдо бўлган. Топилган штамм Вьетнам ва Япон штамларининг рекомбинацияси натижасида юзага келган.

Бизнинг тадқиқотларимизда НВІнинг клиник кўринишлари, вирус генотипига боғлиқ эмас эканлигини кўрсатади. Олган маълумотларимиз кўпчилик муаллифларнинг фикрига мос келади: норовирусли инфекциянинг клиник кўринишлари вируснинг генотипи билан боғлиқ эмас деган фикрни Kirby and Iturriza-Gomara (2012), Huynen, Mauroy et al. (2013), My, Thompson et al. (2013), Trainor, Lopman et al. (2013) томонидан олинган маълумотлар ҳам тасдиқлайди.

Ўзбекистонда ротавирусли инфекциянинг молекуляр тавсифини ўрганиш 2007 йилда олиб борилган (Flem, Musabaev et al., 2009). Шу тадқиқот доирасида ротавирус генотипларининг тарқалганлиги ҳақида маълумотлар олинган. Олинган маълумотларга биноан, 2007 йилда энг кўп учраган генотип G1 58 % ҳолларда бўлган, ундан кейин G2 генотипи 25 % ҳолларда учраган, P генотиплари орасида кўпроқ P8 – 65%, P4-19% аниқланган. Энг кўп тарқалган комбинациялар G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8, G12P8 ва G12P6 79,6 % ни ташкил қилган. 2007 йилдаги ва биз томонимиздан олинган маълумотларни таққослар эканмиз, доминантлик қилувчи генотипларнинг кўпчилигида турғунлик ҳолатини кўрамиз. Лекин янги штамм – G9 нинг пайдо бўлганини қайд этамиз. Эътироф этиш лозимки, бу генотип бутун дунёдаги янги генотип деб тан олинмоқда ва унинг ротавирусли гастроэнтеритларнинг ривожланишида бу генотипнинг ҳиссаси тобора ошиб бормоқда (Martinez-Laso, Roman et al., 2009; Abdel-Наq, Amjad et al., 2011; Nyaga, Jere et al., 2013).

Кўшни мамлакатлар – Қозоғистон ва Қирғизистонда ҳам ротавируснинг генотипли манзарасини ўрганиш ишлари олиб борилган (Vainio, Latipov et al., 2013). Мазкур тадқиқотнинг натижалари ротавирус генотипларининг тақсимланишида ўхшашлик борлигини кўрсатади. Айнан генотип G1P8 ва G2P4 Қирғизистонда 44-64,7 % ва 12,7 % ни (тартибига мос равишда) ташкил қилган, Қозоғистонда эса 34,5-36,2% ва 32,3 %ни (тартибига мос равишда) ташкил этган. Бу натижалар ҳудудларда ротавирусли инфекциянинг эпидемиологияси бўйича умумийлик борлигидан далолат бериши мумкин.

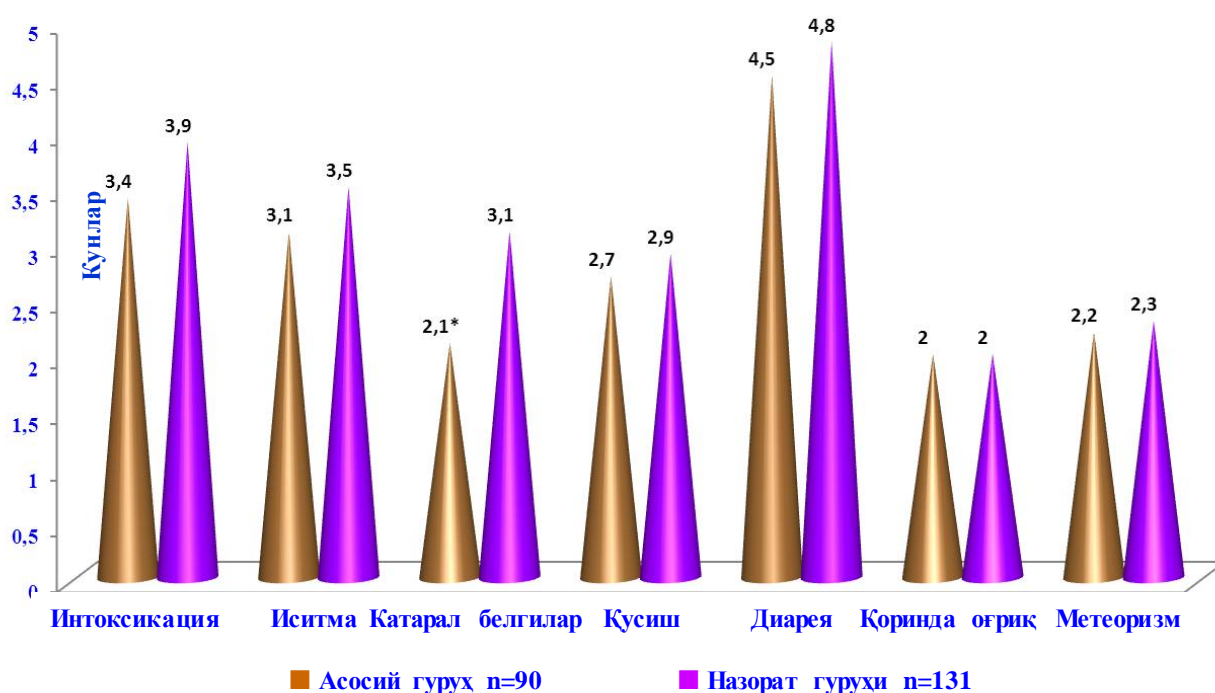
Бутун дунё бўйича чоп этилган кўп сонли маълумотларга кўра, ротавируснинг генотипи ва касалликнинг клиник-лаборатор кечиши орасида боғлиқлик кузатилмайди (Zuccotti, Meneghin et al., 2010; Tai, Huang et al., 2012; Kharchenko, Lavrukova et al., 2014).

Диссертациянинг **олтинчи бобида** болалардаги вирусли диареяларнинг даволаш самарадорлигининг ўрганиш натижалари кўрсатилган. Вирусли диареяларни ўрганиш борасида эришилган ютуқларга қарамай, даволаш хусусига доир (айниқса, болаларда) анчагина ҳал қилинмаган масалалар мавжуд. Болалардаги вирусли диареяларни даволашда вирусга қарши махсус даво воситалари йўқлиги учун вирусли диареяларни даволаш мақсадида биз “Болалар Анаферони” препаратини қўлладик. Препаратни танлашда Анафероннинг фармакологик фаоллигининг ўзига хос хусусиятлари (вирусга қарши таъсири ва иммунитет ҳосил қилиш хусусиятлари) асос бўлиб хизмат қилди. Анафероннинг афзалликлари: бола препаратга одатланиб қолмайди, ножўя таъсирлари йўқ, болаларда 6 ойликдан бошлаб қўллашга руҳсат

берилган. Кўпчилик вирусга қарши таъсир этувчи препаратлар 3 ёшдан кейин қўлланилади. Вирусли диареялар билан касалланган болаларни улар қабул қилаётган терапия турига қараб 2 та гуруҳга бўлдиқ:

1-гуруҳ – асосий терапия + Болалар Анаферони (291 та бола-асосий гуруҳ); 2-гуруҳ – фақат базис терапия олганлар (361 та бола – назорат гуруҳи). Препаратнинг самарадорлигини баҳолашда клиник лаборатор маълумотларини қиёсий таҳлил қилиш усулидан фойдаландиқ. Асосий гуруҳдаги бемор болалар – “Болалар Анаферони”ни даволаш схемаси бўйича қабул қилдилар, даволаш курси 5-7 кунни ташкил этди (касалхонадан чиққунга қадар).

Ротавирусли инфекциянинг комплекс даволаш жараёнида клиник кечишига баҳо бериш шуни кўрсатадики, “Болалар Анаферони” препарати касалликнинг динамикасига деярли ижобий таъсир кўрсатмайди (3- расм).



**3-расм. Ҳар-хил даволаш фонида ротавирус диареясида асосий клиник белгиларнинг давомийлиги**

Масалан, асосий гуруҳдаги барча болаларда препаратдан фойдаланиш, базис терапияни олган болаларга нисбатан, интоксикацияни ишонарли даражада камайтирмади ( $p > 0,05$ ). Гипертермиянинг давомийлиги асосий гуруҳда камроқ бўлди, лекин назорат гуруҳидаги маълумотлар билан таққослаганда, ишонарли фарқ аниқланмади. Ўзига диққатни жалб қиладиган яна бир томони – умуминфекцион клиник белгиларига препарат ижобий таъсир кўрсатмади.

Асосий ва назорат гуруҳидаги бемор болалар касаллигини клиник кўриниши динамикасига умумий баҳо берар эканмиз, касалликнинг клиник кўринишида қандайдир махсус, сезиларли ўзгаришлар мавжуд эмас, деган хулосага келиш мумкин. Клиник симптомларнинг давомийлиги асосий ва

назорат гуруҳидаги беморларда бир хил бўлади, фақатгина катарал ҳолатлар бундан мустасно (бу симптомда ишонарли фарқ аниқланилди  $p < 0,001$ ). Худди шунга ўхшаш натижалар “Болалар Анаферони” препаратини нороти, адено- ва астровирусли диареяларда қўлланганда ҳам олинди. Олинган маълумотларга асосланиб, шуни айтиш мумкинки, болалардаги вирусли диареяларда “Болалар Анаферон”и препаратини қўллаш касалликнинг клиник кечишига деярли таъсир кўрсатмайди (катарал ҳолатларнинг давомийлигидан ташқари).

Тадқиқот натижаларига кўра, вирусли диареяларда, болалар клиник жиҳатдан соғайганига қарамасдан, ахлати билан вирус ажратиб чиқаришни давом эттирадилар ва улар инфекция манбаи сифатида атрофдагилар учун эпидемиологик хавф туғдирадилар. Шунинг эътирофи этиш лозимки, “Болалар Анаферон”и вирус этиологиясига эга бўлган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморларда вирус чиқариш давомийлигига ижобий таъсир кўрсатади. Препаратни қўллаш вирус персистенциясининг давомийлигини қисқартиради (2 – жадвал).

## 2-жадвал

### Вирусли диареяли бемор болаларда ўтказилган даволашга қараб турли вақтларда вируслар санацияси

Инфекция тури	Гуруҳлар	Текшириш вақти			
		5-7 кунлари		10 кундан кейин	
		абс	%	абс	%
Ротавирусли	Асосий, n=30	16	53,3*	22	73,3**
	Назорат, n=25	5	20,0	7	28,0
Норовирусли	Асосий, n=27	21	77,8*	27	100**
	Назорат, n=25	11	44,0	13	52,0
Аденовирусли	Асосий, n=30	21	70,0*	29	96,7**
	Назорат, n=29	10	34,5	14	48,3
Астровирусли	Асосий, n=30	24	80,0*	30	100**
	Назорат, n=30	13	43,3	17	56,7

Изоҳ:

\* – даволашдан кейин асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги фарқнинг ишончлилиги;

\*\* – даволашдан 10 кун кейин асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги фарқнинг ишончлилиги.

Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатадики, ротавирусли диареяда вирусга қарши препарат қўлланилганда, ротавирусли антиген детекциясининг мусбат натижаларининг фоизи 2,6 марта пасаяди ( $p < 0,001$ ).

Шунингдек, биз болалардаги норовирусли инфекцияда препаратнинг вирус чиқариш давомийлигига ижобий таъсир кўрсатишини аниқладик. Норовирусли диареяларда вирус элиминацияси асосий гуруҳда, назорат

гурухга нисбатан 1,9 марта камайди ( $p < 0,001$ ).

Олиб борилган тадқиқотлармиз натижаси шуни кўрсатдики: клиник жиҳатдан соғайгандан сўнг, комплекс даволанган болаларда аденовирус 70,0 % болаларда, 10 кун ўтгандан кейин эса – 96,7% болаларда топилмади. Базис даволаш билан даволанаётган назорат гуруҳидаги болаларда – биринчи текширишда 34,5% болаларда, 10 кундан кейин – 48,3% болаларда вирус ажралмади ( $p < 0,01$  ва  $p < 0,001$ ). Асосий гуруҳдаги беморларда вирус ажралиши, назорат гуруҳига нисбатан 2 марта камайди. Астровирусли диареяда вирусга қарши препарат билан даволашдан кейин астровирус антигенлари детекциясининг мусбат натижалари 1,8 марта пасайди ( $p < 0,001$ ).

Маълумки, вируснинг узок вақт давомида экскрецияси ва касалликнинг кўп сонли симптомсиз шакллари мавжудлиги вируснинг айланиб юришига ва касалликнинг спорадик ва шиддатли авж олишига имконият яратади. Бу ҳолат кўпинча катта муаммога айланади ва ташкиллашган болалар жамоасида санитария-эпидемиологик вазиятни анча қийинлашишига сабаб бўлади.

Бизнинг фикримизча, вирусларнинг узок вақт давомида ажралиб чиқишининг сабаблари – бу ингичка ичакдаги сурункали яллиғланишлар ва атрофик ўзгаришлар бўлиб, бунинг натижасида асосий овқат моддаларининг абсорбцияси бузилади, шунингдек, яна ичакдаги микробиоценознинг турли даражада бузилиши ва беморда бошқа қўшимча касалликларнинг мавжудлигидир.

Тадқиқотларимиз натижасига кўра “Болалар Анаферон”и таркибида ИФН-гаммага антителолар (афинно тозаланган, релиз-фаол шаклда) мавжуд бўлиб, улар антигенга махсус модификацияланган таъсир кўрсатади, ҳамда ИФН-гамма молекуласида конформацион (фазовий) ўзгаришлар келтириб чиқаради. Бундан ташқари, маълум бўлдики, ИФН-гаммага нисбатан релиз-фаол антителолар ИФН-гамма ва унинг рецептори ўртасидаги ўзаро таъсирларни кучайтиради ва ИФН-гамманинг антителолари билан ўзаро таъсирининг аффинлигини ўзгартиради. Балким, диареяларда қўлланилган препарат “Болалар Анаферон”нинг санацйаловчи таъсири беморларнинг интерферон статусига таъсир қилиши билан боғлиқдир. Олинган маълумотларга биноан “Болалар Анаферон” препаратини болалардаги вирусли диареяларни комплекс даволашда қўллаш мақсадга мувофиқ ва бу бемор бола учун ҳам, болалар жамоаси учун ҳам жуда муҳим. Чунки, бу препарат реконвалесценция даврида вирусларнинг ажралиб чиқишини камайтиради ва шу орқали спорадик бўладиган ҳамда жамоада авж олиб кетиши мумкин бўлган вирусли диарея билан касалланишни пасайтиради.

Олиб борилган тадқиқотларимиз натижаларига якун ясар эканмиз, шуни айтиш лозимки, “Болалар Анаферон” препарати болалардаги вирусли диареяларнинг клиник белгиларига (катарал ҳолатлардан ташқари) деярли таъсир кўрсатмайди, лекин беморларнинг вирус ажратишига, организмнинг вирусдан тез тозаланишига ижобий таъсир кўрсатади. Шу билан бирга препарат хавфсиздир. Препаратнинг исботланган даволашдаги

самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда, биз болалардаги вирусли диареяларни комплекс даволашда препаратни қўллашни тавсия этамиз. Касалхона шароитида вирусли диарея касаллари билан мулоқатда бўлган беморларга касалхона ички инфекцияси юқишининг олдини олган бўламиз.

Диссертациянинг **еттинчи бобида** биз болалардаги диарея касалликларининг социал-иқтисодий жиҳатларини ўрганиб чиқдик.

Биз болаларда ўткир ичак касалликларининг ривожланишига олиб келадиган социал-иқтисодий омилларни: Бухоро, Хоразм, Фарғона вилоятларида ва Тошкент шаҳрида ўрганиб чиқдик. Диарея касалликлари билан касалланган болали оилаларнинг ижтимоий-гигиеник тавсифига алоҳида эътибор бердик. Маълум бўлдики, 1 ёшгача бўлган болаларнинг саломатлигини белгиловчи омилларнинг 55 %и ижтимоий-гигиеник ва тиббий-ташкилий омилларга боғлиқ, яъни ҳаёт шароити ва турмуш тарзи билан боғлиқ. Тадқиқотлар натижасига биноан, биз текширган оилаларнинг кўпчилиги қониқарли уй-жой шароитида яшаган, лекин кўп оилаларнинг санитария маданияти паст даражада, оилаларда овқатланиш сифатига етарлича эътибор берилмаган, кўп оналар боланинг ёшига қараб парвариш қилиш қоидаларига риоя қилмаганлар.

Диарея касалликлари билан касалланган болаларнинг тиббий ҳужжатлари эксперт-тахлилидан ўтказилганда, бола ҳаётининг 1- ва 2- йилларида уларнинг саломатлик кўрсаткичларига тиббий биологик омиллар салмоқли таъсир қилиши аниқланди: онанинг ва боланинг ёши, боланинг туғилиши пайтидаги вазни, жинси, оилада туғилган болалар орасидаги интервал, вақтидан илгари туғилганлик, ҳомиладорлик пайтидаги она саломатлигининг ҳолати, ҳомиладорлик ва туғруқнинг қандай ўтганлиги, туғилган пайтда боланинг аҳволи, болани озиклантириш хусусияти ва бошқалар. Боланинг ёши катталашган сари унинг саломатлигига бу ва бошқа омилларнинг таъсири камайиб боради, уларнинг ўрнига ижтимоий-гигиеник ва тиббий-ташкилий омиллар келади. Тадқиқотлар ва амалий кузатувларимизнинг кўрсатиши бўйича, боланинг саломатлиги шаклланишида онанинг ўз саломатлигига бўлган муносабати, айниқса, ҳомиладорлик даврида катта таъсир кўрсатади. Даволаш-профилактика муассасаларига ўз вақтида мурожаат қилмаслик касаллик кечишини оғирлаштиради; ўз вақтида врачларга мурожаат қилинса, уларнинг олдини олиш мумкин бўлар эди. Оиладаги тиббий фаолликнинг пастлигини кўрсатадиган яна битта далил: ўткир диарея билан касалланган болаларнинг ҳар 4-5 тадан биттаси 6-15 кун ўтгандан кейин, жуда кеч врачларга мурожаат қилганлар. Кўпгина бемор болалар оналар хоҳламагани сабабли касалхонага кеч ётқизилган. Оналар бемор болаларни уй шароитида ўзлари даволаганлар (26,7 %дан 40,0 %гача), болалар тартибсиз равишда бир неча хил антибиотикларни қабул қилганлар. Уй шароитида бефойда даволанган бемор болалар кейинчалик касалхонага оғир аҳволда ётқизилганлар. Демак, шундай хулоса чиқариш мумкинки, 78,0–88,7% бемор болалар касалликнинг бошланғич босқичларида тиббиёт муассасаларига мурожаат қилмаганлар ва уй шароитида асоссиз равишда нотўғри даволанганла, бу эса диарея касаллигининг оғир асоратларига ва



нохуш оқибатларига сабаб бўлган. Диарея касаллиги билан касалланган болаларнинг бирламчи тиббий хужжатлари таҳлил қилинганда маълум бўлдики, касаллик шароитида диареянинг этиологияси аниқланмагач, улар асосиз равишда узоқ вақт давомида (5-7 кун) антибиотиклар билан даволанган, натижада, ич кетиш синдроми узоқ вақт давом этган. Адабиётларда келтирилган маълумотлар ва биз томонимиздан олинган натижаларга кўра, ўткир диарея касалликларини кўпчилик ҳолларда этиологик омилларига вируслар сабаб бўлади. Бу эса даволаш муолажаларида антибиотикларни қўлланганлиги нотўғри эканлигини кўрсатади. Юқорида санаб ўтилган барча омиллар касалликнинг оғир, асоратли ўтишига олиб келган, беморларнинг касалхонада узоқ вақт ётишига сабаб бўлган ва шунга яраша, диарея касалликлари натижасида иқтисодий зарар етган.

Диарея касаллигини даволаш нархи қанча бўлишини ўрганиш учун 94 та бемор текширувдан ўтказилди. Биз вирусли диарея касаллиги билан боғлиқ бўлган сарф-харажатларни соғлиқни сақлаш истикболларини, кейинчалик бўладиган иқтисодий самарадорликни кўзда тутиб кўриб чиқдик. Ўткир гастроэнтеритнинг иқтисодий сарф-харажатларини баҳолашни биз Марков усулида ўтказдик. Сарф-харажатларнинг статик моделини тузиш учун нарх-наволарни таҳлил қилдик. Унга тўғридан-тўғри бўладиган тиббий ва нотиббий харажатлар ва ота-оналар томонидан бўладиган (билвосита) харажатлар ҳам киритилди. Маълум бўлдики, болалардаги ўткир диареяларни барвақт ташхис қилиш, даволаш тактикасини тўғри танланишига ёрдам беради, касаллик асоратларининг олди олинади, беморларнинг касалхонада ётиш муддати қисқаради, шу орқали диарея касалликларидан келадиган иқтисодий зарарни камайтиради. Касалхонада ётиш муддати қисқартирилганлиги натижасида ҳар томонлама бўладиган сарф-харажатлар ўрта ҳисобда 20-30 % га қисқаради.

Болалардаги вирусли этиологияга эга бўлган ўткир диареяларнинг кечишидаги ўзига хос томонлар ва уларни даволаш, албатта, янгидан янги тадқиқотлар ўтказишни талаб қилади.

## ХУЛОСА

1. Ўзбекистондаги ўткир диарея касалликлари 77,5% ҳолларда вируслар орқали келиб чиққан. Вирусли диареялар 62,1% ҳолларда моно-инфекция кўринишида учрайди. Болалардаги моновирусли диареяларнинг этиологик тузилишида ротавирусли инфекциянинг улуши – 21,0%, норовирусли инфекциясининг – 17,0%, аденовирусли инфекциянинг – 14,0%, астровирусли инфекциянинг – 10,0% ташкил этади.

2. Вирусли диареялар мавсумий характерга эга бўлиб, улар кўпинча, обихаво совуқ бўлганда кўпроқ авж олади. Йил давомида турли мавсумларда вирусли диареялар орасида устунлик (доминантлик) ўзгариб туради. Ротавирусли инфекция билан касалланиш қиш-баҳор мавсумларида (январь-май) чўққига чиқади, норовирусли инфекция – декабрь-март ойларида авж

олади, аденовирусли инфекция – сентябрдан февралгача (куз-қиш мавсуми) ва астровирусли инфекция – октябрь-декабрь ойларида авж олади.

3. Турли ёш гуруҳларида вирусли диареяларнинг учраши ҳам турлича бўлади. 1 ёшгача бўлган болаларда моновирусли инфекциялар ичида этиологик жиҳатдан ротавирусли инфекция кўпроқ (32,1%) учрайди. Ротавирусли ва аденовирусли инфекциялар билан – 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болалар (мос ҳолда – 51,1% ва 62,6%), астровирусли ва норовирусли инфекциялар билан 3 ёшдан ошган болалар кўпроқ касалланадилар (мос ҳолда – 53,3% ва 59,2%).

4. Вирусли диареялар боланинг ёшига қараб турлича кечади. Ўткир вирусли ичак инфекциялари 1 ёшгача бўлган болаларда оғир ўтади. Боланинг ёши қанча кичик бўлса, клиник симптоматика шунча кучли ва давомли бўлади. 3 ёшдан катта бўлган болаларда вирусли диареялар енгилроқ ўтади, иситмалаш ва диарея узок давом этмайди.

5. Кўп ҳолларда рота-, норо-, адено- ва астровирусли инфекциялар ўртача оғир шаклида кечади (мос равишда 73,8 %, 75,4 %, 74,8 % ва 82,8 %). Вирусли этиологияга эга бўлган ўткир ичак инфекциялари клиник кечиши бўйича ўхшаш белгиларга эга бўлса-да, аммо уларни умуминфекцион синдром ҳамда ошқозон-ичак йўли зарарланиш синдромининг тез-тез учраши, давомийлиги ва яққоллиги бўйича фарқлаш мумкин. Бунда ИФА ва ПЗР ташхис усуллари ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

6. Ўзбекистон ҳудудида норовируснинг энг кўп учрайдиган генотиби – бу GII генотипидир. Норовирус инфекциясининг клиник намоён бўлиши вируснинг генотипига боғлиқ эмас. Филогенетик таҳлил кўрсатишича, Ўзбекистон ҳудудида айланиб юрган норовирус штамлари Жанубий-Шарқий келиб чиқишга эга. Аниқланган штамм Вьетнам ва Япон штамларининг рекомбинацияси натижасида юзага келган.

7. Ротавирусли инфекцияда энг кўп учрайдиган G генотиби – бу GI бўлади (56,3%), GII 21,7% ҳолларда топилади ва GIII – 10,8% ҳолларда учрайди. P-генотиплар орасида энг кўп учрайдиган генотип бу – P8 (69,8 %). Ротавирус генотиплари комбинацияси орасида 49,8% ҳолларда, G1P8 генотип комбинацияси учрайди.

8. Вирусли диареялар билан касалланган болаларни комплекс даволашда “Болалар Анаферони” препарати қўлланса, у беморларнинг вирус ажратиб чиқаришига яхши таъсир кўрсатади, вирус чиқариб ташлаш давомийлигини қисқартиради, организмни санациясига ёрдам беради ва шулар орқали касалхоналарда ҳамда болалар жамоаларида вирусли диарея касаллиги билан спорадик ва жамоада авж олиши мумкин бўлган касалланиш ҳолатларини пасайтиради.

9. Ижтимоий-гигиеник, тиббий-биологик ва тиббий-ташкилий омиллар ўткир диареяли касалликларнинг оғир кечишига таъсир кўрсатади ва оғир асоратлар ривожланишига имкон яратади.

10. Марков моделига биноан болалардаги ўткир диареяларда олдиндан тестлашни ўтказиш касалликдан келадиган зарарни 6,4%дан 13,7%гача қисқартиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тй.17.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ  
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ**

**АСИЛОВА МУХАЙЕ УБАЕВНА**

**ВИРУСНЫЕ ДИАРЕИ У ДЕТЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ:  
КЛИНИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

**14.00.10 – Инфекционные болезни  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Ташкент – 2015**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/B2014.5.Tib403.**

Докторская диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте вирусологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net))

**Научный  
консультант:**

**Мусабает Эркин Исакович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные  
оппоненты:**

**Andrej Grjibovski**  
MD. PhD, MPH, professor

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
доктор медицинских наук

**Вафакулов Саъдулло Хакимович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая  
организация:**

Научно-исследовательский институт детских инфекций  
Российской Федерации (Санкт-Петербург)

Защита состоится «14» мая 2015 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании научного совета 16.07.2013.Tib.17.02 при Ташкентской медицинской академии (100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре (зарегистрирована за №01).

Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «11» » апреля 2015 года.

(протокол рассылки № 01 от «11» » апреля 2015 года).

**А.Г.Гадаев**

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

**М.Ш.Каримов**

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

**Л.Н.Туйчиев**

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

## АННОТАЦИЯ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Острые диарейные заболевания на современном этапе остаются одной из важнейших проблем детской инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости, значительной частотой развития среднетяжелых и тяжелых форм, возможностью осложнений и высокой летальностью, особенно у детей грудного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется 2,5 млрд. случаев диарейных заболеваний, до 70% заболевших составляют дети до 14 лет. В 2008 году острые диарейные заболевания явились причиной 15% всех смертей детей первых 5 лет жизни на планете, уступив место лишь острой пневмонии (18%).

Этиологическая структура острых диарей у детей в последние годы во всем мире значительно изменилась. Если в предыдущие годы основными возбудителями острых диарейных заболеваний были бактерии – шигеллы, сальмонеллы, эшерихии, то в настоящее время 50-80% случаев острых диарей у детей обусловлены вирусами. Значительно выросло количество вирусных гастроэнтеритов, вызванных астровирусами и калицивирусами, и стало очевидным, что вирусные диареи представляют собой не только педиатрическую проблему.

Уровень заболеваемости детей различных возрастных групп колеблется (от 10% до 90%). Наиболее высокая заболеваемость наблюдается у детей в возрасте до двух лет. По мнению педиатров и неонатологов ротавирусная инфекция занимает первое место в структуре острых диарейных заболеваний у детей в возрасте до 1 года, составляя в некоторых регионах до 50-80% случаев.

В Европе в последние годы по поводу ротавирусной диареи ежегодно поступало в стационар от 72 до 77 тысяч детей в возрасте до 5 лет, то есть на каждую тысячу детей приходилось 3 случая госпитализации. У 21% детей причиной заражения стало внутрибольничное инфицирование. При этом истинная заболеваемость детей ротавирусной инфекцией еще остается не уточненной. У 30-55% детей с острой кишечной инфекцией ротавирусная инфекция является причиной госпитализации.

Следует отметить, что ещё недостаточно изучен целый ряд закономерностей, лежащих в основе вирусных диарей. В литературе отсутствуют данные, отражающие особенности клинического течения вирусных диарей различной этиологии у детей. Вместе с тем, изучение специфических клинических проявлений, характерных для каждой формы вирусных диарей, позволяет определить дифференциально-диагностические критерии, с помощью которых можно установить диагноз на ранних сроках заболевания и своевременно начать необходимую терапию. В настоящее время диагностика вирусных гастроэнтеритов остается недостаточно совершенной, поэтому сохраняется высокий процент нерасшифрованной острой кишечной инфекции. Также отсутствуют данные о

распространённости отдельных генотипов возбудителей вирусных диарей у детей в Узбекистане и их клиническая значимость. В литературе отсутствуют данные о специфической терапии вирусных диарей, что указывает на целесообразность разработки ранней, этиотропной терапии, с включением в нее наиболее эффективных препаратов. Для Республики Узбекистан остаются актуальными вопросы улучшения диагностики вирусных диарей установления клинико-лабораторных, эпидемиологических особенностей и разработка методов их лечения.

Представленные данные свидетельствуют об актуальности для Республики Узбекистан изучения проблемы вирусных диарей в целом, все это послужило **основанием** для проведения настоящего исследования.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ППИ-10 «Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации.** В мире научно-практические работы, направленные на изучение профилактики и лечения вирусных диарей проводились в таких крупных медицинских центрах, как Institute of Medical microbiology and Virology (АҚШ), Institute of Diagnostic Virology (Испания), National institute of Infections Diseases (Япония).

По сообщениям Центра по контролю и профилактике заболеваний CDC, в Соединенных Штатах Америки, на долю норовируса приходится более 90% всех случаев гастроэнтеритов вирусной этиологии (Washington, CDC). Ежегодно в этой стране регистрируется до 23 млн. случаев норовирусной инфекции. По всему миру около половины вспышек гастроэнтеритов связаны с норовирусной инфекцией, что является серьезной эпидемиологической проблемой.

По мнению специалистов Division of Infectious Disease Control, Norwegian Institute of Public Health посвященном изучению этиологии вирусных гастроэнтеритов у больных различных возрастных групп, уровень детекции вирусных патогенов составил 14,9%, норо- рота- сапо- и аденовирусы были выделены – у 6,5% , 6,1%, 0,8% и 1,5% больных соответственно. Астровирусы в данном исследовании не были обнаружены. В Южной Африканской Республике при спорадической заболеваемости острой кишечной инфекции астровирусы методом иммуноферментного анализа у больных острым гастроэнтеритом были обнаружены примерно с одинаковой частотой у детей и взрослых (4,8% и 3,1% соответственно). Кишечные аденовирусы были обнаружены у 1%-38% детей, больных острой диареей в Австралии, Корею, США, Франции, Германии, Таиланде, Великобритании, Южной Африке, Китае, Швейцарии, Финляндии, Италии, Бразилии, Нидерландах и Иране, а также у 2% здоровых детей.

В странах СНГ одним из ведущих центров, занимающихся, диареями заболеваниями является научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им.Н.Ф.Гамалея (Москва, Россия), по мнению специалистов которого, ведущее место в этиологии вирусных диарей занимают ротавирусы. По результатам исследований было доказано, что высокий уровень острыми диареями наблюдается в развивающихся странах, где каждый ребенок ежегодно переносит более трех эпизодов кишечной инфекции. Эпидемиологический процесс в этих странах характеризуется высокой смертностью, особенно среди детей раннего возраста: до 2,5-3,2 млн. случаев в год. В отличие от них в развитых странах уровень летальности от кишечных инфекций невысок, но в то же время заболеваемость и экономический ущерб от них весьма значительный. Этиологическая структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями не является постоянной, она может варьировать в различных регионах в зависимости от времени года.

Следовательно, данные Всемирной организации здравоохранения, зарубежных научных исследовательских центров, направленных на изучение вирусных диарей у детей, свидетельствуют о востребованности изучения эпидемиологии, совершенствования диагностики и профилактики данного заболевания.

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира и достигнутые успехи, многие аспекты вирусных диарей еще не нашли своего решения и заболеваемость увеличивается из года в год (Тимченко В.Н., 2011; Крамерь Л.В., Родионова Н.В., 2011; Усенко Д.В., Горелов Е.А., 2013; Vinje J. et al., 2000; Parashat V.D. et al., 2006; Shimizu H. et al., 2007; Siebenga J.J. et al., 2007). В Узбекистане изучено только клинические особенности ротавирусных диарей (Мусабаев Э.И. и др., 2006; Ибадова Г.А. и др., 2007; Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н. и др., 2009), нет практических исследований, посвященные изучению этиологической структуры вирусных диарей у детей, не исследованным остается вопрос о вкладе норо- рота-, адено- и астровирусов в возникновение инфекционного заболевания у детей. Отсутствуют четкие представления об эпидемическом процессе, его динамике, колебаний уровня заболеваемости. С практической точки зрения представляет большой интерес и фактически являются неизученными проблемами в нашем регионе оценка текущей эпидемиологической ситуации и сезонность инфекции.

Не изучены клинические проявления спорадических случаев норо-, рота-, адено- и астровирусной инфекций у детей в сравнительном аспекте. Следует отметить, что изучение специфических клинических проявлений, характерных для каждой формы вирусных диарей, позволяет определить дифференциально-диагностические критерии, с помощью которых можно установить диагноз на ранних сроках заболевания и своевременно начать необходимую терапию. Отсутствуют данные об особенностях возрастного распределения вирусных диарей у детей. Практически нет характеристик

молекулярно-генетического строения норо-ротавирусов в Узбекистане. Не разработанными остаются вопросы лечения детей с вирусными диареями. Представляет практическую значимость этиопатогенетическое обоснование целесообразности назначения и оценка эффективности противовирусной терапии при вирусных диареях у детей (Феклисова Л.В., 2002; Феклисова Л.В., Шербакова В.М., 2002).

В данной научной работе выявлены клинические, эпидемиологические, медико-социальные особенности вирусных диарей у детей и разработаны меры их лечения. Изучение и научное обоснование молекулярно-генетических строений диарейных вирусов, циркулирующих в Узбекистане, даст возможность выявления степени распространенности свойственных для нашей территории штаммов этих вирусов, и создать новую вакцину и выбрать подходящих вакцин для нашего региона.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ** отражена в следующих проектах:

государственные научно-технические проекты ИТСС 21-3 «Вирусные (адено, астро и ротавирусные) диареи у детей: распространённость, особенности клинического течения, исходы, лечение и разработка мер профилактики» (2009-2011) и АТСС 21.3 «Разработка новых подходов к диагностике и лечению вирусных диарей у детей на основе молекулярно-генетических технологий» (2012-2014).

**Цель исследования:** установить частоту вирусных диарей в структуре острых диарей, выявить клинические особенности вирусных диарей, составить молекулярно-генетическую характеристику рота-, норовирусов и определить социально-экономические аспекты диарей у детей. Разработать алгоритм диагностики и научно обоснованные подходы к лечению детей с вирусными диареями.

Для достижения цели работы поставлены следующие **задачи исследования:**

определить частоту встречаемости рота-, норо-, адено- и астровирусов в этиологической структуре острых диарей у детей;

выявить особенности сезонного распределения различных вирусных диарей в сравнительном аспекте;

установить особенности клинического течения вирусных диарей в зависимости от возраста детей;

провести сравнительную оценку клинического течения вирусных диарей (рота-, норо-, адено- и астровирусов). Разработать алгоритм диагностики вирусных диарей у детей;

составить молекулярно-генетическую характеристику рота- и норовирусов выделенных от больных;

разработать научно-обоснованный метод лечения вирусных диарей у детей;

установить факторы, влияющие на течение острых диарей у детей;

составить модель экономического ущерба от острых диарей у детей.

**Объектом исследования** явились 1050 детей, госпитализированные в



инфекционные стационары с диагнозом острые диарейные заболевания и ретроспективный анализ 600 историй болезней из Хорезмского, Бухарского, Ферганского вилоятов и г. Ташкента.

**Предмет исследования** - венозная кровь и сыворотка для проведения биохимических исследований и общеклинических исследований; фекалии для выявления патогенной и условно-патогенной флоры, выявления вирусных антигенов, проведения ПЦР диагностики, выделения геномного материала рота- и норовирусов, определения состояние микробиотопа кишечника и для оценки эффективности комплексного лечения с применением противовирусного препарата.

**Методы исследования.** Были использованы бактериологические, микробиологические, биохимические, общеклинические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые в Узбекистане определена распространённость среди детей острых диарей вирусной этиологии, что нацеливает на оптимизацию диагностического поиска с целью уточнения этиологии острых диарейных заболеваний;

установлена доля рота-, норо-, адено и астровирусной инфекций в этиологической структуре острых диарей у детей и доказана ведущая роль ротавирусов в структуре заболеваемости детей младшего возраста;

установлено, что для вирусных диарей характерна сезонность, и в разные сезоны на протяжении года происходит смена лидирующих вирусных диарейных заболеваний;

выявлены факторы, влияющие на развитие диарейных заболеваний у детей;

впервые выявлены региональные особенности клинического течения рота-, норо-, адено- и астровирусной моноинфекции у детей в зависимости от возраста, что необходимо учитывать при проведении терапии этим больным;

представлена сравнительная характеристика и установлены дифференциально-диагностические различия рота-, норо-, адено- и астровирусных диарей у детей;

впервые установлена молекулярно-генетическая структура норо- и ротавирусных диарей у детей в Узбекистане;

разработан алгоритм диагностики вирусных диарей у детей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

позволили раскрыть этиологическую причину острых диарей, относящихся к кишечным инфекциям с неустановленной этиологией. Установленная структура и частота встречаемости моновирусных диарей имеет непосредственное практическое значение, которое заключается в расширении знания практических врачей, оптимизирует диагностический поиск острых диарей и позволяет выбрать необходимую тактику лечения больных. Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость широкого внедрения ПЦР в повседневную практику;

доказанная эффективность метода ПЦР в диагностике вирусных диарей у детей, позволит повысить процент этиологической расшифровки острых диарейных заболеваний, своевременно начать адекватную терапию в первые сутки госпитализации, тем самым влиять на течение и исход заболеваний, снизить экономические затраты на лечение;

результаты изучения сезонных подъёмов вирусных диарей у детей, позволят своевременно проводить противоэпидемиологические мероприятия, установленные особенности клинических проявлений различных вирусных диарей позволят клиницистам провести их дифференциальную диагностику, и соответственно раннее выявление болезни, выявленные возрастные особенности клинических проявлений вирусных диарей необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий;

разработанный стандарт алгоритма обследования больных вирусными диареями, включающий оценку клинического течения болезни с использованием молекулярно-генетических методов исследования, позволит практическим врачам своевременно установить диагноз заболевания;

результаты исследования генома рота- и норовирусов имеют важное теоретическое значение, для прогнозирования появления новых эпидемически значимых видов этих вирусов и для проведения в дальнейшем вакцинопрофилактики;

результаты работы имеют значение для практической медицины, поскольку они раскрывают социально-экономические факторы развития острых диарей у детей, и предлагают проведение мониторинга риска возникновения острых диарей, что способствует снижению частоты диарейных заболеваний у детей;

разработан более эффективный метод лечения вирусных диарей у детей. Включение противовирусного препарата «Анаферон детский» в терапию вирусных диарей, способствует быстрой санации организма от вирусов и предупреждает развитие затяжных форм;

результаты диссертационной работы вносят существенный вклад в общее представление о вирусных диареях у детей. Данные диссертационной работы могут служить для последующих исследований по профилактике вирусных диарей у детей и также использованы в образовательном процессе медицинских ВУЗов.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается тем, что все цифровые данные клинико-диагностических, бактериологических, вирусологических и молекулярно-генетических исследований обработаны с использованием современных статистических методов.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Для уточнения этиологии острых диарейных заболеваний рекомендуется использование метода ПЦР в повседневной практике, что существенно улучшает диагностику, позволяет выявить наиболее значимые вирусные возбудители – рота-, норо-, адено- и астровирусы. При постановке диагноза острых диарейных заболеваний вирусной этиологии необходимо учитывать их основные эпидемиологические и клинические особенности:

сезонность заболевания (холодное время года); возрастные различия (ротавирусной и аденовирусной инфекцией чаще болеют дети 1 - 3 лет, ротавирусной и аденовирусной инфекцией – дети старше 3 лет), преимущественно среднетяжелое течение; характер диареи (стул преимущественно водянистый, желтого, зеленовато-желтого или коричневого цвета без патологических примесей), лихорадки, рвоты; слабо выраженный болевой синдром с локализацией болей – в околопупочной области живота; катаральные явления и метеоризм в небольшом проценте случаев; отсутствие выраженных изменений в гемограмме и копрограмме.

С целью оптимизации лечения детей, больных вирусными диареями в комплекс лечения рекомендуется включение с первых дней заболевания противовирусного препарата «Анаферон детский» в возрастных дозировках, курсом 5-7 дней.

Выявленные причинно-значимые медико-биологические и социальные факторы дают основания для проведения мониторинга риска возникновения острых диарей, и на их основании проведение различных мероприятий, приводящих к снижению частоты диарейных заболеваний у детей, а также ранней диагностике острых диарей у детей, способствует правильной тактике лечения, предотвращает осложнения заболевания, сокращает длительность пребывания больных в стационаре, и тем самым уменьшает экономический ущерб от диарейных заболеваний.

Разработанный нами алгоритм диагностики вирусных диарей у детей, повышает эффективность диагностики и может быть использован, в работе детских лечебных учреждений.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования были оформлены в виде руководства для врачей инфекционистов «Клиническое руководство по диагностике, лечению и профилактике диарей у детей до 5 лет в амбулаторно-поликлиническом звене» (Заключения от 14.08.2014 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан), методических рекомендаций «Ведение пациентов с инфекционной диареей», «Юкумли диарея беморларини парвариш қилиш» (Заключения от №8/70 от 15.03.2012 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан), и информационного письма «Регидратационная терапия препаратом “Регидратационная соль АТМ” (Заключения №0306 от 22.09.2011 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан) и внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ТашИУВ, в клиники НИИ вирусологии и в детскую инфекционную больницу №2 г.Ташкента. Полученные результаты исследования позволили улучшить качество диагностики и лечения, снизило частоту осложнений и пребывания на койке дней в стационаре.

**Апробация работы.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены в 13 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных конгрессах, конференциях, в частности, на Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей, диагностика, лечение и профилактика» (2010, Санкт-Петербург); X-

интернациональном симпозиуме, посвященном изучению ротавируса (2012, Бангкок) и в 11 республиканских, в частности, «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний» (2010, Ташкент); «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям» (2010, Ташкент); «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний» (2011, Ташкент); II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний (2012, Ташкент); «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней» (2013, Ташкент); «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний» (2013, Ташкент); межлабораторном заседании НИИ Вирусологии (2013, 2014, Ташкент); заседании Ученого Совета НИИ вирусологии (2013, 2014, Ташкент); заседании научного семинара при научном совете ТМА (2014, Ташкент).

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 6 в зарубежных журналах. 1 патент на официальную регистрацию программы для электронно-вычислительных машин.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, семи глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, содержит 200 страниц текста, 28 рисунков и 39 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

**В первой главе** диссертации - обзор литературы представлен анализ современного состояния этиологии и эпидемиологии, особенностей патогенеза, клиники и лечения вирусных диарей. На основании литературных данных по изучаемой проблеме, выявлены вопросы, не нашедшие своего решения, и требующие детального изучения и обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

**Во второй главе** диссертации описаны материалы и методы исследования. Работа выполнена в НИИ вирусологии на базе детской инфекционной больницы города Ташкента.

Проведено обследование 1050 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, госпитализированных в стационар, с диагнозом ОКИ в период 2009-2013 г.г. Из 1050 больных ОКИ у 814 выявлена вирусная инфекция, из них мальчиков было 412 девочек – 402. Из 814 больных вирусными диареями у 652 (80,1%) определена вирусная моноинфекция. Микст вирусная диарея выявлена у 162 больных (19,9%).

Для выявления особенностей клинического течения нами проведен анализ клинико-лабораторных данных детей с верифицированным

этиологическим диагнозом вирусная моноинфекция больные распределены в 4 группы: 1-ю группу составил 221 больной с ротавирусной диареей; 2-ю группу – 179 больных с норовирусной диареей; 3-ю группу – 147 больных с аденовирусной инфекцией; 4-ю – 105 больных с астровирусной инфекцией. Критериями диагностики вирусных диарей были анамнестические данные, короткий инкубационный период, контакт с больными, сезонность и результаты лабораторных исследований - отсутствие бактериальных возбудителей в фекалиях больных, и обнаружение вируса при ИФА и методом ПЦР. В зависимости от вида получаемой терапии, дети с вирусными диареями были разделены на две группы: 1 группа – основная группа, 291 больной (получавшие базисную терапию + анаферон детский), 2 группа – контрольная, 361 больной (получавшие базисную терапию). Оценку эффективности препарата «Анаферон детский» осуществляли путем сравнительного анализа клиничко-лабораторных данных.

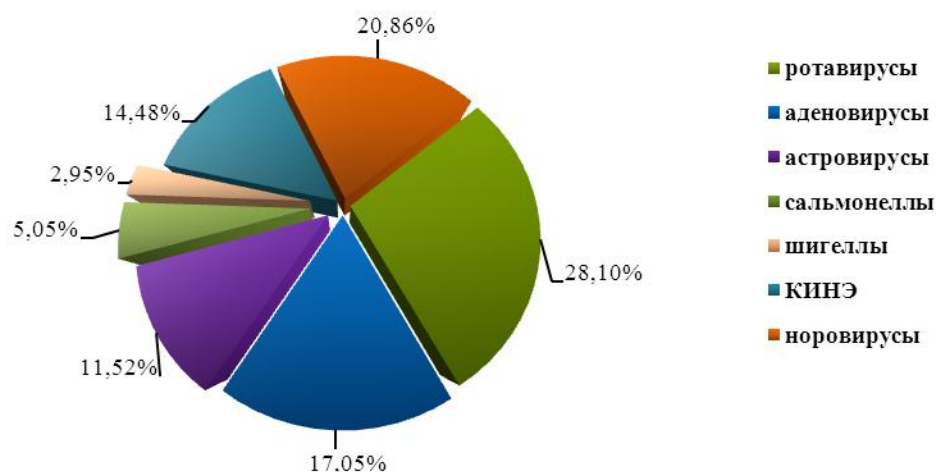
Проведен ретроспективный анализ 600 историй болезней по различным регионам Республики Узбекистан – Хорезм, Бухара, Фергана и г. Ташкента. По каждому региону проанализировано по 150 историй болезней детей острыми диареями различной этиологии, находящихся на лечении в областных инфекционных больницах и клиниках города Ташкента (4 ДИБ и 2 ДИБ).

**В третьей главе** диссертации освещены вопросы этиологии и эпидемиологии вирусных диарей у детей. Результаты наших исследований показали, что этиология острых диарей была расшифрована в 85,5% случаев методом ПЦР. Из 1050 образцов с острыми диарейными заболеваниями вирусные антигены были выявлены в 814 образцах, что в среднем за исследуемый период составило 77,52%.

Среди расшифрованных вирусных инфекций наиболее часто выявлены ротавирусы – у 295 больных, что составило 28,1%, норовирусы – у 219 (20,86%), аденовирусы – у 179 (17,05%) и астровирусы – у 121 (11,52%) больных. Бактериальная инфекция выявлена всего лишь в 8,0% случаев (у 84 больных), из них сальмонеллы обнаружены в 5,05% (у 53 больных) и шигеллы в 2,95% (у 31 больных). В 14,48% случаях, при наличии клинической картины острой диареи, этиологический агент не был выявлен используемыми методами диагностики. Возможно, причиной заболевания в этих случаях явились другие, не идентифицированные в данном исследовании патогены.

Полученные данные свидетельствуют о довольно высоком уровне заболеваемости вирусными диареями в регионе. В подавляющем большинстве случаев вирусные инфекции у детей протекали в виде моноинфекции (62,1%).

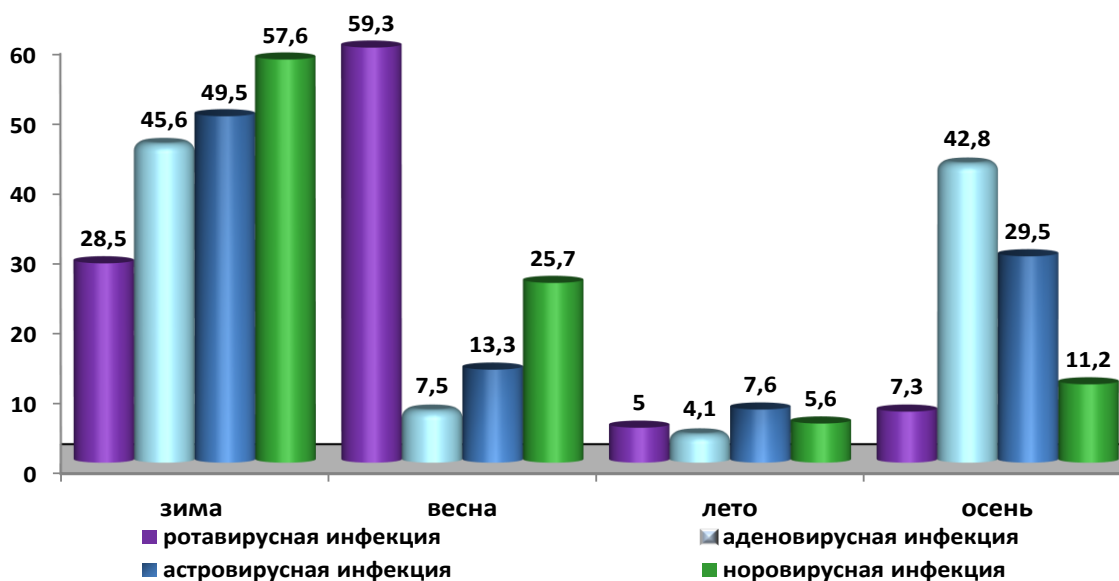
Установлено, что в этиологической структуре ОКИ среди расшифрованных моноинфекций преобладают ротавирусы (21,0%), ( $p < 0,001$ ) (рис.1).



**Рис. 1. Этиологическая структура острых диарейных заболеваний у детей (в проценте от общего числа обследованных)**

Высокий уровень заболеваемости ротавирусной инфекцией, по-видимому, обусловлен периодической сменой доминирующих типов ротавируса, антигенным разнообразием циркулирующих штаммов, также высокой контагиозностью возбудителя. Нами также в достаточно высоком проценте случаев выявлялись другие вирусные агенты: норо- 17,0%, адено- 14,0%, и астровирусы- 10,0%.

Анализ сезонной распространённости вирусных возбудителей показал, что частота встречаемости вирусных диарей в разные сезоны года варьирует, но эпидемический подъем наблюдается в холодные сезоны года (рис.2).



**Рис. 2. Частота выявления моновирусных диарей в разные сезоны года (в % от числа проб, собранных за весь период наблюдения)**

Зимой среди расшифрованных моно-инфекций преобладали норовирусы, (57,6%). Весной наблюдали доминирование ротавирусов (59,3%). Летом выявлены единичные случаи вирусных диарей у детей, но среди них в этом периоде чаще выявлена астровирусная инфекция (7,6%). Осенью лидировали аденовирусы (42,8%).

При изучении этиологической структуры вирусных моно-инфекций в зависимости от возраста больных детей нами установлено, что ротавирусы и аденовирусы доминировали в возрастной группе 1-3 года, норо- и астровирусы в возрастной группе 3-5 лет.

Изучение клинических проявлений моновирусных диарей в зависимости от возраста больных показало, что выраженность клинических признаков заболевания находилась в прямой зависимости от возраста детей.

При ротавирусной инфекции у детей основными симптомами заболевания были интоксикация, рвота и диарея, но частота их выявления и продолжительность различны в разных возрастных группах. Нами выявлено, что при ротавирусной инфекции с увеличением возраста больных увеличивалась частота диарейных проявлений, уменьшалась кратность рвоты. С возрастом больных чаще проявлялись катаральные явления, метеоризм. Детей в возрастных группах 1-3 года и 3-5 лет чаще чем в других группах беспокоили боли в животе.

При анализе возрастного распределения норовирусной диареи в разных возрастных группах нами установлены некоторые особенности в клиническом течении этой инфекции. Несмотря на то, что частота встречаемости рвоты во всех группах была одинаковой, кратность рвоты была различной у детей разного возраста. Рвота кратностью более 10 раз в сутки отмечена у детей в возрасте 1-3 года, ( $p < 0,001$ ). У детей в возрастной группе до 1 года преобладал диарейный синдром, выраженность и длительность которого с возрастом уменьшались.

Аденовирусная инфекция у детей до 1 года проявлялась более частой интоксикацией, лихорадкой, рвотой, и продолжительной диареей. У детей с 1 года до 3 лет аденовирусная инфекция протекала тяжелее и характеризовалась более длительной интоксикацией, лихорадкой, катаральными явлениями, рвотой и болями в животе. У детей 3-5 лет аденовирусная инфекция протекала в легкой форме, с менее длительной рвотой и диареей.

Астровирусная инфекция у детей 1-го года жизни в большинстве случаев начиналась с появления жидкого стула, повторной рвоты, а у детей 1-3 года и 3-5 лет в начале заболевания чаще отмечалась рвота и интоксикация. С возрастом кратность рвоты увеличилась, и рвота до 10 раз в сутки выявлена у 69% больных в возрасте 1-3 года и у 85,5% детей 3-5 лет. Рвота более 10 раз в сутки наблюдалась только у больных 1-3 года и 3-5 лет (6,9% и 5,4% соответственно). Обратная закономерность определялась в отношении диареи. Выявленность диареи и кратность патологического стула с возрастом уменьшились. Привлекает внимание то, что у детей до года в клинической картине доминирующим был диарейный синдром, который

отмечен в 100% случаев. Резюмируя результаты исследования, можно отметить, что для каждой возрастной группы вирусных диарей характерны некоторые свои клинические особенности. Чем младше возраст больного ребенка, тем выраженнее и продолжительнее клиническая симптоматика. Вирусные диареи у детей старше 3 лет чаще протекают в легкой форме с менее длительной лихорадкой и диареей. Редкую заболеваемость детей 3-5 лет, по-видимому, можно объяснить формированием поливалентного иммунитета к этому возрасту, что согласуется с данными В.Я. Зарубинского и др. (2012). Заболеваемость вирусными диарейми в возрастной группе 3-5 лет, возможно, связана с большим объемом контактов детей этого возраста, а также недостаточным соблюдением ими правил личной гигиены. В этом возрасте повышается риск заражения через грязные руки, немытые продукты питания.

Высокая заболеваемость детей раннего возраста, возможно, связана с особенностями иммунной системы детей этого возраста (незрелостью, отсутствием предшествующего иммунологического опыта), кратковременностью противовирусного иммунитета, а также с нарушениями формирования кишечного микробиотопа, который является регулятором иммунных реакций и одним из основных причин предрасположенности детского организма к кишечным инфекциям. Течение вирусных диарей у детей до 1 года с выраженной интоксикацией и диареей, свидетельствует об особенностях клинических проявлений. Следует отметить, что дети грудного возраста (в основном до 6 мес.) вирусными диарейми болели относительно редко и это по данным литературы связано с защитной ролью лактоглобулинов и лактатгерина, содержащихся в материнском молоке. Считают, что грудное молоко значительно снижает вероятность инфицирования детей, благодаря своим иммунопротективным свойствам.

**В четвертой главе** диссертации приведены результаты исследования клинических особенностей и лабораторные изменения при вирусных диарейми у детей. При изучении тяжести течения болезни в зависимости от возбудителя было установлено, что в большинстве случаев рота-, норо-, адено- и астровирусная инфекции протекали в среднетяжелой форме (73,8%, 75,4, 74,8 % и 82,8% соответственно).

Изучение клинического течения вирусных диарей в сравнительном аспекте показало их определенные различия. Ротавирусная, норовирусная и астровирусная инфекции чаще начинаются остро, в отличии от аденовирусной инфекции, которая имеет подострое начало. При ротавирусной диарейми основные клинические симптомы заболевания (рвота, диарея и повышение температуры тела) практически у всех больных появились одновременно. Начало норовирусной инфекции характеризовалось тошнотой, многократной рвотой на фоне интоксикации. Начало астровирусной инфекции в 97,8% случаев было связано с многократной рвотой на фоне удовлетворительного самочувствия больных (табл.1). Результаты проведенного сравнительного анализа клинического течения вирусных диарейми у детей указывают на следующие различия:



ротавирусная инфекция отличается от аденовирусной инфекции острым началом, выраженной лихорадочной реакцией, более частой, повторной рвотой, выраженной интоксикацией и характером диареи.

В клинической картине ротавирусной инфекции преобладают интоксикация, лихорадка и диарея, а при норовирусной инфекции – тошнота и многократная рвота. Фебрильная температура и диарея более чем в 10 раз чаще встречаются при ротавирусной инфекции, чем при норовирусной инфекции.

**Таблица 1**

**Сравнительная характеристика частоты встречаемости основных клинических симптомов вирусных диарей у детей**

Симптомы	РВИ n=221		НВИ n=179		АДИ n=147		АСИ n=105	
	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%
Острое начало	167	75,6*	172	96,1****	36	24,5**	71	67,6
Подострое начало	54	24,4*	7	3,9	111	75,5**	34	32,4
Интоксикация	203	91,9*	129	72,1****	125	85,0**	74	70,5****
Лихорадка	221	100*	140	78,2****	110	74,8	70	66,7****
Катаральные явления	101	45,7*	71	39,7	100	68,0**	32	30,5****
Рвота	214	96,8*	179	100****	103	70,1**	95	90,5****
Диарея	221	100	145	81****	147	100	102	97,1
Эксикоз I	181	81,9	171	95,5****	110	74,8**	95	90,5
Эксикоз II	40	18,1	8	4,5****	37	25,2**	10	9,5****
Боли в животе	45	20,4*	55	30,7	69	46,9**	19	18,1
Метеоризм	56	25,3*	57	31,8	72	48,9**	9	8,6****

Примечание:

- \* - достоверность различия между ротавирусной и аденовирусной инфекцией,
- \*\* - достоверность различия между аденовирусной и астровирусной инфекцией,
- \*\*\* - достоверность различия между ротавирусной и астровирусной инфекцией,
- \*\*\*\* - достоверность различия между ротавирусной и норовирусной инфекцией.

Сроки купирования таких симптомов как интоксикация, лихорадка и рвота более продолжительны при ротавирусной, чем при норовирусной инфекции. Клиническое течение аденовирусной инфекции отличается от рота- и астровирусной инфекций подострым началом, более редкой рвотой, более частым развитием эксикоза II степени, выраженными болями в животе и метеоризмом. Для астровирусной инфекции характерно острое начало,

частая, повторная, обильная рвота на фоне субфебрильной температуры и водянистая диарея. Следует отметить, что все клинические признаки были продолжительнее при аденовирусной диарее. Различная длительность и частота встречаемости симптомов гастроэнтерита, у больных вирусными диареями, по-видимому, обусловлена как индивидуальными характеристиками самого ребенка (восприимчивостью, преморбидным фоном, состоянием иммунного статуса и др.), так и генетическим разнообразием циркулирующих вирусов.

Учитывая схожую клиническую симптоматику в каждом отдельном случае, установить этиологический диагноз по клиническим симптомам достаточно сложно, то есть, нет абсолютно патогномичных симптомов для каждого отдельного вида вирусных диарей. Диагностика вирусных диарей возможна только при комплексном обследовании больных с использованием ИФА и ПЦР, но более значимым является метод ПЦР.

Для гемограммы при вирусных диареях были характерны нейтрофилез (особенно при ротавирусной диарее), лимфопении и небольшое увеличение СОЭ (чаще у больных аденовирусной диареей).

Копрограмма у детей, больных вирусными диареями в остром периоде указывала на гастроэнтеритическое воспаление. Мы согласны с мнением В.П. Малого (2011), что копрологические изменения при вирусных диареях, свидетельствующие об ускорении кишечного пассажа, обусловлены повышением эвакуаторной функции кишечника.

Изучение состояния микрофлоры кишечника показало, что у больных вирусными диареями чаще выявляются нарушения микробиотопа кишечника II и III степени. Возможно, что выявленные нами нарушения микробиотопа кишечника способствовали колонизации кишечной стенки и развитию инфекционного процесса.

**В пятой главе** диссертации представлены результаты изучения генотипирования норо и ротавирусов.

Настоящее исследование впервые раскрывает молекулярную эпидемиологию штаммов норовирусной инфекции, циркулирующих на территории Узбекистана. Установлено, что для норовируса преобладающим является генотип GII. Всего из 179 образцов норовируса, генотип GII был выявлен в 95,0% случаев, в 4,5% случаев выявлен генотип GI, одновременное наличие генотипа GII и GI было обнаружено в 1 случае, что составляет 0,5%.

Выявленная геногруппа GII является одной из наиболее распространённых геногрупп норовируса в мире (Noda, Fukuda et al., 2008; Zakikhany, Allen et al., 2012). Эпидемиологические характеристики норовирусной инфекции в Узбекистане не отличаются от полученных в других странах мира (Isakbaeva, Bulens et al., 2005).

Обнаруженный нами тип согласно Международному комитету по таксономии вирусов относится к группе вируса Гавайи (Hawaii virus) [U07611] (Hu/NLV/HV/1971/US) (Viruse July 2013). Выявленный генотип GII.P12/GII.12 является рекомбинантным. Рекомбинантный генотип GII.12 был описан относительно недавно и назван новым генотипом. Отмечены

вспышки норовирусной инфекции в США в период зимы 2009-2010 годов. В 16% случаев заболевание было вызвано этим генотипом, который ранее не выявлялся на территории США (Vega and Vinje, 2011). Немногом ранее, данный генотип вируса стал причиной вспышек заболеваний норовирусными инфекциями в Южной Корее (Won, Park et al., 2013). Выявленный новый генотип норовируса GII.12 представляет научный интерес, ввиду его малой изученности в мире. Поэтому требуются дополнительные исследования, которые могут разъяснить механизмы появления рекомбинантных штаммов норовируса. Изучение процессов рекомбинации и мутаций у норовируса являются важнейшим фактором, обуславливающим генетическое разнообразие инфекции по всему миру (Siebenga, Vennema et al., 2007). Генотип GII.P12, обнаруженный нами в ORF1, имеет индекс Р и ранее не описан в литературе. Последовательности нуклеотидов рORF1 названы в соответствии с их филогенетической кластеризацией. Генотип GII.P12, скорее всего, произошел от рекомбинации (в особенности с несколькими генотипами VP1), но существует потенциальная возможность для идентификации этой линии в отдельную ветвь генотипов рORF1, в сочетании с новым рекомбинантным генотипом капсида. Таким образом, генотип GII.P12 может измениться из буквенного обозначения неполного генотипа к полноценному генотипу со своим цифровым обозначением. Одна рORF1 последовательность, не менее 1300 нуклеотидов с концом конец 3' ORF1 достаточна для присвоения рORF1 отдельного генотипа. Прототипом для каждого типа рORF1 является последовательность требуемой минимальной геномной области, которая доступна в открытом доступе (Kroneman, Vega et al., 2013). На данный момент достаточных данных о GII.P12 нет в открытом доступе, требуются дополнительные исследования, которые позволили бы увеличить базу данных, чтобы выделить данный генотип в отдельную группу.

Филогенетический анализ показал Юго-восточное происхождение штаммов норовируса циркулирующих на территории Узбекистана. Выявленный штамм стал результатом рекомбинации Вьетнамского и Японского штаммов.

Клиническое проявление НВИ в нашем исследовании не зависело от генотипа вируса. Полученные данные сходятся с мнением большинства авторов о том, что клинические проявления норовирусной инфекции не зависят от генотипа вируса (Kirby and Iturriza-Gomara, 2012; Huynen, Mauroy et al., 2013; Mu, Thompson et al., 2013; Trainor, Lopman et al., 2013).

Изучение молекулярной характеристики ротавирусной инфекции проводилось в Узбекистане в 2007 году (Flem, Musabaev et al., 2009). В рамках проведенного исследования были получены данные о распространённости генотипов ротавируса. Так, согласно данным 2007 года превалировал генотип G1 в 58% случаев, далее следовал G2 в 25% случаев, среди Р генотипов превалировали Р8 и Р4 в 65% и 19% соответственно. Наиболее распространённые комбинации G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8, G12P8 и G12P6 составляли 79,6%. Сравнивая данные 2007 года и данные

полученные, нами, можно отметить, что выявляется некоторая стабильность в превалировании доминирующих генотипов. Однако, обнаружено появление нового штамма G9. Необходимо заметить, что данный генотип описан во всем мире как новый генотип и этот генотип все больше увеличивает свою долю в развитии ротавирусных гастроэнтеритов (Martinez-Laso, Roman et al., 2009; Abdel-Haq, Amjad et al., 2011; Nyaga, Jere et al., 2013).

В соседних странах Казахстане и Кыргызстане также проводилось изучение генотипного пейзажа ротавируса (Vainio, Latipov et al., 2013). Результаты данного исследования показывают схожую картину в распределении генотипов ротавируса. Причем генотипы G1P8 и G2P4 в Кыргызстане составляли 44%–64.7% и 12,7% соответственно, а в Казахстане 34,5-36,2% и 32,3% соответственно. Этот факт может говорить об общности эпидемиологии ротавирусной инфекции в регионе.

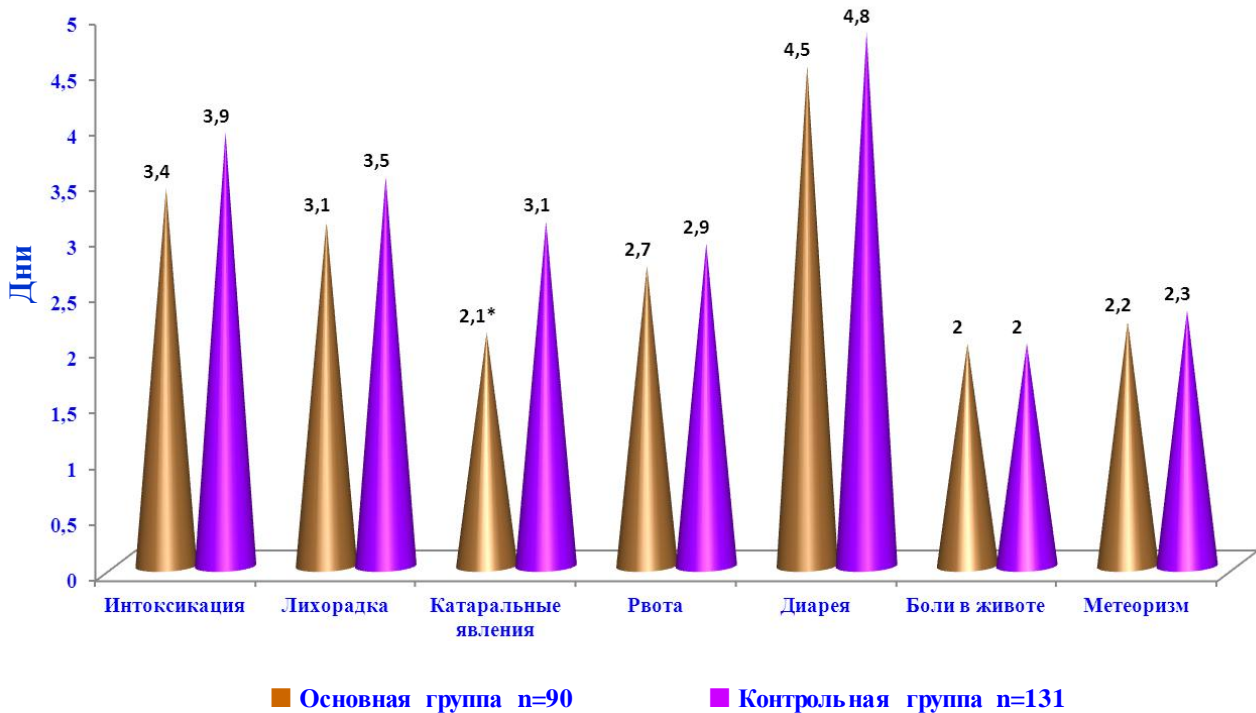
Согласно многочисленным данным, опубликованным по всему миру, не наблюдается зависимости клинико-лабораторного проявления болезни от генотипа ротавируса (Zuccotti, Meneghin et al., 2010; Tai, Huang et al., 2012; Kharchenko, Lavrukova et al., 2014).

**В шестой главе** представлены данные по изучению эффективности комплексного лечения вирусных диарей у детей. Несмотря на достигнутые успехи, все еще остается много нерешенных вопросов, касающихся принципов терапии вирусных диарей, особенно больных детского возраста. Учитывая отсутствие до настоящего времени специфической противовирусной терапии вирусных диарей, нами в лечении детей, был использован препарат “Анаферон детский”. Выбор препарата обусловлен особенностями фармакологической активности анаферона (обладает противовирусным и иммуномодулирующим действием). Преимуществом анаферона является то, что препарат не вызывает привыкания, не отмечено побочных эффектов, разрешен к использованию у детей с 6 месяцев. В зависимости от вида получаемой терапии дети с вирусными диареями были разделены на две группы: 1 группа – получавшие базисную терапию + анаферон детский (291 ребенок – основная группа), 2 группа – только базисную терапию, (361 ребенок – контрольная группа). Оценку эффективности препарата осуществляли путем сравнительного анализа клинико-лабораторных данных. Основная группа детей - получала «Анаферон детский» по лечебной схеме. Курс терапии составлял 5-7 дней (до выписки из стационара).

Оценка клинического течения ротавирусной инфекции показала, что включение в комплексную терапию препарата “Анаферон детский” не оказывало существенного положительного влияния на динамику болезни.

Так, практически у всех детей основной группы использование препарата привело к незначительному сокращению интоксикации ( $p > 0,05$ ), по сравнению с детьми, получавшими базисную терапию. Продолжительность гипертермии в основной группе была меньше, однако достоверных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено. Обращает на себя внимание отсутствие положительного влияния препарата

на общинфекционный синдром. Оценивая в целом динамику клинических проявлений болезни в основной и контрольной группах больных, можно прийти к выводу об отсутствии каких-либо существенных изменений в картине болезни. Продолжительность клинических симптомов была одинаковой у больных основной и контрольной групп, за исключением катаральных явлений, где выявлены достоверные различия ( $p < 0,001$ ) (рис.3).



**Рис 3. Длительность основных клинических симптомов при ротавирусной диарее на фоне различных методов лечения**

Аналогичные результаты получены при применении препарата “Анаферон детский” при норо-, адено-, и астровирусных диареях у детей.

На основании полученных результатов можно отметить, что применение препарата “Анаферон детский” при вирусных диареях практически не влияет на клиническое течение болезни (кроме продолжительности катаральных явлений).

Результаты исследования показали, что при вирусных диареях, несмотря на клиническое выздоровление, дети продолжают выделять с испражнениями вирус, и представляют эпидемиологическую опасность для окружающих как источник инфекции. Следует отметить, положительное влияние препарата “Анаферон детский” на продолжительность выделения вируса у больных с острыми вирусными кишечными инфекциями. Применение препарата способствовало снижению длительности персистенции вирусов (табл.2). Установлено, что при ротавирусной диарее на фоне применения противовирусного препарата процент положительных результатов детекции ротавирусного антигена снизился в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ).

При норовирусной инфекции у детей нами также выявлен положительный эффект препарата в отношении длительности выделения вируса. Элиминация вируса при норовирусной диарее в основной группе снизилась в 1,9 раза, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

В результате проведенного исследования установлено, что при клиническом выздоровлении, аденовирус элиминировал у 70,0% детей, через 10 дней после выздоровления – 96,7% детей, получавших комплексную терапию, в контрольной группе детей, получавших базисную терапию соответственно у 34,5% и 48,3% детей ( $p < 0,01$  и ( $p < 0,001$ ). Частота выделения вируса в основной группе снизилась в 2 раза, по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 2**

**Частота санации от вирусов в различные сроки в зависимости от проведенной терапии у детей, больных вирусными диареями**

Вид инфекции	Группы больных	Время исследования			
		На 5-7 сутки		Через 10 дней	
		абс	%	абс	%
Ротавирусная	Основная n=30	16	53,3*	22	73,3**
	Контрольная n=25	5	20,0	7	28,0
Норовирусная	Основная n=27	21	77,8*	27	100**
	Контрольная n=25	11	44,0	13	52,0
Аденовирусная	Основная n=30	21	70,0*	29	96,7**
	Контрольная n=29	10	34,5	14	48,3
Астровирусная	Основная n=30	24	80,0*	30	100
	Контрольная n=30	13	43,3	17	56,7

Примечание:

\* - достоверность различия между основной и контрольной группами при выписке;

\*\* - достоверность различия между основной и контрольной группами через 10 дней после выписки.

При астровирусной диарее после лечения противовирусным препаратом положительные результаты детекции антигенов астровируса снизились в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ).

Как известно, длительная экскреция вируса и большое число бессимптомных форм способствует циркуляции вируса и высокому уровню спорадической и вспышечной заболеваемости. Это нередко становится проблемой, в значительной мере усложняющей санитарно-эпидемиологическую обстановку в организованных детских коллективах.

По нашему мнению, причиной более длительного вирусывыделения может быть хроническое воспаление и атрофические изменения в тонком

кишечнике, что способствует нарушению абсорбции основных пищевых ингредиентов, а также нарушение микробиоценоза кишечника различной степени выраженности и наличие у больного других сопутствующих заболеваний.

По результатам исследований “Анаферон детский” содержит антитела к ИФН-гамма, аффинно очищенные в релиз-активной форме, и они оказывают специфические модифицирующее действие на антиген, к которому они выработаны, вызывая конформационные (пространственные) изменения в молекуле ИФН-гамма. Кроме того, выявлено, что релиз-активные антитела к ИФН-гамма усиливают взаимодействие ИФН-гамма с его рецептором и изменяют аффинность взаимодействия ИФН-гамма с антителами к ИФН-гамма. По-видимому, saniрующий эффект препарата Анаферона детского при вирусных диареях у детей, связан с его влиянием на интерфероновый статус этих больных. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения препарата “Анаферон детский” в комплексную терапию вирусных диарей у детей, что имеет важное значение, как для больного ребенка, так и для детской популяции в целом, поскольку этот препарат укорачивает длительность выделения вируса в периоде реконвалесценции и тем самым снижает уровень спорадической и вспышечной заболеваемости вирусными диареями.

Резюмируя результаты проведенных исследований можно отметить, что препарат “Анаферон детский” практически не влияет на клинические признаки вирусных диарей у детей (кроме катаральных явлений), но положительно влияет на продолжительность выделения вируса более, быстрой санации организма от вируса на фоне лечения. Следует отметить и безопасность препарата при лечении вирусных диарей. Учитывая доказанную лечебную эффективность, мы рекомендуем применение препарата в комплексном лечении вирусных диарей у детей для предотвращения внутрибольничного заражения при контакте больных детей с вирусными диареями в стационарных условиях.

**В седьмой главе** диссертации изучены социально-экономические аспекты диарейных заболеваний у детей.

Нами изучалась роль различных факторов, способствующих развитию острых диарейных заболеваний, в Бухарском, в Хорезмском, в Ферганском вилоях республики и в городе Ташкенте. При этом особое внимание обращено на изучение социально-гигиенических характеристик семей детей, заболевших диарейными заболеваниями. Установлено, что 55% факторов, определяющих здоровье детей первого года жизни, относятся к социально-гигиеническим и медико-организационным, то есть к условиям и образу жизни. Исследования показали, что, в основном, обследованные нами семьи проживали в удовлетворительных жилищных условиях, однако уровень санитарной культуры многих семей был низким, во многих семьях страдало качество питания, матери не придерживались правил ухода за детьми соответственно возраста ребенка.

Экспертный анализ медицинских документов детей, заболевших диарейными заболеваниями показал, что на 1-м и 2-м годах жизни ребенка наиболее существенное влияние на показатели их здоровья оказывают медико-биологические факторы, такие как возраст матери и самого ребенка, масса тела при рождении, пол, интервал между рождениями детей в семье, недоношенность, состояние здоровья матери во время беременности, течение беременности и родов, состояние ребенка при рождении, характер вскармливания и другие. С возрастом сила влияния этих и других факторов на состояние здоровья ребенка уменьшаются, уступая место социально-гигиеническим и медико-организационным факторам. Многочисленные исследования и практические наблюдения показывают, что на формирование здоровья детей большое влияние оказывает отношение женщины-матери к своему здоровью, особенно в период беременности. Несвоевременность обращения в лечебно-профилактические учреждения усугубляет течение болезней, возникновение которых в ряде случаев можно было бы предотвратить. На низкую медицинскую активность семей указывает тот факт, что обращается каждая четвертая-пятая семья на 6-15-й день заболевания с ребенком больным острыми диарейными заболеваниями. Многие больные дети были поздно госпитализированы из-за того, что матери занимались самолечением больного ребенка, (от 26,7% до 40,0%), беспорядочно получавшего по несколько антибиотиков в домашних условиях. Дети, с неэффективным лечением в домашних условиях, в дальнейшем госпитализированы в тяжелом состоянии. Можно сделать вывод о том, что 78,0-88,7% больных детей в начальных стадиях болезни не обращались в медицинские учреждения и получали необоснованное и неадекватное домашнее лечение, поскольку во многих случаях диагноз заболевания был не точным. Анализ первичных медицинских документов детей с диарейными заболеваниями показал, что этиологическая структура заболевания в стационарных условиях не расшифровывалась, в связи с этим не обосновано назначалась антибиотикотерапия в течение длительного времени (5-7 дней), что в дальнейшем приводило к затяжному течению диарейного синдрома. Данные литературы и результаты наших исследований подтверждают, что причиной острых диарейных заболеваний в большинстве случаев являются вирусы. Учитывая вирусную природу заболевания в лечении этих больных не было необходимости применения антибиотиков. Все вышеуказанные факторы приводили к тяжелому, осложненному течению болезни, нахождению больных в стационаре длительное время, и соответственно к экономическому ущербу от диарейных заболеваний.

В исследование по изучению стоимости диарейного заболевания без дифференцированного подхода было включено 94 пациента. Мы рассмотрели экономические издержки, связанные с вирусной диареей в аспекте возможных перспектив здравоохранения и социума в отношении прогнозируемой экономической эффективности предварительного тестирования. Оценка стоимости экономического бремени острого гастроэнтерита нами проведена по модели Маркова. Для построения



статической модели мы использовали показатели стоимостного анализа, в который включили прямые медицинские, немедицинские затраты и непрямые (косвенные) затраты, которые несут родители. Установлено, что ранняя диагностика острых диарей у детей, способствует правильной тактике лечения, предотвращает осложнения заболевания, сокращает длительность пребывания больных в стационаре, и тем самым уменьшает экономический ущерб от диарейных заболеваний. Результатом уменьшения продолжительности госпитализации стало уменьшения расходов по всем статьям, в среднем на 20-30%.

Особенности течения острых диарей вирусной этиологии у детей, и их лечение, безусловно, требуют дальнейших исследований.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Острые диарейные заболевания в Узбекистане в 77,5% случаев имеют вирусную природу. Вирусные диареи в 62,1% случаев встречаются в виде моно-инфекции. В этиологической структуре моновирусных диарей у детей доля ротавирусной инфекции составляет – 21,0%, норовирусной инфекции – 17,0%, аденовирусной инфекции – 14,0% и астровирусной инфекции - 10,0%.

2. Для вирусных диарей характерна сезонность, с частым выявлением их в холодное время года. В разные сезоны на протяжении года происходит смена доминирующих вирусных диарейных заболеваний. Пик заболеваемости ротавирусной инфекцией наблюдается в зимне-весенний период (январь-май), норовирусной - с декабря по март, аденовирусной - с сентября по февраль (осенне-зимний), и астровирусной инфекции с октября по декабрь.

3. Частота встречаемости вирусных диарей в разных возрастных группах варьирует. В возрастной группе до 1 года в этиологической структуре среди расшифрованных моно-вирусных инфекций превалирует ротавирусная инфекция (32,1%). Наиболее часто ротавирусной и аденовирусной инфекцией болеют дети от 1 до 3 лет (56,1% и 62,6% соответственно), астровирусной и норовирусной инфекцией – дети старше 3 лет (53,3% и 59,2% соответственно).

4. Вирусные диареи имеют свои возрастные особенности течения. Дети до одного года являются группами более тяжелого течения острых вирусных кишечных инфекций. Чем младше возраст больного ребенка, тем выраженнее и продолжительнее клиническая симптоматика. Вирусные диареи у детей старше 3 лет чаще протекают в легкой форме с менее длительной лихорадкой и диареей.

5. В большинстве случаев рота-, норо-, адено- и астровирусная инфекции протекают в среднетяжелой форме (73,8%, 75,4, 74,8 % и 82,8% соответственно). Острые кишечные инфекции вирусной этиологии хотя и имеют схожие клинические признаки, но их можно различить по частоте встречаемости, выраженности и продолжительности общеинфекционного

синдрома и синдрома поражения желудочно-кишечного тракта. При этом решающее значение для диагностики имеют методы ИФА и ПЦР.

6. На территории Узбекистана преобладающим генотипом норовируса является генотип GII. Клинические проявления норовирусной инфекции не зависят от генотипа вируса. Филогенетический анализ показал Юго-восточное происхождение штаммов норовируса циркулирующих на территории Узбекистана. Выявленный штамм стал результатом рекомбинации Вьетнамского и Японского штаммов.

7. При ротавирусной инфекции наиболее часто встречаемым G генотипом является GI (56,3%), GII выявляется в 21,7% и GIII в 10,8% случаев. Среди P генотипов, наиболее часто встречался генотип P8 (69,8%). Из комбинаций генотипов ротавируса в 49,8% случаев выявлялась комбинация GI P8 генотипа.

8. При применении препарата “Анаферон детский” в комплексной терапии детей с вирусными диареями, препарат оказывает благоприятное влияние на элиминацию вирусов, уменьшает продолжительность выделения вируса, способствует санации организма и тем самым снижает уровень спорадической и вспышечной заболеваемости вирусными диареями в стационаре и в детских учреждениях.

9. Социально-гигиенические, медико-биологические и медико-организационные факторы влияют на тяжесть течения острых диарейных заболеваний и способствуют развитию осложнений.

10. Применение предварительного тестирования при острых диареях у детей, согласно модели Маркова, сокращает текущее бремя заболевания от 6,4% до 13,7%.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of  
DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013. Tib.17.02 at the TASHKENT  
MEDICAL ACADEMY**

---

**THE RESEARCH INSTITUTE of VIROLOGY**

**ASILOVA MUKHAYYO UBAYEVNA**

**VIRAL DIARRHEA IN CHILDREN IN UZBEKISTAN:  
CLINICAL, DIAGNOSTIC AND MOLECULAR-GENETIC  
FEATURES**

**14.00.10 - Infectious diseases  
(medical sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Tashkent – 2015**

**The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б2014.5.Tib403**

Doctoral dissertation was carried out at the Research Institute of Virology.

Abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English) on the web page of scientific council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the Information-educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Erkin Isakovich Musabae v</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Andrej Grjibovski</b> MD.PhD,MPH, Professor
	<b>Botir Mirkhashimovich Tadjiev</b> Doctor of Medical Sciences
	<b>Sadullo Khakimovich Vafakulov</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading Organization:</b>	Scientific-research institute of pediatric infections, Russian Federation (Saint-Petersburg)

Defense will take place on «14» May 2015 at 14<sup>00</sup> at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.17.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobiy str. – 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Doctoral dissertation can be found in the information-resource center (registered number 01). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobiy – 2. Tel: (+99871) 150-78-25.

Abstract of doctoral thesis was sent on «11» of April 2015 year

(Distribution protocol 01 on «11» of April 2015 year)

**A.G. Gadaev**  
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**M.Sh. Karimov**  
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

**L.N. Tuychiev**  
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

## ANNOTATION OF DOCTORAL DISSERTATION

**Topicality and demand of the subject of dissertation.** Acute diarrheal diseases nowadays remain as one of the most important problem of pediatric infectious pathology due to high morbidity, high frequency of moderate and severe forms, potential complications and high mortality, especially among infants. According to World Health Organization (WHO), there are 2.5 billion of diarrhea cases are registered annually worldwide, up to 70% are children before 14 years. In 2008 acute diarrhea was a cause of 15% of all deaths in age <5 year in the globe, with only pneumonia leading (18%).

Etiologic patterns of acute diarrhea in recent years have significantly changed worldwide. If in earlier year's bacteria, currently 50-80% of all cases of acute diarrhea are caused by viruses. The incidence of acute gastroenteritis caused by astroviruses and caliciviruses have sufficiently grown, and it becomes obvious that viral diarrhea is no longer pediatric problem only.

The level of incidence in children of different age groups varies (from 10% to 90%). The highest incidence is reported in children before 2 year of age. In opinion of pediatricians and neonatologists, the rotovirus infection is number one cause in acute diarrhea in children of first year of age, consisting up to 50-80% of all cases.

In recent years in Europe there were annually, 72 to 77 thousands children <5 y admitted to hospitals with rotovirus diarrhea, so for every thousand children there were 3 cases of hospitalization. 21% of children had nosocomial route of infection. Meanwile, the real incidence of rotovirus infection is still not clear. 30-55% of children with acute intestinal infection, the rotovirus infection is a cause of hospitalization.

It is worth to mention, several patterns and mechanisms are not fully investigated. The data on clinical features of viral diarrhea of varying etiology is still lacking in literature. Along with that, investigation of features, specific for each form of viral diarrhea, allows to define differential-diagnostic criteria that help early diagnosis and timely treatment. At the moment the diagnostics of viral gastroenteritis is sufficient enough, so high proportion of acute intestinal infections remain unidentified. Also, the data on prevalence genotype patterns of viral diarrhea in children in Uzbekistan and its clinical significance is lacking. There is no data in literature, on specific therapy of viral diarrhea that calls for appropriateness of development of early ethiotropic therapy with use of most effective medications. In the Republic of Uzbekistan, the issues of introduction and improvement of diagnosis of viral diarrhea, clinical-laboratory and epidemiological features remain actual, as well as development of therapy of viral diarrhea.

The presented data indicate to actuality of problem, in general, and in particular for Uzbekistan, that is the justification the current study.

**Conformity of research to priority directions of development of science and technologies of the Republic of Uzbekistan.** The given work is implemented in compliance with priority areas of science and technology developments of the Republic of Uzbekistan SSTP-10 "Protection of population health due the

development of new technologies and methods of diagnosis, treatment and prophylaxis of the diseases”.

**Review of international scientific researches on the subject of dissertation.**

Around the world, the research studies targeted to investigate prophylaxis and treatment of viral diarrhea have been conducted in such big medical centers as the Institute of Medical Microbiology and Virology, USA; Institute of Diagnostic Virology, Spain; National Institute of Infectious Diseases, Japan.

In the United States, as reported by Centers for Disease Control and Prevention (USA), the norovirus is responsible for causing more than ninety percent of all cases of viral gastroenteritis (Washington, DC). Annually, in United States of America 23 million cases of norovirus infection is reported. Worldwide, half of all gastroenteritis outbreaks are associated with noroviruses, which remain a serious epidemiologic problem.

The specialists of the Division of Infectious Disease Control, Norwegian Institute of Public Health targeted to etiology of viral gastroenteritis in patients of different age groups, the detection rate of viral pathogens consisted 14,9%, norovirus, sapovirus and adenoviruses were detected in – 6.5%, 6.1%, 0.8% and 1.5% of patients respectively. Astroviruses in this study were not detected. In South African Republic in sporadic cases of acute intestinal infections astroviruses were detected by ELISA equally in adults and in children (4.8% and 3.1% respectively). Intestinal adenoviruses were detected in 1%-38% of children, with acute diarrhea in Australia, Korea, USA, France, Germany, Thailand, United Kingdom, South Africa, China, Switzerland, Finland, Italy, Brazil, Netherlands and Iran, as well as up to 2% of healthy children.

In CIS countries, one of the leading research centers working with diarrheas is a scientific research institute of microbiology and epidemiology after name of N.F. Gamaleya (Moscow, Russia) the researches of which believe that rotavirus is a leading cause of diarrheal diseases. The result of study had shown that high incidence of diarrhea is observed in developing countries where every child suffers more than three episodes of intestinal infection annually. Epidemiologic process in these countries is characterized with high mortality especially in children of early age: up to 2.5-3.2 million cases a year. In industrialized countries though, the mortality rate is low, but at the same time morbidity and economic burden is significantly high. Etiologic structure of acute intestinal infections is not consistent, and can vary in different regions depending on seasonality year.

Therefore the data of World Health Organization, international research centers investigating viral diarrhea in children, indicate acute demand in research of epidemiology, diagnostics and prophylaxis improvements of this disease.

**Degree of study of problem.** Despite multiple research studies that have been conducted in different countries and successes achieved, many aspects of viral diarrheas are yet to be solved and their morbidity is increasing every year (Timchenko N.V., Kramer L.V., Rodionova V.N. 2011; Usenko D.V., Gorelov E.A., 2013; Vinje J et al., 2000; Parashat V.D. et al. 2006; Shimizu H. et al., 2007; Siebenga J.J. et al., 2007). In Uzbekistan mostly clinical features of rotaviral

diarrhea have been studied (Musabaev E.I. et al., 2006; Ibadova G.A. et al., 2007; Daminov T.A., Tuychiev L.N. et al., 2009), there is few practical research dedicated to investigation of etiological structure of viral diarrhea in children; and the is question on contribution of noro-, roto-, adeno- and astroviruses in child infections, is still unanswered. Clear perceptions on epidemic process, its dynamics and morbidity fluctuations, are lacking. The investigation of current epidemiological situation and infection seasonality presents high practical interest, which has not been studied yet in our region.

Clinical presentations of sporadic cases of noro-, roto-, adeno-, and astroviruses have not been comparatively analysed. One has to notice, that study of specific clinical manifestations, typical of each form of viral diarrhea, allows to define differential-diagnostic criteria, for diagnosis at early stages and timely therapy. The data on age-specific distribution of viral diarrhea in children is also lacking. There is no molecular-genetic data on noro-, rotoviruses in children in Uzbekistan. The issues of therapy of children with viral diarrhea is still open. There is practical application for etiopathogenic justification of administration and effectiveness of antiviral therapy in viral diarrhea in children (Feklisova L.V., 2002; Feklisova L.V., Sherbakova V.M., 2002).

The present research reveals clinical, epidemiological, medical-social peculiarities and developes therapeutic measures. Research and scientific justification of diarrhea viruses, circulation in Uzbekistan, will allow to evaluate the degree of distribution of strains specific for our territory and develop new vaccine, as well as to select vaccines appropriate for our region.

The current available information is contradictory and disputable. This is all determines the need for improving the diagnostics and knowledge for regional peculiarities of epidemiology, clinic and medical-social aspects, molecular-genetic characteristics of most common viruses circulating in the Republic of Uzbekistan and improvements of therapy methods.

The presented data indicate the necessity of comprehensive research of the problem, support actuality in general, especially for Uzbekistan, and provide grounds for implementation of such research.

**Connection of dissertational research with the plans of scientific-research works** is reflected in following projects:

state scientific and technical project 21-3 “Viral (adeno, astro and rotoviruses) diarrhea in children: prevalence, clinical presentation, outcomes, treatment and prophylaxis measures development” (2009-2011);

state scientific and technical project 21-3 “Development of new approaches to diagnosis and treatment of viral diarrhea in children that are based on molecular-genetical technologies” (2012-2014).

**Purpose of research** is to detect incidence of viral diarrhea in the structure of viral diarrhea, to detect clinical features of viral diarrhea, to outline molecular-genetic characteristics of roto-, noroviruses and to identify social-economic aspects of diarrhea in children. To develop diagnostic algorithm and scientifically based, differentiated treatment approaches for children with viral diarrhea.

To achieve this goal the following **tasks of research** have been set:

- to detect proportion of rota-, noro-, adeno- and astroviruses in etiologic pattern of acute diarrheas in children;
- to detect features of seasonal distribution of varying viral diarrhea in comparison aspect;
- to detect clinical aspects of viral diarrhea by age groups of children;
- to conduct comparative assessment of clinical presentation of viral diarrheas (rota-, noro-, adeno- and astroviruses). To develop diagnostic algorithm of viral diarrheas in children;
- to characterize molecular-genetic features of rota- and noroviruses isolated from patients;
- to develop scientifically justified approach for treatment of viral diarrheas in children;
- to detect factors that influence clinical presentation of acute diarrheas in children;
- to develop economic model of burden of acute diarrhea in children.

**Object of research** were 1050 children, hospitalized to profile infectious hospitals, with diagnosis acute diarrhea, in the period of 2009-2013. Besides, in 2006 through 2009, we conducted retrospective analysis of 600 medical histories in variety of regions of the Republic of Uzbekistan – Choresm, Bukhara, Fergana and Tashkent city.

**Subject of research** - blood, serum to conduct biochemical and general clinical assays; Feaces to detect pathogenic and opportunistic flora, to detect viral antigens, to conduct PCR assays, to detect genetic sequence of roto- and norovirus, to detect intestinal microbiota condition and to evaluate effectiveness of complex therapy with antiviral medication;

**Methods of research.** There were bacteriological, microbiological, biochemical, clinical, genetic and statistical methods of investigation used.

**Scientific novelty of dissertational research** consists in the following:

- for the first time we have identified prevalence of acute viral diarrhea in children in Uzbekistan, which in turn suggests optimization of diagnostic search to specify etiology of acute diarrheal diseases;

- we detected proportional distribution of rota-, noro-, adeno- and astroviral infection in etiological structure of diarrhea in children and proved leading role of rotaviruses in morbidity of younger age children;

- we detected seasonality of viral diarrheas, and that in each season has its specific leading viral diarrheal disease;

- we identified factors that affect progress of diarrheal disease in children;

- for the first time we identified regional peculiarities of clinical course of rota-, noro-, adeno- and astroviral mono-infections in children of different age groups;

- for the first we provided comparative characteristics and detected differential diagnostic differences of rota-, noro-, adeno- and astroviral diarrhea in children;

- for the first time we detected molecular-genetic structure of rota- and norovirus diarrhea cases in children in Uzbekistan;

- we developed diagnostic algorithm of viral diarrhea in children;

- we have proven effectiveness of antiviral Anaferon Pediatric in children with



viral diarrhea.

**Practical results of research** consist in the following:

the results of the study allowed for detection of etiologic causes of viral diarrhea, used to be referred as intestinal infections of unknown origin. The detected structure and frequency of monoviral diarrheas has direct practical application resulting in broadening physician's knowledge, optimization of diagnostic approaches and allow for taking adequate approaches to treatment.

the study results emphasize significance of broader application of PCR evaluation in daily practice.

proved effectiveness of PCR method in diagnosis of viral diarrhea in children, shall allow to elevate proportion of etiologic detection of diarrheal infections, to timely initiate adequate therapy within 24 hours of hospitalization, thus to influence course and outcome of the disease, to decrease economic expenses for treatment.

the results of seasonality of viral diarrhea in children, will allow for timely antiepidemic measures. The detected clinical features of different viral diarrhea in children will let the clinicians to conduct differential diagnosis and in turn to diagnose early. The detected age dependant features of clinical manifestations have to be considered when deciding on therapy approaches.

the developed standard diagnostic algorithm of patients with viral diarrhea, that includes assessment of clinical presentation of the patient, with use of molecular-genetic assays, would allow the practitioners to timely diagnose.

the results of genomic study of roto- and noroviruses have important theoretic significance to forecast the emergence of new viral types with epidemic importance and further vaccine prevention.

the results of the study have significance for practical medicine, because they reveal social-economic factors of viral diarrhea in children. We suggest implementation of acute diarrhea risk monitoring to decrease the incidence of diarrhea disease in children.

more effective treatment method was developed for viral diarrhea in children with inclusion of antiviral preparation – Anaferon pediatric, that has positive effect to clinical course of the disease, prevents chronic forms and shortens terms of virus elimination.

the results of the dissertation provide significant contribution into general perception on viral diarrhea in children. The study data can provide ground to further studies on development of prevention of viral diarrhea and also used in education curricula of Medical Institutions.

**Reliability of the obtained results** can be supported by the fact that all digital data of clinical-diagnostic, bacteriologica, virological and molecular-genetic studies have been processed and analysed with modern statistic methods.

**Theoretical and practical value of results of research** is that the statements inferred by the researcher provide significant contribution in the study of clinical and diagnostic features of viral diarrhea in children. PCR is recommended in routine practice to identify etiological cause of acute diarrhea, which will improve diagnostic and allow detecting the most significant viral causes – roto-, noro-,

adeno- and astrovirus. To diagnose acute viral diarrhea one have to consider major epidemiologic and clinical features:

season of infection (colder periods of the year);

age group (rotovirus and adenovirus is more common among 1 - 3 olds, astroviral and noroviral infection – children above 3 years), predominantly moderate severity;

diarrhea features (stool is predominantly watery, yellow, greenish-yellow or brown color with no other pathologic additions), fever, vomiting;

mild pain syndrome with pain localization – in periumbilical region;

catarrhal symptoms and meteorism in small portion of cases;

absence of profound changes in blood and stool tests.

To optimize the therapy of children with viral diarrhea the treatment regimen it is recommended to include antiviral drug Anaferon Pediatric by age dose, for 5-7 days.

The detected cause-effect medical-biological and social factors provide ground to implement monitoring of risk of acute diarrhea as well as to conduct varying measures, to decrease incidence of acute diarrhead in children, early diagnosis of acute diarrhea in children, ensure proper therapy, prevent complications, decrease days of hospitalization, thus reduce ecomic burden of diarrheal diseases.

The diagnostic algorithm for viral diarrhea in children, developed in this study, enhance effectiveness of diagnosis and can be utilized in practice of pediatric medical facilities.

**Realization of results research.** The results of the study were published as clinical guidelines for infectionists «Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prophylaxis of diarrhea of children before 5 year of age in primary healthcares facilities» (Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from 14.08.2014) methodological recommendations « Management of patients with infectious diarrhea» (Resolution №8/70 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from 15.03.2012), and information bulletin «Rehydration therapy with preparation “Rehydration sult ATM» (Resolution №0306 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan from 22.09.2011) and introduced in education curricula of the deparment of infectious diseases of TIPME, hospital of RIV and pediatric infectious diseases hospital #2, Tashkent. The obtained results allowed to improve the quality of diagnosics and treatment, decreased the complication rate and number of days in the hospital by 35%.

**Approbation of work.** The main provisions contained in the thesis presented and reported at 13 scientific conferences, including two international congresses, conferences, in particular, on the All-Russian annual congress «Infectious diseases of children, diagnosis, treatment and prophylaxys» (Saint Petersburg, 2010), 10<sup>th</sup> International Symposium on Rotavirus Studies (Bangkok, Thailand, 2012), Scientific-applied conference «Actual problems of infectious diseases» (Tashkent, 2010), Scientific-practical conference «Modern approaches in medical aid for children» (Tashkent, 2010), Scientific-practical conference «New technologies in diagnosis and treatment of infectious diseases» (Tashkent, 2011), II Scientific-

practical conference on infectious diseases (Tashkent, 2012), Scientific-practical conference «Innovation and integration processes in study of infectious and parasitic diseases» (Tashkent, 2013), Scientific-practical conference «New in epidemiology, diagnostics, and treatment of infectious diseases» (Tashkent, 2013), Interlaboratory meeting of SRIV (2013, 2014), Scientific Board Meeting of SRIV (2013, 2014), Scientific Board Meeting of RIV – scientific workshop of dissertation paper (2013, 2014), Appraisal Board Session of the Department of Infectious Diseases (2014), Scientific Conference on Infectious Diseases (2014, Tashkent).

**Publication of results.** On the topic of the dissertation is published 38 scientific papers, including 6 in foreign journals. 1 patent for the official registration of computer programs.

**Dissertation structure and volume.** The dissertation consists of an introduction, seven chapters of research conducted by the applicant, conclusion, findings and practical recommendations, as well as the list of references. The dissertation contains 200 pages of text, 28 figures and 39 tables.

## MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

**In the introduction** the urgency of the thesis, formulated the goal and objectives of the study, the main points to be defended, given scientific novelty and scientific and practical significance of the results provides information about testing and publication of the results of work, scope and structure of the short dissertation.

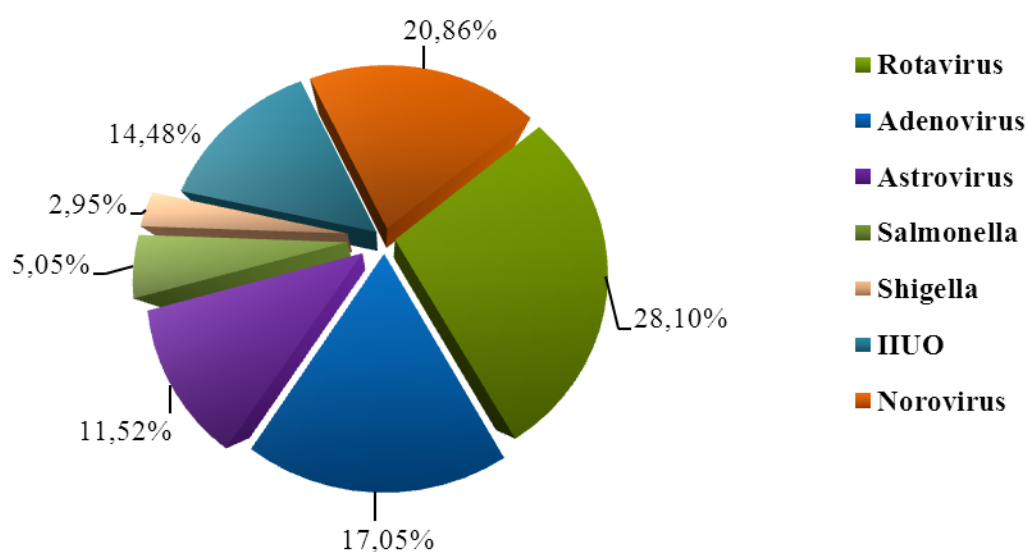
**The first chapter** of the dissertation presents the literature review with analysis of current state of epidemiology and etiology, pathogenesis features, clinics and treatment of viral diarrhea. The literature data in the topic of interest, defines questions that are yet to be solved, to be thoroughly studied, justifies actuality and need for the given topic.

**The second chapter** of the dissertation describes materials and methods of the research, the work conducted at Scientific Research Institute of Virology, at the basis of pediatric infection hospital of Tashkent. There were 1050 children at the age of 6 months to 5 years, hospitalized with acute intestinal disease that were studied in 2009-2013. Of 1050 patients 814 had viral infection, 412 were boys 402 were girls. Of 814 patients with viral diarrhea 652 patients (80.1% of cases) had viral monoinfection. Mixed viral diarrhea were detected in 162 (19.90%). To detect clinical features we conducted analysis of laboratory data of children with verified viral monoinfection and four groups identified: 1-st group - 221 patients with rotovirus diarrhea; 2-nd group – 179 patients with norovirus diarrhea; 3-rd group - 147 patients with adenoviral infections; 4-th – 105 patients with astrovirus infection. Diagnostic criteria of viral diarrhea were anamnesis data, short incubation period, contact with sick, seasonality and laboratory results – absence of bacterial pathogens in feces of the patient, and detection of the virus by ELISA and PCR. Depending on therapy, children with viral diarrhea were divided into two groups: 1 group – main group 291 patients (basic therapy + Anaferon pediatric), 2

group – control 361 patients (basic therapy). Effectiveness evaluation of the medication was conducted by comparative analysis of clinical and laboratory data.

A retrospective analysis was conducted of 600 patient histories of different regions of Uzbekistan – Khorezm, Bukhara, Fergana and Tashkent city. In each region there were 150 histories of children with acute diarrhea, hospitalized in oblast infectious hospitals and clinics of Tashkent city (4<sup>th</sup> Pediatric Hospital and 7th Pediatric Hospital)

**The third chapter** of the dissertation is dedicated to etiology and epidemiology of viral diarrhea in children. The results of our examinations showed PCR method could detect cause of acute diarrhea in 85.5% of all cases. Out of 1050 samples of acute diarrhea viral antigens could be detected in 814 samples which in general consisted 77.52% for the study period (Fig. 1).

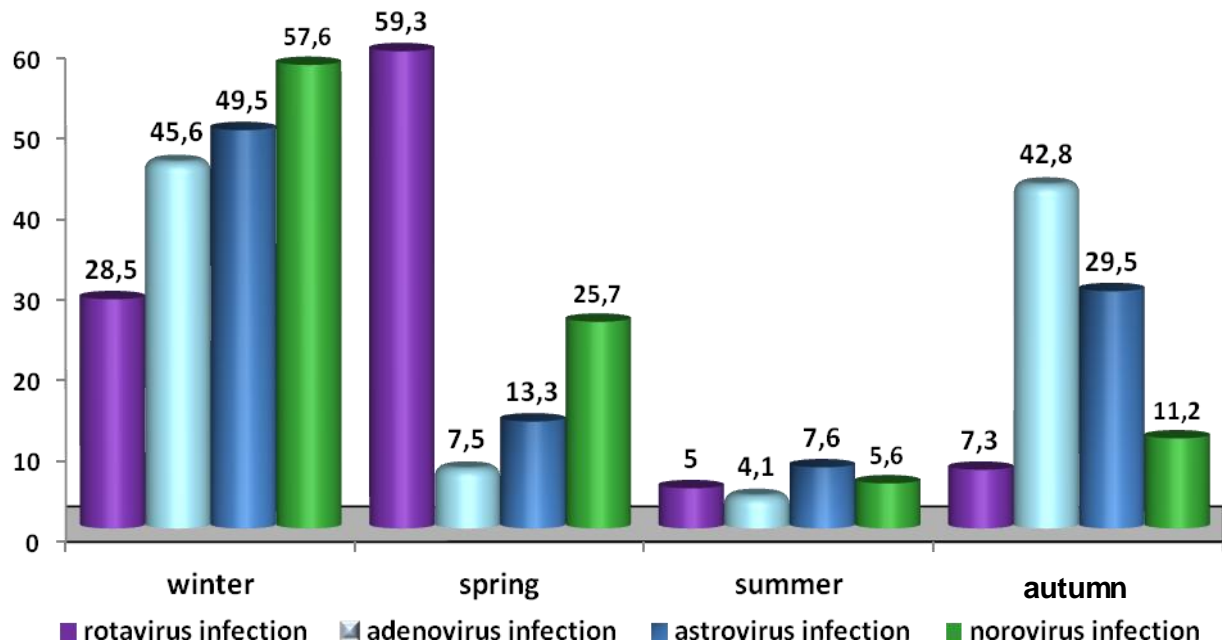


**Fig. 1. Etiologic structure of acute diarrhea in children (in percents of total number of studied)**

Among diagnosed viral infections rotovirus is the most common - in 295 patients (20.86%), adenoviruses in 179 (17.05%) and astroviruses – in 121 (11.52%) patients. Bacterial infection in detected in 8.0% of all cases (in 84 patients), of them Salmonella – 5.05% (53) and Schigella – 2.95% (in 31 patients). In 14.48% of all cases presented as acute diarrhea the causal agent could not be detected with this diagnostic method. Possible those cases had some other causal agents, not identified in this particular study. The obtained data indicate high morbidity rate of viral diarrhea in the region. In majority of the cases viral infections of children were presented as mono-infections (62.1%). It was detected, that in etiologic structure of acute intestinal infection (AII) among diagnosed mono-infections rotavirus prevails (21.0%), ( $p < 0,001$ ). High rates of rotavirus infections, obviously, is determined by periodic replacements of dominating types of rotavirus, antigenic diversity of circulating strains, as well as high infectiousness

of the agent. We also detected, quite often, other viral agents: noro- (17.0%), adeno- (14.0%), and astrviruses - (10.0%).

Analysis of seasonal distribution of viral agents showed, that rate of viral diarrhea varies in different seasons, but epidemic rise is observed in colder times of the year (Fig. 2).



**Fig. 2. Detection rate of mono-viral diarrhea in different seasons of the year (in % of all samples collected for the entire period of the study)**

Among the detected mono-infections, in winter, the noroviruses prevailed (57.6%). Rotoviruses dominated in spring (59.3%). In summer there were single cases of viral diarrhea detected in children, but in this season astrovirus infection was detected more often (7.6%). Adenoviruses were the leading cause in autumn (42.8%). In study of etiologic structure of viral mono-infections by the age of patients we detected, that rotaviruses and adenoviruses dominated in the age group of 1-3 years, noro- and astroviruses in age group of 3-5 years. Investigation of clinical manifestations of monoviral diarrheas by the age of patients showed, that clinical manifestations of disease was directly related with the age of patients.

In rotavirus infection of children the main symptoms were intoxication, vomiting and diarrhea, but the rates of the symptoms and duration of symptoms can vary in different age groups. We detected that in rotavirus infection older children showed increase of diarrhea episodes and decrease of rate of vomiting. Older patients showed more catarrhal manifestations, meteorism, though children of 1-3 years of age were often presented with abdominal pain.

In analysis of age distribution of norovirus diarrhea by age groups we detected some specific patterns of these infections. Despite the fact that vomiting rate was similar in all age groups, the number of episodes of vomiting varied. Vomiting more than 10 times a day was detected in children of 1-3 year, ( $p < 0.001$ ). Diarrhea was mostly recorded in children younger 1 year. In this group

age diarrheal syndrome prevailed, where severity and duration decreasing with age.

Adenovirus infection in children younger 1 year was presented with more frequent intoxication, fever, vomiting and prolonged diarrhea. Children of 1 to 3 year of age presented with more prolonged intoxication, fever, catarrhal manifestations, vomiting and abdominal pain. In children of 3-5 year of age adenovirus infection was mild, with less lasting vomiting and diarrhea.

Astrovirus infection in children of first year of life in most of the cases would start with watery diarrhea, repeated vomiting, and in 1-3 year olds and 3-5 year olds would onset with more frequent vomiting and intoxication. With older age the number of episodes of vomiting increased with more than 10 times a day in 69% of patients of 1-3 year and 85.5% of children of 3-5 year. Vomiting over 10 times a day was observed only in patients of 1-3 year and 3-5 year groups (6.9% and 5.4% respectively). Inverse relationship was noticed with regards to diarrhea. Severity and frequency of diarrhea decreases with age. It is remarkable that, in infants diarrheal syndrome would dominate in clinical presentation, identified in 100% of cases. To summarize the results of the study, it can be noticed that viral diarrhea is age specific. The younger the child, the more prominent and longer are the clinical symptoms. Viral diarrhea in children older 3 year is often mild with shorter febrile period and diarrhea. Lower morbidity rate in age of 3-5 year, probably can be explained by formation of polyvalent immunity by this age, which conforms with data of Zarubinsky and al (2012). Morbidity in age group of 3-5 year, possibly, is associated with large amount of personal contact among children of this age, as well as insufficient compliance to personal hygiene. In this age there is a high risk of infection through dirty hands, and meals.

High morbidity in early age is probably, associated with characteristics of child immune system (immaturity, absence of previous immunologic experience), short-term antiviral immunity, as well as failures in formation of intestinal microbiotop, which is regulator of immune responses and one of the causes of child predisposition to intestinal infections. The course of viral diarrhea in children less than 1 yr with prominent intoxication and diarrhea, witnesses towards specifics of clinical presentation. It is worth to mention, that children of less than 6 month of age were very rare infected with viral diarrhea, that refers to literature data that it is associated with protective role of lactoglobulins and lactatgerins, contained breast milk. It is believed that breast milk decreases probability of infection due to its immunoprotective properties.

**The fourth chapter** of the dissertation presents the results of clinical and laboratory changes in viral diarrhea. Investigating the severity of the course of disease depending of the viral agent it was detected that in majority of cases rota-, noro-, adeno- and astrovirus infections would last in moderate presentaion (73.8%; 75.4; 74.8 % and 82.8% respectively).

Clinical presentation of viral diarrheas shows certain differences. Rotavirus, norovirus and astrovirus infection generally has sudden onset, and adenovirus - subonset. In rotaviral diarrheas majority of the clinical symptoms (like vomiting, diarrhea and fever) developed at the same time in almost all patients. The onsets

of norovirus infection started with nausea, multiple vomiting and intoxication. The astrovirus infection in 97.8% of cases was associated with multiple vomiting at well condition (Table 1).

**Table 1.**

**Comparative characteristics. Viral diarrhea, clinical symptoms rate in children**

S y m p t o m s	Rotavirus n=221		Norovirus n=179		Adenovirus n=147		Astrovirus n=105	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Acute onset	167	75.6*	172	96.1*****	36	24.5**	71	67.6
Subacute onset	54	24.4*	7	3.9	111	75.5**	34	32.4
Intoxication	203	91.9*	129	72.1*****	125	85.0**	74	70.5***
Fever	221	100*	140	78.2*****	110	74.8	70	66.7***
Catarrhal manifestations	101	45.7*	71	39.7	100	68.0**	32	30.5***
Vomiting	214	96.8*	179	100*****	103	70.1**	95	90.5***
Diarrhea	221	100	145	81*****	147	100	102	97.1
Dehydration I	181	81.9	171	95.5*****	110	74.8**	95	90.5
Dehydration II	40	18.1	8	4.5*****	37	25.2**	10	9.5***
Abdominal pain	45	20.4*	55	30.7	69	46.9**	19	18.1
Meteorism	56	25.3*	57	31.8	72	48.9**	9	8.6***

- \* - Statistical significance between rotavirus and adenovirus infection,
- \*\* - Statistical significance between adenovirus and astrovirus infection,
- \*\*\* - Statistical significance between rotavirus and astrovirus infection.
- \*\*\*\* - Statistical significance between rotavirus and norovirus infection.

The results of comparative assessment of clinical presentation of viral diarrhea of children shows following distinctions: rotavirus infection differs from adenovirus infection by abrupt onset, prominent fever, more frequent, recurrent vomiting and high intoxication and specific diarrhea.

The rotavirus infection is mainly presented with intoxication, fever and diarrhea, and norovirus infection is presented with nausea and multiple vomiting. Febrile temperature and diarrhea for than 10 times a day is more common for rotavirus infection, than for norovirus infection. Also the symptoms as

intoxication, fever and vomiting are observed for longer period in rotavirus infection, rather than norovirus infection.

Clinical presentation of adenovirus infection differs from rota- and astrovirus infection with subacute onset, less frequent vomiting, more often grade 2 dehydration, prominent abdominal pains and meteorism. Astrovirus infection is characterized with acute onset, frequent, recurrent, and profuse vomiting with subfebrile temperature and watery diarrhea. It is notable, that duration of clinical signs and symptoms were longer in adenovirus diarrhea. Varying length and frequency of gastroenteritis symptoms, probably is determined by individual factors of sick child (susceptibility, premorbid condition, immune status etc.) as well as by genetic diversity of circulating viruses.

Considering similar clinical symptoms, it is fairly hard to diagnose etiology in each single case by clinical symptoms. There is absolutely no pathognomonic symptoms for each particular diarrheal virus. The diagnosis of viral diarrhea can be established only in complex evaluation of patients with use of ELISA and PCR, though PCR is a more significant method.

Complete blood test for viral diarrhea showed neutrophilosis (especially in rotavirus), lymphopenia, and some elevation of erythrocytes sedimentation rate (more common in adenovirus).

Stool analysis of children sick with viral diarrhea in acute stage, would indicate gastroenteric inflammation. We are in agreement with opinion of V.P. Malovo (2011), who says that coprologic changes in viral diarrhea, that witness towards elevated intestinal passage, are determined by elevated evacuatory function of the intestine.

Stool testing of patients showed that patients with viral diarrhea more often develop abnormalities of microbiome of II and III grade. It is possible, that detected microbiome abnormalities in intestinal tract of children with acute viral diarrhea enabled colonization of intestinal wall and development of infectious process.

**The fifth chapter** presents the results of genotyping of noro- and rotoviruses. The current study for the first time uncovers molecular epidemiology of norovirus strains, that circulate in the territory of Uzbekistan. It was detected that genotype GII of norovirus prevails. (Fig. 2). Totally, out of 179 norovirus samples, genotype GII was detected in 95.0% of cases, and GI was detected in 4.5%, one case showed simultaneous presence of GII and GI, 0.5%.

The detected genotype GII is one of the most common genogroups of norovirus in the world (Noda, Fukuda et al., 2008) and can consist up to 95% of all cases of norovirus gastroenteritis (Zakikhany, Allen et al., 2012). Epidemiologic patterns of noroviral infection do not differ from the data obtained in other countries (Isakbaeva., Bulens et al, 2005).

According to the International Committee on Taxonomy of Viruses the detected virus refers to the group of Hawaii virus [U07611] (Hu/NLV/HV/1971/US) (Virus July 2013). The detected genotype GII.P12/GII.12 is recombinant. The recombinant genotype GII.12 was quite recently described and titled as new genotype. The outbreaks of norovirus



infection were registered in winter 2009-2010 in USA; in 16% of all cases the disease were caused by this genotype which previously have not been detected in the territory of the United States (Vega and Vinje, 2011). Earlier, this genotype caused outbreak of norovirus infection in South Korea (Won, Park et al., 2013). The detected new genotype of norovirus GII.12 presents scientific interest due to lack of information about this genotype. Thus additional studies are required, to explain the mechanisms for appearance of recombinant norovirus strains. The study of recombination and mutation processes in norovirus are the most important factor, that determines genetic diversity of the infection around the world (Siebenga, Vennema et al., 2007). The genotype GII.P12 that we detected in ORF1 indexed as P and earlier had not been described in literature. The sequence of pORF1 is named in accordance with their phylogenetic clustering. The genotype GII.P12, has likely derived due to recombination (especially with several genotypes VP1), but there is potential possibility for identification of that line into separate branch of genotypes type pORF1, in combination with new recombinant genotype of capsid. Thus genotype GII.P12 can change from letter identification of incomplete genotype to the complete genotype with own digital identification. One pORF1 sequence, not less than 1300 nucleotides with terminal 3' ORF1 is sufficient for assigning of pORF1 separate genotype. The prototype for each type pORF1 is the sequence that require minimal genome region, that is openly available (Kroneman, Vega et al., 2013). At this moment there is no openly available sufficient data on GII.P12, and additional studies are required to increase the database, to allocate given genotype to separate group.

Phylogenic analysis showed South-Eastern origin of norovirus strains that circulate in the territory of Uzbekistan. The detected strain is a result of recombination between Vietnamese and Japanese strains.

In our study, clinical manifestations of norovirus infection did not depend on virus genotypes. Our data coincides with opinions of majority of authors stating that clinical manifestations of norovirus infection do not depend of viral genotype (Kirby and Iturriza-Gomara, 2012; Huynen, Mauroy et al., 2013; My, Thompson et al., 2013; Trainor, Lopman et al., 2013).

In Uzbekistan investigations of molecular characteristics was conducted in 2007 (Flem, Musabaev et al., 2009). The investigators received data on prevalence and distribution of rotavirus genotypes. According to the data obtained back in 2007, genotype G1 was identified in 58% of cases, G2 consisted 25% of all cases, among P genotypes P8 and P4 were as common as 65% and 19% respectively. The most common combinations G1P8, G2P4, G3P8, G4P8, G9P8, G12P8 and G12P6 consisted 79,6%. As we compared data from 2007 with our data, we could note, that there is certain steadiness in patterns of dominant genotypes. However, new strain G9 appeared. It is worth to mention, that given genotype is titled as new genotype around the world and is increasing its presence in rotavirus gastroenteritis (Martinez-Laso, Roman et al., 2009; Abdel-Haq, Amjad et al., 2011; Nyaga, Jere et al., 2013).

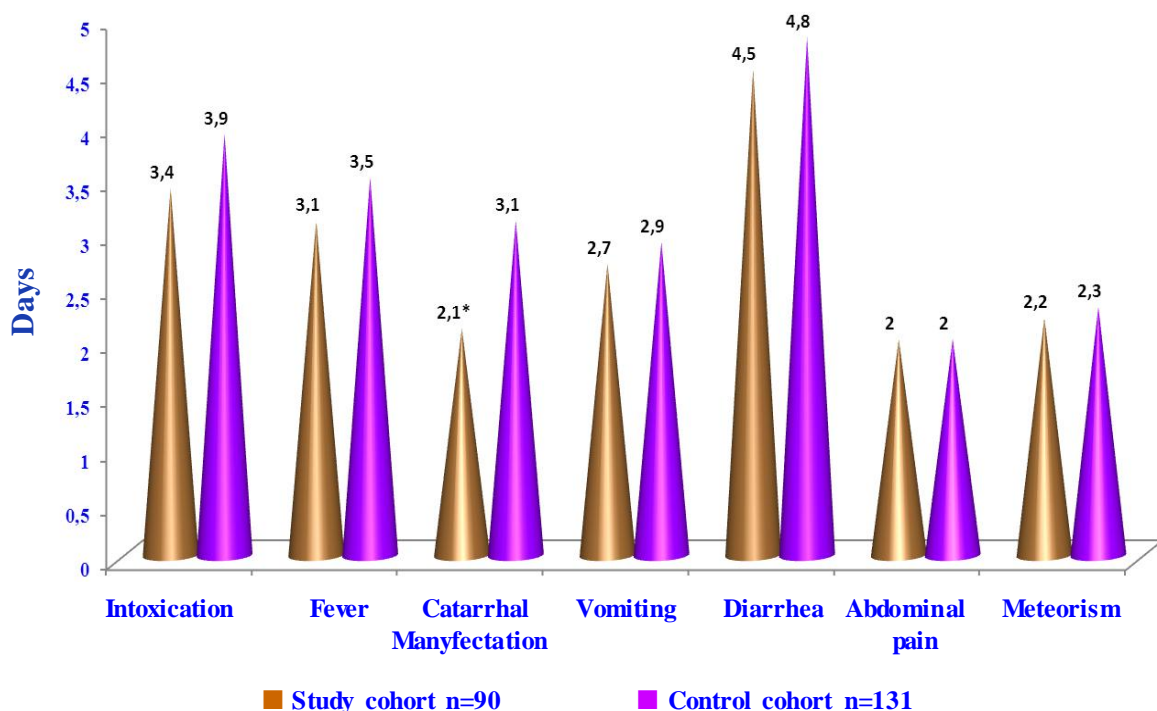
In the neighboring countries - Kazakhstan and Kyrgyzstan - an investigation of the genotypic patterns (Vainio, Latipov et al, 2013). The results of this research

show similar distribution between rotavirus genotypes. The genotypes G1P8 and G2P4 in Kyrgyzstan comprised for 44–64,7% and 12,7% respectively, and in Kazakhstan comprised 34.5-36.2% and 32,3% respectively. The fact can say on common epidemiologic pattern of rotavirus infection in the region.

According to multiple data, that was published around globally, there was no correlation between genotype of rotavirus and clinical and laboratory manifestations of the disease (Zuccotti, Meneghin et al., 2010; Tai, Huang et al., 2012; Kharchenko, Lavrukova et al., 2014).

**The sixth chapter** is dedicated to the effectiveness of complex treatment of viral diarrhea in children. In spite of achievements in the reseach of viral diarrhea, there are still many open questions regarding the principles of therapy of viral diarrhea, especially in patients of children age. Taking into account the absence of specific antiviral treatment of viral diarrhea, in treatment of children we used medication Anaferon pediatric. The choice of Anaferon was driven by its pharmacological activity (it possesses antiviral and immunomodulative activity). The advantage of Anaferon is that it does not develop addiction to it, does not have side effects, and is not restricted to child before 6 months. Children with diarrhea were divided into two cohorts depending on therapy type: cohort 1 basis consisted of patients on therapy+pediatric Anaferon (291 patients – study cohort), cohort 2 – basic therapy only, (361 patients – control cohort). The effectiveness of medication was assessed by the comparative analysis of clinical and laboratory data. The study cohort – received Anaferon pediatric in accordance to the treatment scheme. The therapy lasted for 5-7 days (until patients discharged from the hospital).

The assessment of clinical course of rotavirus infection had demonstrated that use of pediatric Anaferon did not provide a significant positive impact to dynamic of the disease (Fig. 3).



### Fig. 3. Duration of main clinical symptoms at rotovirus diarrhea with different therapies

Thus, in virtually all children of the study cohort the intake of the medication lead to insignificant decrease of intoxication ( $p>0,05$ ), compared with children who received just standard basic therapy. The duration of fever in the study cohort was less lasting, however without significant difference with the control cohort. It is remarkable the absence of positive impact of the drug to the general infectious syndrome.

The general evaluation of the dynamic of clinical manifestations in the study and control groups, allows to decide of the absence of any significant changes in disease. The duration of clinical symptoms in both cohorts was comparative ly similar, except for catarrhal manifestations, where the significant difference was noted ( $p<0,001$ ).

The similar results were obtained in use of Anaferon pediatric in children with noro-, adeno-, and astrovirus diarrhea.

Based on these results we can conclude that use of pediatric Anaferon in children with viral diarrhea has no practical effect to clinic course of diseases (except for the lengths of catarrhal manifestations).

The results of the study had shown, that in viral diarrhea, despite clinical recovery, children continue to excrete the virus and present epidemiological threat to community as a source of infection. It is worth to mention a positive effect of pediatric Anaferon to duration of virus excretion. Administration of the drug enabled the decrease of virus persistence (Table 2).

**Table 2**

**Proportion of virus elimination in different terms on therapy in children with viral diarrhea**

Infection	Patients' cohorts	Time of the study			
		5-7 days		10 days	
		aбс	%	aбс	%
Rotovirus	Study cohort n=30	16	53.3*	22	73.3**
	Control cohort n=25	5	20.0	7	28.0
Norovirus	Study cohort n=27	21	77.8*	27	100**
	Control cohort n=25	11	44.0	13	52.0
Adenovirus	Study cohort n=30	21	70.0*	29	96.7**
	Control cohort n=29	10	34.5	14	48.3
Astrovirus	Study cohort n=30	24	80.0*	30	100
	Control cohort n=30	13	43.3	17	56.7

Comment:

\* - statistical significance between study and control groups at discharge;

\*\* statistical significance between study and control groups in 10 days after discharge.

It was detected, that in rotavirus diarrhea the use of the antiviral drug led to the 2,6 time drop of antigen positive detection rate ( $p < 0.001$ ).

In norovirus infection we also identified the positive effect of the drug in respect to the duration of virus excretion. The virus elimination in case of norovirus diarrhea in the study cohort had decreased in 1.9 times versus the control cohort ( $p < 0.001$ ).

It was identified as a result of the study, that at time of clinical recovery, adenovirus did not eliminate in 70.0% of children, in 10 days after recovery – 96.7% of children who received combined therapy, and in control cohort of children who received basis therapy - in 34.5% and 48.3% of children respectively ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). The rate of virus detection in the study cohort decreased twice to compare with the control cohort.

In astrovirus diarrhea after treatment with antiviral medication, the detection rate of astrovirus antigen decreased in 1.8 times ( $p < 0.001$ ).

As known, the long virus excretion and high prevalence of asymptomatic forms supports virus recirculation and high incidence of sporadic cases and outbreaks. It often becomes a real challenge that worsens sanitary and epidemiologic situation in children communities.

In our opinion, prolonged virus excretion can be caused by chronic inflammation and atrophic changes in small intestine, that damages the process of basic nutrients absorption, as well as different degrees of microbiotop imbalance and other concurrent diseases.

According to results Anaferon pediatric contains antibodies to  $INF\gamma$ , affinity purified in release-active form which provide specific modifying impact to the antigen, to which they have generated, causing conformational (spatial) changes in the  $INF\gamma$  molecule. Besides, it has been detected that release active antibodies to  $INF\gamma$  enhance interaction of  $INF\gamma$  with the antibodies to  $INF\gamma$ . Apparently, sanating effect of Anaferon pediatric in viral diarrhea in children is associated with its influence to interferone status of these patients. The obtained data indicate to reasonability of inclusion of Anaferon pediatric into complex therapy of viral diarrhea in children. This is important both to single patients and the whole population, since this medication shortens the length of virus excretion in convalescent period; thus decreases the levels of sporadic incidence and outbreaks of viral diarrhea.

Summarizing the results of the study we can admit that Anaferon pediatric has no practical effect to clinical presentation of viral diarrhea in children (except for catarrhal manifestations), but one has to note the positive influence of the medication to duration of viral excretion and faster clearance of the virus, along with overall safety of the drug. Considering proven therapeutic effect, we recommend the use of the medication in complex therapy of viral diarrhea in children to prevent hospital spread of infection from patients with viral diarrhea in hospital settings.

**The chapter seven** of the dissertation we studied social-economic aspects of diarrheal disease in children.

We have studied the role of different factors, that impact the spread of acute diarrheal diseases in Bukhara, Khorezm, Fergana regions of the republic and in Tashkent city.

In this study we paid significant attention to evaluate social and hygienic features of households of children with diarrheal diseases. We found that 55% of all factors that determine health status of children within first year of life are related to social, hygienic and medical – conditions and life style. The studies have shown that majority of evaluated households lived in barely satisfactory living conditions, however the sanitary culture of many families was low, the food quality was low and mothers did not practice proper child care by their children age.

The expert analysis of medical records of children with viral diarrhea, has shown that in first and second year of age of children, their health is mainly influenced by such medical and biological factors as, age of mother and child, birth weight, sex, interval between deliveries, prematurity, mother's health state during pregnancy, complications of pregnancies and deliveries, health state of the newborns, feeding pattern and others. With age, the influence of these and other factors weakens, to be replaced with social-hygienic and medical-organizational factors. Multiple studies and practical observations have shown that child health is significantly determined by the mother's care to her own health condition, particularly in pregnancy. Delays in seeking attention of medical personnel aggravate the course of the disease, a lot of which could be prevented. The low medical activity of the families are indicated by fact that each fourth-fifth child is seeing doctor on the 6-15<sup>th</sup> day of the disease. Many children are hospitalized late because of non-consent of their parents, mothers treated children, and administered (26,7% - 40,0%), several antibiotics without medical consultation. Those who were treated at home ineffectively, later on were admitted to hospitals in severe condition. We can conclude that 78.0-88.7% of sick children in early stages of the disease were not seen by doctor and initiated inappropriate home treatment, since in many cases the diagnosis was not confirmed. The analysis of medical records of children with diarrheal diseases had shown that etiological causes of diarrhea were not identified and antibiotic therapy would be administered without indications for a long period (5-7 days), which further lead to chronic diarrhea syndrome. The literature data and the results of our study support the fact that the viruses are the cause of all acute diarrheas in majority of cases. All above mentioned facts would lead to sever, complicated illness, long stay in the hospital and respectively to economic burden of diarrheal diseases.

94 patients were enrolled in non-differentiated cost analysis of diarrhea case. We evaluated diarrhea related economic expenditures, in the aspect of potential perspectives of healthcare and community with regards to forecasted economic effectiveness of preliminary testing. We used Markov model to conduct the cost evaluation of economic burden of acute gastroenteritis. To conduct the static model we used indicators of cost analysis which included direct medical, non-medical expenses and indirect expenses by parents. It is identified that, early diagnostic of acute diarrhea in children ensures proper therapy tactics, shortens hospitalization

period and thus decreases economic burden of diarrheal diseases. Shortened length of hospitalization resulted in reduction of all costs in average by 20-30%.

Undisputedly, the specifics of acute viral diarrhea in children, its treatment, require further studies.

## CONCLUSION

1. Acute diarrhea in Uzbekistan in 77.5% of cases has viral origin. In 62.1% of cases it is mono-infection. Etiologic structure of monovirus diarrhea in children: rotavirus infection consists – 21.0%, norovirus infection – 17.0%, adenovirus infection – 14.0% and astrovirus infection – 10.0%.

2. Seasonality is typical for viral diarrhea and it is more common for colder seasons. The different viruses dominate in different seasons throughout the year. The morbidity spike of rotavirus infection is observed in winter and spring (January-May), norovirus infection – December through March, adenovirus infection – September through February (autumn-winter), and astrovirus infection – from October through December.

3. The prevalence of viral diarrhea varies by age groups. In the age group <1 year, rotavirus infection prevails among identified viruses (32,1%). Rotavirus and adenovirus infection is the most frequent among children of 1-3 year (56.1% and 62.6% respectively), astrovirus and norovirus infection – children above 3 year (53.3% and 59.2% respectively).

4. Clinical presentation of viral diarrhea has age-specific features. Children <1 year of age suffer from more severe acute viral intestinal infections. The younger the child, the more intense and long are the clinical symptoms. The viral diarrhea of children >3 year are mild with shorter duration of fever and diarrheal syndrome.

5. In majority of cases the roto-, noro-, adeno- and astrovirus infections are moderate severity (73.8%, 75.4%, 74.8% and 82.8% respectively). Acute intestinal infections of viral etiology have similar clinical features but can be distinguished from each other by prevalence, severity and lengths of general infectious syndrome and damage of gastro-intestinal tract. In this case PCR and immunoenzyme diagnostics can be crucial.

6. In the territory of Uzbekistan norovirus genotype GII is the most spread. The clinical presentation of the norovirus infection does not depend on virus genotype. Phylogenetic analysis had shown that the norovirus strains that were circulating in the territory of Uzbekistan have South-Eastern origin. The detected strain has emerged due to recombination of Vietnamese and Japanese strains.

7. Among rotavirus infection cases the most common G genotype is GI (56.3%), GII is detected in 21.7% and GIII in 10.8% cases. Among P genotypes, the most frequent is P8 (69.8%). In combination of rotavirus genotypes, in 49.8% of cases G1P8 was identified.

8. Administration of Anaferon pediatric in complex therapy of children with viral diarrhea improves virus elimination, reduce virus excretion time, enhance host sanitation thus decreasing incidence rate of single cases and outbreaks of viral diarrhea in hospitals and childcare facilities.

9. Socio-hygienic, medico-biologic and medico-organizational factors have complex impact to the clinical course of acute diarrheal diseases and complications.

10. Use of preliminary testing in acute diarrhea in children according to Markov model decreases current burden of disease from 6.4% to 13.7%.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Асилова М.У. Этиологическая структура и течение диареи у детей // Педиатрия. - Ташкент, 2007.- №1-2.- С.53-54. (14.00.00; №16).
2. Асилова М.У. Диарея у детей: диагностика, клиника, лечение и профилактика // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана – Ташкент, 2007.-№2 - С. 103 – 106. (14.00.00; №17).
3. Асилова М.У. Медико-организационные факторы, влияющие на смертность детей от диарейных заболеваний // Педиатрия. - Ташкент, 2009.- №3-4.- С.5-7. (14.00.00; №16).
4. Асилова М.У. Влияние условий и образа жизни семьи на заболеваемость детей диареей // Педиатрия. - Ташкент, 2009 - №1 – С. 9-11. (14.00.00; №16).
5. Асилова М.У. Роль медико-социальных условий жизни матерей на заболеваемость и смертность детей раннего возраста от диарейных заболеваний // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана - Ташкент, 2009 - №3. - С.15-17. (14.00.00; №17).
6. Асилова М.У. Влияние медико-организационных, медико-биологических факторов на развитие и исход диарейных заболеваний у детей // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2010.- №1.-С.40-43. (14.00.00; №17).
7. Асилова М.У. Эффективность применения Лацидофил-WM при вирусных диареях у детей // Журнал инфекционной патологии. – Иркутск, 2011.- Т.18.- №3-4. - С.13-17. (14.00.00; №83).
8. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей // Журнал инфектологии. – Санкт-Петербург, 2011. - №3. - Т. 3. - С.56-59.
9. Asilova M. Clinical characteristics of viral diarrhea in Uzbekistan // Medical and Health Science Journal// - Praha, 2012 - Vol. 11– P.78-83.
10. Latipov R., Asilova M., NazarovaA, Epidemiological charactereristics of viral diarrhea among children in Uzbekistan // Medical and Health Science Journal// - Praha, 2012.- Vol. 11. - P. 72-77.
11. Vainio K., Latipov R., Utegenova E., Kasymbekova K., Juraev R., Asilova M., Flem Y. Rotavirus genotype distribution in Kyrgyzstan and Kazakhstan, 2007-2009. // APMIS, 2012- Accepted 20 September. doi:10.1111/apm.12014. [Epub ahead of print].- P. 447-455. ((39 Impact Factor Search 1,922).
12. Latipov R, Asilova M., Musabaev E., RakhmanovaO, Pathogenic micro flora in stool samples and clinical manifestation of acute diarrhea among young children in Uzbekistan //Central Asian Research-to-practice Journal of Public Health// - Kazakstan, 2013.- 1(38).-P. 42-51.



13. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Латыпов Р.Р., Убайдуллаева Г.Б. Особенности клинического течения норовирусной инфекции в зависимости от возраста детей // Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014.- Т. 1.-№ 3.-С. 33-36. (14.00.00; №3).

14. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Латыпов Р.Р., Убайдуллаева Г.Б. Особенности сезонного и возрастного распределения вирусных диарей у детей //Журнал Теоретической и клинической медицины. -Ташкент, -2014.- Т.1.-№ 3.-С. 36-39. (14.00.00; №3).

15. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б., Латыпов Р.Р. Оценка эффективности препарата бифилакс (BIFILAXXKIDS) в лечении вирусных диарей у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология// - Ташкент, 2014.- Т. 1.-№ 3. –С. 51-56. (14.00.00; №15).

16. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Латыпов Р.Р. Молекулярные особенности норовирусной инфекции в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология// - Ташкент, 2014.- Т. 1.-№ 3.- С.56-63. (14.00.00; №15).

17. Асилова М.У. Оценка эффективности комплексного лечения с применением препарата Анаферон детский при вирусных диареях у детей // Педиатрия. - Ташкент, 2014.- №3-4.- С.50-53. (14.00.00; №16).

### **Патентлар (патенты, patents)**

18. Асилова М.У. Программа для диагностики острых и вирусных диарей у детей.//Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DGU 03048, от 24.02.2015 г.

### **И бўлим (II часть; II part)**

19. Асилова М.У. Состояние почек у детей, больных острыми диарейными заболеваниями // Актуальные проблемы экологии и гигиены в Узбекистане. Материалы научно-практической конференции. - Ташкент, 2008. - С.153.

20. Асилова М.У. Клинические особенности диарей у детей // Актуальные проблемы экологии и гигиены в Узбекистане - Ташкент, 2008. - С. 154.

21. Асилова М.У. Санитарная культура семей у детей с диарейными заболеваниями // Материалы практической конференции «Теоретические основы медико-экологических проблем в Узбекистане и его практическое решение».- Ташкент, 2009.- С.194.

22. Асилова М.У. Характеристика аденовирусной инфекции у детей //Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний».- Ташкент, 2010 - С. 26-27

23. Асилова М.У. Этиологическая структура вирусных диарей у детей //Журнал инфектологии. – Санкт Петербург, 2010. - Т. 2. - №3. - С. 47.

24. Мусабаев Э.И., Асилова М.У. Клинические особенности аденовирусной диареи у детей // Журнал инфектологии. - Санкт Петербург, 2010. –Т. 2.- №3.- С.137.

25. Мусабаев Э.И., Асилова М.У., Убайдуллаева Г.Б. Аденовирусные диареи у детей // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к оказанию медицинской помощи детям».- Ташкент, 2010.- С.75-76.

26. Асилова М.У. Оценка эффективности пробиотика – синбиотика в лечении вирусных диарей у детей // Сборник тезисов научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2011.- С.60-61.

27. Латыпов Р.Р., Рахманова Ж.А., Асилова М.У. Значение адено и астро вирусной инфекций в структуре острых детских диарей в Узбекистане. Материалы II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2012.- С.94-95.

28. Латыпов Р.Р., Рахмонова Ж.А., Асилова М.У. Эпидемиология норовирусной инфекции в Узбекистане // Материалы II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2012.-С. 95.

29. Musabaev E.I., Asilova M.U., Latipov R.R. Rotavirus co-infections in children with diarrhea in Uzbekistan // Tent international rotavirus symposium.- Bangkok, 2012.-P.65-66.

30. Асилова М.У. Биохимические сдвиги при вирусных диареях у детей // Материалы II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2012.- С.85.

31. Мусабаев Э.И., Асилова М.У., Латыпов Р.Р. Сравнительная оценка диагностической эффективности иммуноферментного анализа и метода полимеразной цепной реакции при вирусных диареях у детей // Материалы II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний. -Ташкент, 2012. - С. 97.

32. Асилова М.У. Характеристика микробиоценоза кишечника при рота-адено-, и астровирусной диареях у детей // Материалы II научно-практической конференции по проблеме инфекционных заболеваний. - Ташкент 2012. -С. 86.

33. Асилова М.У., Латыпов Р.Р. Дисбактериоз кишечника у детей: встречаемость и роль антибактериальных препаратов //Материалы научно-практической конференции «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней» - Ташкент, 2013. - С.19-20.

34. Мухамедова У., Асилова М.У., Латыпов Р.Р. Характеристика пациентов поступивших в отделение кишечных инфекций НИИ Вирусологии по поводу острого гастроэнтерита // Сборник научных работ научно-практической конференции «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний» - Ташкент, 2013. - С.72.

35. Латыпов Р.Р., Асилова М.У., Рахманова Ж.А. Структура и коинфекция возбудителей диарейных заболеваний у детей в возрасте до 5 лет в Узбекистане // Научно-практический журнал «Медицина Кыргызстана».- Кыргызстан, 2013- №4.- С.205-206.

36. Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Состояние микробиотопа кишечника при вирусных диареях у детей // Журнал «Теоретической и клинической медицины».- Ташкент, 2014.- Т. 2.-№ 3.-С. 17

37. Рахманова Ж.А., Латыпов Р.Р., Асилова М.У. Эпидемиологические особенности астровирусной инфекции в Центрально-азиатском регионе (ЦАР) // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с межд. участием «Молекулярная диагностика 2014». – Москва, 2014.- Т. 1.-С 398-399.

38. Рахманова Ж.А., Латыпов Р.Р., Асилова М.У. Эпидемиология и бремя ротавирусной инфекции в Центрально-азиатском регионе (ЦАР) // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014». - Москва, 2014.- Т. 1.-С.400-401.

Афтореферат «Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди ( 07.04. 2015 йил).

---

Босишга рухсат этилди: 09.04.2015 й.  
Ҳажми: 4,75-б.т. Адади: 100 нухса. Буюртма: №042  
Тошкент Давлат иқтисодиёт университети босмахонасида чоп этилди  
Тошкент, Ўзбекистон шоҳ кўчаси, 49-уй